

13
O'ZBEKISTON RESPUBLIKASI SOG'LIQNI SAQLASH VAZIRLIGI
TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI
KLINIK FARMAKOLOGIYA KAFEDRASI



**GEMOSTAZ TIZIMIGA TA'SIR ETUVCHI
DORI VOSITALARINING
KLINIK FARMAKOLOGIYASI**

O'quv-uslubiy qo'llanma

Davolash, tibbiy pedagogika, xarbiy-tibbiy fakultet talabalari uchun

Toshkent 2021

O'ZBEKISTON RESPUBLIKASI SOG'LIQNI SAQLASH VAZIRLIGI
TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI
KLINIK FARMAKOLOGIYA KAFEDRASI

“Tasdiqlayman”

Toshkent tibbiyot

akademiyasi o'quv ishlari

bo'yicha prorektori

professor Boymuradov Sh.A.



2021

**GEMOSTAZ TIZIMIGA TA'SIR ETUVCHI DORI
VOSITALARINING KLINIK
FARMAKOLOGIYASI**

O'quv-uslubiy qo'llanma

Davolash, tibbiy pedagogika, xarbiy-tibbiy fakultet talabalari uchun

Toshkent 2021

Tuzuvchilar:

- L.J. Musaeva** - Toshkent tibbiyot akademiyasi klinik farmakologiya kafedrasida katta o'qituvchisi, tibbiyot fanlari nomzodi
- A.V. Yakubov** - Toshkent tibbiyot akademiyasi klinik farmakologiya kafedrasida mudiri, tibbiyot fanlari doktori, professor
- P.S. Zufarov** - Toshkent tibbiyot akademiyasi klinik farmakologiya kafedrasida tibbiyot fanlari doktori, professor
- D.S. Akbarova** - Toshkent tibbiyot akademiyasi klinik farmakologiya kafedrasida dotsenti, tibbiyot fanlari nomzodi
- D.Z. Abdusamatova** - Toshkent tibbiyot akademiyasi klinik farmakologiya kafedrasida katta o'qituvchisi, tibbiyot fanlari nomzodi

Taqrizchilar:

- X.T. Miraxmedova** - Toshkent tibbiyot akademiyasi 1-son Ichki kasalliklar propedeutikasi kafedrasida mudiri, tibbiyot fanlari doktori, dotsent
- L.T. Daminova** - Toshkent davlat stomatologiya instituti 1-sonli terapevtik yo'nalishdagi fanlar kafedrasida professori, tibbiyot fanlari doktori

Toshkent tibbiyot akademiyasining "Markaziy uslubiy xay'ati" tomonidan ko'rib chiqilgan va chop etishga tavsiya etilgan.

Majlislar bayoni № 3 "24" NOYABR 2020 yil.

Toshkent tibbiyot akademiyasining "Ilmiy kengashi" tomonidan ko'rib chiqilgan va chop etishga tavsiya etilgan.

Majlislar bayoni № 4 "25" DEKABR 2020 yil.

OTM kengash kotibi



Ismailova G.A.

TOSHKENT TIBBIYOT
AKADEMIYASI KUTUBXONASI
№ _____

GEMOSTAZ TIZIMIGA TA'SIR ETUVCHI DORI VOSITALAR

Gemostaz – bu tomir o'zanida qonni saqlab qolishga, qon ketishni oldini olish va tromb sababli tomir okklyuziyasida qon oqimini tiklashga yo'naltirilgan jarayon.

Gemostaz jarayonini bir-birini qisman to'ldirib ketma-ket keladigan to'rtta bosqichga ajratish mumkin:

- 1) mahalliy vazokonstriksiya, birlamchi qon yo'qotilishini chegaralab tomir devori shikastlangan joyda trombositlar va qon ivish tizimining zardob omillarini to'planishiga yordam beradi;
- 2) trombositlar adgeziyasi va agregatsiyasi, ular trombositlar trombi hosil bo'lishi bilan yakunlanadi;
- 3) qon ivish tizimining faollashishi, fibrin hosil bo'lishiga olib keladi, fibrin esa trombositlar trombi mustahkamlaydi;
- 4) fibrinolitik mexanizmlar yordamida tomir bo'shlig'idan trombi massalari olib tashlangandan so'ng qon oqimi tiklanishi.

Hozirgi vaqtda trombi hosil bo'lishi tomir devori komponentlari, trombositlar va qonning ivish hamda ivishga qarshi tizimlari orasidagi o'zaro murakkab ta'sirning yakuniy natijasi ko'rinishi ekanligi umumqabul qilingan deb hisoblanadi.

Trombogenez jarayoni.

Endotelial hujayralar shikastlanganida himoya omillarining paydo bo'lishi buziladi, to'qima tromboplastini ajraladi, u qon ivishining tashqi yo'lini boshlaydi. Bundan tashqari, endotelial hujayralar shikastlangan joyda trombositlar subendotelial matriksning komponentlari bilan tutashadi, o'zaro bog'lanib trombositlarning tomir devoriga adgeziyasini ta'minlab beradi. Keyin, Villebrand omili ishtirokida (VIII omil bilan bir kompleksda) trombositlarning birlamchi agregatsiyasiga olib keladigan trombositlar shakli va hossalari o'zgarishi sodir bo'ladi. SHu bilan bir qatorda "ozod qilish reaksiyasi rivojlanadi", ya'ni trombositlardan ikkilamchi agregatsiyani boshlaydigan ADF sekretsiya qilina boshlaydi. Bundan tashqari, trombositlarda SOG va tromboksansintetaza

ishtirokida araxidin kislotasidan tromboksan A2 sintezlanadi, u ham ikkilamchi agregatsiyani kuchaytiradi. Ko'rib chiqilgan har bir agent (kollagen, ADF, tromboksan A2, trombin va boshq.) trombositlar yuzasida spetsifik retseptorlariga ega, ularga ta'sir ko'rsatish oqibat natijada IIv/IIIa glikoproteidli kompleks faollashishiga olib keladi, ular esa fibrinogen uchun retseptor sifatida xizmat qiladi. Faollashgan trombositlar fosfolipidlari o'zlarining yuzalarida qonning ivish zardob omillari absorbsiyasiga sababchi bo'ladi, trombin hosil bo'lish jarayonini tezlashtiradi. Yuqorida ko'rsatilgan jarayon bilan bir vaqtda qonning ivish tizimi reaksiyalari oqimi ham sodir bo'ladi.

Ikkala jarayon bir-birini to'ldiradi va natijada trombositlar trombdan fibrinli tromb hosil bo'ladi. Qonning ivishi jarayonida trombin trombomodulin bilan bog'lanib unga ta'sir ko'rsatadi va fibrinolizni boshlaydi (indutsirlaydi). Bu jarayonda ham antitrombin III, endogen geparin va to'qima hamda urokinazali plazminogen faollashtirgich ta'sirida plazminogendan hosil bo'ladigan plazmin ishtirok etadi. YUqorida bayon etilganlar trombnng lizisi bilan birga kechadi.

Jadval 1. Gemostaz tizimiga ta'sir etadigan dori vositalar tasnifi.

Ta'sir sathi	Ivish jarayonini bosadigan (antitrombositlar) preparatlar	Ivishni kuchaytiradigan preparatlar (gemostatiklar)
Koagulyasiya bo'g'ini	Bevosita ta'sirga ega antikoagulyantlar Bilvosita ta'sirga ega antikoagulyantlar	bevosita ta'sirga ega prokoagulyantlar bilvosita ta'sirga ega prokoagulyantlar
Fibrinoz tizimi	fibrinolitiklar	fibrinoliz ingibitorlari
Trombositlar bo'g'in	antiagregantlar	proagregantlar

Bevosita ta'sirga ega antikoagulyantlar.

Tasnifi:

1. Antitrombin III darajasiga bog'liq antikoagulyantlar:

a) fraksiyalanmagan geparin (FMG);

b) fraksiyalangan past molekulari geparinlar (FPMG): enoksaparin natriy (kleksan); nadroparin kalsiy (fraksiparin); dalteparin natriy (fragmin);

v) geparinoidlar: sulodeksid (vessel);

g) faollashgan X omilning selektiv ingibitorlari: fondaparinuks, (ariksa); rivaroksaban (ksarelto); apiksaban (elivis);

2. Antitrombin III darajasiga bog'liq bo'lmagan antikoagulyantlar:

a) tabiiy girudin; tabiiy girudinning rekombinant shakllari, lepirudin (reflyudan); kichik molekulyar massali girudinning yarim sintetik analogi – bivalirudin;

b) trombinning (IIa) selektiv ingibitori: dabigatran eteksilat (pradaksa).

ANTITROMBIN III DARAJASIGA BOG'LIQ ANTIKOAGULYANTLAR.

Ta'sir mexanizmi va asosiy farmakodinamik samaralari.

Geparin ma'lum bir strukturaga ega emas, har xil uzunlikdagi va molekulyar massaga ega sulfatlangan mukopolisaxaridlarning turli-tuman guruhini ifodalaydi. Geparinning o'rtacha molekulyar massasi chamasi 10000-16000 Dalton atrofida o'zgarib turadi. Geparin molekularining taxminan 1/3 antitrombin III bilan bog'lanadi; aynan u geparinning antikoagulyant faolligini (700 martagacha) oshiradi.

Faollashgan antitrombin III serinli proteazalarni – IIa, VIIa, Xa, XIIa, XIIa ivish omillarini bosadi. Qolgan 2/3 molekula terapevtik konsentratsiyalarda juz'iy antikoagulyant faollik ko'rsatadi.

Geparin qon ivish omillarining deyarli barchasini bloklaydi, ifodalangan antitrombinli faollikga ega, protrombinning trombinga o'tishini buzadi, trombositlar agregatsiyasini tormozlaydi, gialuronidaza faolligini yo'q qiladi va qonning fibrinolitik hossasini o'rtamiyona oshiradi.

Geparin katta dozalarda ortiqcha hosil bo'lgan trombin faolligini yo'q qiladi va fibrinogendan fibrin hosil bo'lishining oldini oladi, trombositlar agregatsiyasini o'rtacha pasaytiradi. Geparin, qon zardobidan xilomikronlarni chiqarib tashlashda ishtirok etadigan lipoproteinli lipaza faolligini ham oshiradi.

Geparin ta'siri uning qon zardobidagi konsratsiyasiga bog'liq: agar u 0,1 birl/ml dan past bo'lsa, preparat ivish vaqtini o'zgartirmasdan ivishning X omilini sekinlashtiradi. Geparin konsratsiyasi 0,2-0,5 birl/ml bo'lganda gipokaogulyasiyani chaqiradi, qon ivish vaqtini (protrombin vaqtini) kattalashtirib tromb hosil bo'lishini oldini oladi. Konsratsiyasi 0,7-0,8 birl/ml dan ko'p bo'lganda geparin protrombin vaqtini kattalashtiradi, 1 birl/ml konsratsiyasida (100 000 birl/kun dozadan ortiq bo'lganda) antitrombinli ta'sirga ega bo'ladi va trombositlar agregatsiyasini to'xtatadi.

Geparin antiaterosklerotik (xolesterin va qon zardobi β -lipoproteidlar konsratsiyalarini kamaytiradi), og'riq qoldiruvchi, yallig'lanishga qarshi, allergiyaga qarshi, immunsupressiv, gipoglikemik (insulin va boshqa qand miqdorini pasaytiruvchi preparatlar ta'sirini kuchaytiradi), diuretik va kaliy saqlovchi ta'sirlarga ega; gialinuronidaza faolligini pasaytiradi; gistamin, serotonin, AKTG va aldosteronning fiziologik antogonisti; antigen-antitanacha reaksiyasini tormozlaydi, komplemet tizimi faolligini kamaytiradi, tomir devorida qilib va suyak iligida oksidlanuvchi fosforlanishni kuchaytiradi. Geparin rezistent tomirlarni kengaytirishi hisobiga periferik tomirlarning umumiy qarshiligini pasaytiradi, koronar arteriyalar spazmini bartaraf qiladi. Katta dozalari qo'llanilganda leyko- va trombositopeniyani chaqiradi, retikulotsitlar, limfotsitlar, monotsitlar va eozinofillar miqdorini oshiradi. Preparat qalqonsimon bez funksiyasini kuchaytiradi, tiroksinning oqsil bilan bog'lanishini kamaytiradi. Bunda tireotrop gormon darajasi pasayadi.

Past molekulyar geparinlar depolimerizatsiya uslubi bilan "oddiy" geparindan olinadi, ularda molekulyar massasi 5400 Da dan kam bo'lgan fraksiyalar ko'p bo'ladi va oddiy geparinda ustun keladigan katta molekulyar fraksiyalar umuman bo'lmaydi. Ko'pchilik past molekulyar geparinlar Xa omiliga nisbatan kuchli ifodalangan faollikga va IIa (trombin) omiliga nisbatan kuchsiz faollikga ega, bu trombin hosil bo'lishining ancha ifodalangan bosilishini ta'minlaydi: Xa omilining bitta molekulasi faolligi yo'q qilinishi IIa omilining chamasi 50 ta molekulasi sintezini oldini oladi. Past molekulyar geparin Villebrand

omili chiqarilishini bosadi, bu uning o'tkir bosqichli oshishini oldini oladi. Past molekulyar geparin plazminogen faollishtirgich ingibitori ajralib chiqishiga kuchliroq ta'sir qiladi, bu kompleks antitrombotik ta'sirni kengaytiradi. Past molekulyar geparinlarning antiagregant ta'siri faollashgan qisman tromboplastinli vaqtga ta'siriga qaraganda baland bo'lishi sababli "oddiy" geparindan farqlanadi. Trombinga, trombotsitlar adgeziyasiga va fibrinoliz tizimiga ancha kuchsiz ta'sir qilishi sababli past molekulyar geparinlar kamroq nojo'ya ta'sirlar keltirib chiqaradi. Past molekulyar geparin trombotsitlar va IV trombotsitar omil bilan bog'lanadi, shuning uchun autoimmun trombositopeniya rivojlanish ehtimoli past bo'ladi. Past molekulyar geparin tomirlar o'tkazuvchanligiga sust ta'sir qiladi, bu bilan ularni qo'llaganda qon ketishlarning kamligi tushuntiriladi. Past molekulyar geparin ishlatilganda preparatning osteoblastlar bilan bog'lanishi pastligi sababli osteoporoz rivojlanishi kam kuzatiladi, bu katta yoshdagi bemorlarda qo'llanilishida katta ahamiyatga ega.

Past molekulyar geparin fraksiyalanmagan geparinlar bilan bir qatorda anamnezida venoz tromboemboliyalar, yurakning sun'iy klapanlari, antifosfolipid sindrom mavjud homilador ayollarda qo'llaniladi, sababi ular qon-yo'ldosh to'siqdan o'tmaydi. Esda tutish kerak-ki, past molekulyar geparinlar bilan davolash ko'pchilik hollarda qat'iy farmakoterapiya nazoratini talab qilmas ekan, unda preparatlarning farmakokinetikasi o'zgarishi tufayli ushbu guruh bemorlaridagi homiladorlikda koagulogramмага jiddiy e'tibor qaratish lozim. Preparatlar homila rivojlanishi orqada qolishining kompleks terapiyasida (yo'ldosh orqali qon aylanishining me'yorlashishi), antifosfolipid sindromda va gerpetik infeksiyada vaqidan ilgari tug'riqlar xavfini kamaytirish uchun ham qo'llanilishi mumkin.

Past molekulyar geparinning fraksiyalanmagan geparindan farqlari:

1. Trombin faolligi yo'qotilishiga deyarli ta'sir qilmaydi, ammo Xa omili faolligini ancha samarali tarzda yo'q qiladi, sababi 1 birl. Xa omilini bog'lab olishi 50 birl. trombin hosil bo'lishini to'xtatadi. Xa:IIa omil faolligi yo'q qilinishi 2:1-4:1 ni tashkil qiladi.

2. Uzoq vaqt ta'siri. Kuniga 1-2 marta kiritish imkoniyati borligi.

3. Teri ichiga chuqur yuborilgandan keyin yuqori biologik foydasi (90%) (fraksiyalanmagan geparinlarda biologik foydasi 15-20%).

4. Monocho'qqili (bir tekis) eliminatsiya. Fraksiyalanmagan geparin ikkita eliminatsiya bosqichiga ega – tez va sekin. Organizmdan chiqarilishining asosiy yo'li – buyraklar. Buyraklarning surunkali etishmovchiligida T1/2 ancha jiddiy tarzda ortadi.

5. Qon zardobi oqsillari bilan past bog'lanishi, demak uncha katta bo'lmagan dozalarni yuborganda ham antikoagulyant faollikni saqlab qolishi.

6. Trombotsitopeniya va gemorragik asoralar, osteoporoz rivojlanishining tezligi pastligi.

7. Davolash xavfsizligini puxta laborator nazorat qilishga zarurat yo'qligi.

Antitrombin III – odam zardobidan olinadigan molekulyar massasi 58000 Da bo'lgan glikoproteid. Antitrombin III liofilizirlangan quruq faol modda ko'rinishida geparin kofaktoriga o'xshash; kofaktordan farqli ularoq u konservantlar va pirogen moddalarni o'zida tutmaydi. Uning ta'sir mexanizmi va farmakologik samaralari trombin bilan o'zaro ta'sirlashib komplekslar hosil bo'lishi bilan bog'liq, bu fibrinogenning fibringa aylanishiga to'sqinlik qiladi.

Qo'llashga ko'rsatmalar: antitrombin III ning irsiy etishmovchiligi (trombli asoratlarni davolash va oldini olish uchun) va disseminirlangan tomir ichi ivish sindromi.

Farmakokinetikasi.

Geparin oshqozon-ichak trakti orqali absorbsiya qilinmaydi, mushak orasiga yoki teri ostiga in'eksiya qilinganda yaxshi so'riladi. Yo'ldosh orqali o'tmaydi va ona sutiga tushmaydi. Taqsimlanish hajmi 40-100 ml/kg. Lipoproteidlar bilan katta darajada, fibrinogen bilan kam darajada, zardob albuminlari bilan juz'iy darajada bog'lanadi. Preparat jigarda, buyraklarda va biriktiruvchi to'qimada past antikoagulyant faollikka ega urogeparinga metabolizatsiya bo'ladi. Katta dozalarda vena ichiga yuborilganda o'zgormagan holatda buyraklar tomonidan chiqariladi. Umumiy klirens (0,5–2,0 ml/daqiq) va yarim chiqarilish davri (30–150 daqiqa) dozaga bog'liq. Ayollarga qaraganda erkaklarda T1/2 kam; u chekuvchilarda

qisqaradi, o'pka arteriyasi tromboemboliyasida keskin kamayadi va venoz trombozlarda, jigarining o'tkir nekrozida juz'iy pasayadi, buyraklar, jigar funksiyalarining ifodalangan buzilishlarida ortishi mumkin. Past molekulyar geparinlarning Smax teri ostiga yuborilgandan keyin 3 soat o'tib erishiladi. T_{1/2} 2 soatdan 4 soatgacha o'zgarib turadi. Xa omil borasidagi faolligi 18 soat davomida qayd qilinadi, Ila omilga nisbatan faolligi juz'iy va kiritilgandan so'ng 3 soatdan o'tib maksimumga etib boradi.

Geparin va past molekulyar geparin qo'llanilishiga ko'rsatmalar:

- 1) natriy geparin venoz trombozlar va emboliyalar, o'pka arteriyasi tromboemboliyalarini davolash va oldini olish uchun ishlatiladi. U yurak nuqsonlari, bo'lmachalar tebranishlari mavjud bemorlarda arterial tromboemboliyalarni davolash va oldini olish uchun ko'rsatilgan. Preparatni disseminirlangan tomir ichi ivish sindromi (DTIS)ning boshlang'ich bosqichlarida, yurak klapanlari protezlari qo'yilgan, stenokardiya, miokard infarkti bor bemorlarda tromboz va emboliyalarni oldini olish uchun qo'llaniladi. Geparin – homiladorlarda tromboembolik asoratlarni oldini olish va davolash uchun tanlov preparati.
- 2) past molekulyar geparinlar trombozlar va emboliyalarni davolash va oldini olish uchun ko'rsatilgan, asosan jarrohlik va ortopedik amaliyotlarda, buyraklarning o'tkir va surunkali etishmovchiliklarini davolashga qaratilgan gemodializda gemokoagulyasiyaning oldini olish uchun ko'rsatilgan.

Antitrombin III, uning tug'ma va orttirilgan etishmovchiliklarida, jigar funksiyasining og'ir buzilishlarida, sariqlikda, koagulopatiyalarda, tromboembolik asoratlar oldini olish va davolashda ko'rsatilgan.

Dozalash tartibi: geparinning dozalash tartibi kasallik xususiyati va kiritish yo'liga bog'liq (2-jadval).

Jadval 2. Organizmga yuborishning turli yo'llarida geparin ta'sir qilishining davomiyligi.

Kiritish yili	Latent davr, daqiqa	Ta'sir davomiyligi, soat	Samara ifodalanganligi
---------------	---------------------	--------------------------	------------------------

Vena ichiga	0-10	2-6	juda kuchli
Mushak orasiga	15-60	2-8	kuchli
Teri ostiga	40-90	4-12	o'rtamiyona

Nojo'ya ta'sirlari va qarshi ko'rsatmalar.

Gemmoragik sindrom dozani oshirib yuborilganligi yoki yuqori sezuvchanlik natijasi bo'lishi mumkin. Geparinning katta dozalari uzuk-uzuk tarzda qo'llanganda, uni vena ichiga yuborganda, uzoq vaqt (2-3 haftadan ko'p) foydalanganda qon ketishlar xavfi ortadi. Xavf omillari bo'lmaganda geparin yuborilishi to'xtatilganda gemorragik sindrom tezda yo'qolib ketadi.

Retrombozlar (rikoshet sindromi) geparinni tez yoki vaqtdan ilgari bekor qilganda yuzaga keladi (bekor qilish sindromi). Geparinni bilvosita antikoagulyantlar yoki antiagregantlar qo'llash sharoitida dozasini va kiritish sonini sekin-asta pasaytirib bekor qilish lozim.

Allergik reaksiyalar kam kuzatiladi; ular juz'iy ifodalangan, davolashning 3-7-kunlariga kelib bosh og'riqlari, artralgiyalar, mialgiyalar, eshak emi, teri qichishishi bilan, shuningdek 5-7 kunlik tanaffusdan keyin geparinni takroriy tayinlanganda paydo bo'ladi.

Geparinning biriktiruvchi to'qimaga ta'siri sochlarning ma'lum bir joyda yoki tarqoq to'kilishiga, kam holatlarda – sochlarning oqarishiga olib kelishi mumkin. Bu ko'rinishlar ko'pincha davolashning 3-20 haftasida yuzaga kelib, 3 haftadan 25 haftagacha davom etadi. Allopetsiya odatda preparat bekor qilingandan keyin 1-2 oy o'tib yo'qolib ketadi.

Geparinning katta dozalarini vena ichiga oqim bilan tez yuborish arterial bosimning qisqa vaqtga tushishini keltirib chiqarishi mumkin. Preparatning oshqozon-ichak trakti mukopolisaxaridlariga ta'siri ba'zida ich kelishining kuniga 2-4 marta tezlashishi bilan kechishi, va u davolash to'xtatilgandan so'ng bir necha kun davomida saqlanib qolishi mumkin. Geparin mushak orasiga yuborilganda terining lokal sezuvchanligi buzilishi ehtimoli bor.

Antitrombin o'zida gepatit virusi va odam immun tanqisligi virusini tutmaydi. Antitrombin III kiritilganda tana harorati oshishi kuzatilishi mumkin (kam hollarda).

Geparin va past molekulyar geparinlarni tayinlashga qarshi ko'rsatmalar.

Geparin va past molekulyar geparinlarni tayinlashga mutloq qarshi ko'rsatmalar bo'lib qon ketishlar yoki qon talashlar bilan kechadigan har qanday kasallik hisoblanadi (disseminirlangan tomir ichi qon ivishi va ichki a'zolar infarkti bundan mustasno): oshqozon-ichak trakti va siydik-tanosil yo'llaridan qon ketishlar, oshqozon-ichak traktining, o'pkalarning, siydik-tansil tizimining o'smalari, to'g'ri ichakning varikoz kengaygan venalaridan qon ketishi, gemorroidal qon ketishlar; orqa miya suyuqligida qon mavjudligi; koagulopatiyalar, trombotsitopatiyalar, gemorragik diatez; yomon sifatli arterial gipertenziya – arterial bosim 180/120 mm sim.ust.dan baland; anamnezda gemorragik insult; bosh va orqa miyadagi shikastlar va operatsiyalar; aortaning qavatlanuvchi anevrizmasiga yoki o'tkir pankreatitga shubha; geparinni ko'taraolmaslik.

Qon ketish xavf omili bo'lib kapillyarlarning o'tkazuvchanligining oshishi, tarqalgan angiopatiyali og'ir qandli diabet, sepsis, bakterial endokardit, miya qon aylanishi buzilishi bilan kechgan bosh miya qon tomirlarining ifodalangan aterosklerozi, gemokaogulyasiya buzilishlarisiz jigar va buyraklarning og'ir shikastlanishlari, miokard infarkti sharoitida yurakning o'tkir anevrizmasi va perikardit, arterial bosimning 180/100 mm sim.ust.dan barqaror oshishi, o'pkalar shishi, kaxeziya, 70-80 yoshdag katta yosh, tug'ruqdan keyingi va operatsiyadan keyingi erta davr.

Geparinli terapiya sxemalari:

Davolash maqsadida – o'tkir holatlarda: vena ichiga tez uzluksiz bolyus 60-70 birl/kg (lekin 5000 birl.dan ko'p emas), keyin 12-15 birl/kg/soat boshlang'ich tezlikda geparinni doimiy vena ichi infuziyasi (ammo 1000 birl/soat dan ko'p

emas). Keyinchalik doza qisman faollashgan trombin vaqti (QFTV)ga qarab tanlanadi.

Profilaktik maqsadda – geparinning kichik (10000-15000 birl/kun) yoki o‘rta (20000-30000 birl/kun) dozalari teri ostiga. Kiritish soni kuniga 4 marta yoki kattalashtirilgan dozada ikki marta (12500 birl/kun).

ST segmenti ko‘tarilgan miokard infarktida trombolitik terapiya: natriy geparin 60 ME/kg dozada vena ichiga bolyus shaklida (maksimal doza 4000 ME), keyinchalik 24-48 soat mobaynida 12 ME/kg dozada vena ichiga infuziya (1000 ME/soatdan ko‘p emas). Qisman faollashgan trombin vaqtining maqsadli sathi – 50-70 soniya, bu me’yordan 1,5-2,0 marta yuqori; Qisman faollashgan trombin vaqti nazorati – terapiya boshlanganidan keyin 3, 6, 12 va 24 soatda.

Jarrohlik aralashuvlaridan keyin tromboembolik asoratlarni natriy geparinning kichik dozalari qo‘llanilgan holda oldini olish: natriy geparin teri ostiga, qorin burmasiga chuqur kiritiladi. Boshlang‘ich doza – operatsiya boshlanishidan oldin 5000 MG. Operatsiyadan keyingi davrda – 7 kun davomida har 8-12 soatda 5000 ME dan bemorning harakatchanligi to‘liq tiklanguncha (vaqtliroq tiklanishiga bog‘liq holda). Tromboembolik asoratlar oldini olish uchun natriy geparin kichik dozalarda qo‘llanilganda Qisman faollashgan trombin vaqtini nazorat qilish shart emas.

Yurak-tomir jarrohliligida ekstrakorporal qon aylanish tizimi qo‘llanilgan holda bajarilgan operatsiyalarda: natriy geparin uchun boshlang‘ich doza 150 ME/kg dan kam emas. Keyin geparin uzluksiz vena ichiga infuziya yo‘li bilan 15-25 tomchi/daqiqa tezlikda 1 l infuzion eritmaga 30000 ME dozada olib boriladi. Umumiy doza odatda 300 ME/kg ni tashkil qiladi (agar operatsiyaning taxmin etilgan davomiyligi 60 daqiqadan kam bo‘lsa) 400 ME/kg (agar operatsiyaning taxmin etilgan davomiyligi 60 daqiqa yoki undan ko‘p bo‘lsa).

Gemodializda qo‘llash: natriy geparinning boshlang‘ich dozasi – 25-30 ME/kg (yoki 10000 ME) vena ichiga bolyusli, keyin natriy geparinning uzluksiz infuziyasi 20000 ME/100 ml 0,9% li natriy xlorid eritmasida 1500-2000 ME/soat

tezlikda (agar gemodializ tizimlarini qo'llash bo'yicha yo'riqnomada boshqa tartib ko'rsatilmagan bo'lsa).

Natriy geparinni pediatriyada qo'llash: bolalarda natriy geparinni qo'llash bo'yicha adekvat nazorat qilinadigan tadqiqotlar amalga oshirilmagan. Taqdim etilgan tavsiyalar klinik tajribaga tayangan: boshlang'ich doza – 75-100 ME/kg vena ichiga bolyusda 10 daqiqa davomida, tutib turuvchi doza: 1-3 oylik yoshdagi bolalarda – 25-30 ME/kg/soat (800 ME /kg/kun), 4-12 oylik yoshdagi bolalar – 25-30 ME/kg/soat (700 ME/kg/kun), 1 yoshdan katta bolalar – 18-20 ME /kg/soat (500 ME /kg/kun) vena ichiga tomchilab.

Terapiya davomiyligi ko'rsatmalar va qo'llash usullariga bog'liq. Vena ichiga yuborilganda davolashning optimal davomiyligi 7-10 kunni tashkil qiladi, bundan keyin terapiya peroral antikoagulyantlar bilan davom ettiriladi (natriy geparin bilan davolashning 1-kunidan boshlab yoki 5-kundan 7-kungacha peroral antikoagulyantlar tayinlash tavsiya etiladi, natriy geparinni qo'llashni kombinirlangan terapiyaning 4-5-kuni to'xtatish lozim). YOnbosh-son venalarining keng trombozlarida geparin preparati bilan davolashning ancha uzoq muddatini olib borish maqsadga muvofiq.

Dorilarning o'zaro ta'siri.

Farmatsevtik o'zaro ta'sirlar sababli infuzion eritmalarda geparinni boshqa dori vositalari bilan aralashtirish tavsiya etilmaydi. Natriy geparin eritmasi faqat 0,9% li natriy xlorid bilan mos keladi. Geparin sefalosporinlar, aminoglikozidlar, streptomitsin, amiodoron, gidrokortizon, adrenostimulyatorlar, antigistamin dori vositalari, papaverin, insulin, vitamin S bilan mos kelmaydi. Ba'zi antibiotiklar (masalan, tetratsiklinlar, polipeptid strukturali antibiotiklar) geparin samarasi fidalanganligini kamaytirishi mumkin. Preparat propranolol, verapamil va xinidinning oqsillar bilan bog'lanishiga to'sqinlik qiladi. Geparinni karbanitsillin, bilvosita anikoagulyantlar, fibrinolitiklar, shuningdek atsetisalitsil kislotaga va boshqa yallig'lanishga qarshi nosteroid preparatlar (YAQNP) bilan birgalikda qo'llashda qon ketishlar xavfi oshadi, geparinning yallig'lanishga qarshi nosteroid preparatlar va glyukokortikoidlar bilan uyg'unlashtirilgan holatda qo'llanilishi

oshqozon va o'n ikki barmoq ichak yarasi hosil bo'lish xavfini ko'paytiradi. Peroral kontratseptivlar geparinning antikoagulyant samarasini kamaytiradi. SHuningdek natriy geparin AKTG, antigistaminli preparatlar, askorbin kislotasi, qora kuya alkaloidlari, nikotin, nitroglitserin, yurak glikozidlari, tiroksin, tetratsiklin va xinin bilan birga qo'llanganda geparinning antikoagulyant ta'siri pasayadi.

Samaradorlik va xavfsizlik nazorati.

Natriy geparin dozasi qonning ivishi laborator ko'rsatkichlariga asoslanib to'g'rilab borish kerak. Natriy geparin qo'llanilganda qon ivish vaqtini nazorat qilish zarur. Agar qisman faollashgan tromboplastin vaqti me'yor qiymatlardan 1,5-2 marta yuqori bo'lsa va bemorning qon ivish vaqti nazorat qiymatlaridan 2-2,5 marta yuqori bo'lsa natriy geparinning kiritilayotgan dozasi adekvat deb hisoblanadi. Geparinning profilaktik dozalari samaradorligi koagulogramma bo'yicha, xavfsizlik esa – qon ivish vaqtiga qarab baholanadi. Preparatning o'rta dozalari qo'llanilganda ivish vaqti kuniga 2 martadan kam bo'lmagan holda, past dozalar ishlatilganda – dozaning ta'sir cho'qqisida har uch kunda bir marta aniqlanadi. Qon ketish yuzaga kelishi xavf omillari mavjudligida geparinni bo'lib-bo'lib yuborishda har bir in'eksiya oldidan qon ivish vaqtini aniqlash kerak. Geparin qo'llanilishining xavfsizligini ta'minlash uchun gemorragik sindromning erta belgilari (siydikda eritrotsitlar miqdorini aniqlash) paydo bo'lishi ehtimolligini puxta kuzatish zarur.

Jadval 3. Bevosita ta'sir qiluvchi parenteral antikoagulyantlarning farmakologik xossalari.

Hossa	Fraksiyalanma gan geparinlar	Past molekulyar geparinlar	Fondaparinkus
O'rta molekulyar massa	3000-16000 Da	4000-6000 Da	1728 Da
Antitrombin orqali samara	+	+	+
Ivish omillari faolligi	Ila, VPa, Xa,	Xa omilga	Xa

yo'qolishi	XIIa, XPa	nisbatan ifodalangan faollik va IIa omilga nisbatan kuchsiz faollik	
Xa va IIa faollik nisbati	1:1	2:1-4:1	
Teri ostiga kiritilganda biologik foydasi	<40%	>90%	100%
Oqsillar bilan bog'lanishi	+++	+	±
O'rtacha T1/2	1,5 ch	3-6 ch	7-21 ch
Metabolizm	retikuloendoteli al tizim	jigar	metabolizatsiyal anmaydi
Eliminatsiya	buyraklar	buyraklar	buyraklar
Qisman faollashgan trombin vaqtiga ta'siri	oshiradi	kam ta'sir qiladi	ta'sir qilmaydi

Geparinodlar – bu antikoagulyant ta'sirga ega indurali kislota tutuvchi glikozaminoglikanlar: geparan sulfat, dermatan sulfat (va tarkibida ularni tutuvchi preparatlar). Sulodeksid – geparinning tez fraksiyasini (80%) va dermatanni (20%) tutgan preparat. Tez fraksiyasi ifodalangan antitrombotik faollikga ega, trombinni (IIa) va Xa omil faolligini yo'q qiladi. Dermatān geparina II kofaktori ishtirokida ivish omillari faolligini neytrallaydi.

Qo'llash sxemalari: vena ichiga 600 birl/kun, mushak orasiga 750 birl kuniga 2 marta, ichishga 500 birl/kun.

Qo'llashga ko'rsatmalar: oyoqning chuqur venalari trombozini, o'pka arteriyasi tromboemboliyasini davolash va oldini olish, o'tkir miokard infarktidan keyin ikkilamchi profilaktika, oyoqlarning obliteratsiyalovchi aterosklerozini davolash, aortokoronar shuntlar trombozini oldini olish.

YANGI BEVOSITA ANTIKOAGULYANTLAR.

Faollashgan	X	omili	selektiv	ingibitorlari
Fondaparinuks.				

Ushbu guruh preparatlari antitrombin bilan bog'lanib uning Xa omiliga nisbatan ingibitsiya potensialini taxminan 300 marta oshiradi. Antitrombin va Xa omili qaytmas o'zaro ta'sirida fondaparinuks natriy molekulasi ozod bo'ladi va antitrombinning yangi molekulasi bilan tezda bog'lanadi. Teri ostiga yuboriladi, bunda biologik foydasi 100% ga teng, qon zardobidagi Smax ga 2 soatdan keyin erishiladi, T1/2 17 soatni tashkil qiladi, antitrombotik faollik 24 soat. Preparat metabolizatsiyaga uchramaydi, siydik bilan o'zgarmagan holda chiqariladi, buyrak filtratsiyasi 30 ml/daqiqada T1/2 2 marotaba ortadi, zardobning boshqa proteinlari bilan bog'lanmaydi (antitrombin III dan tashqari), bashorat qilinadigan antikoagulyant samaraga ega.

Qo'llashga ko'rsatmalar: ortopedik operatsiyalardan so'ng chuqur venalar trombozi va tromboemboliyasi profilaktikasi. O'tkir koronar sindromda fondaparinuks past molekulyar geparinlar va fraksiyalanmagan geparinlarga alterantiva bo'lib xizmat qilishi mumkin, asosan gemorragik asoratlari xavfi yuqori bo'lgan bemorlarda yoki geparinindutsirlangan trombositopeniya mavjudligida. Tana vazni hisobga olinmasdan kuniga bir marta 2,5 mg teri ostiga tayinlanadi.

Nojo'ya ta'sirlari: qon ketishi 2-3% holatlarda rivojlanadi. Kamqonlik, trombositopeniya, arterial gipotenziya, dispepsik hodisalar qayd qilinadi.

Asosiy qarshi ko'rsatmalar – har qanday qon ketishlar yoki qon ketish bilan xavf soladigan holatlar (aorta disseksiyasi, diabetik retinopatiya), jigar etishmovchiligi, buyraklarning og'ir etishmovchiligi, orqa miya anesteziyasi, nazorat qilinmaydigan arterial gipertenziya. Homiladorlik va emizikli davrda qo'llash haqidagi ma'lumotlar yo'q. Farmakokinetik o'zaro ta'siri bayon qilinmagan. Har qanday antitrombotik preparatlar bilan tayinlanganda ivishga qarshi ta'siri kuchayishi ehtimoli bor. Fondaparinuks natriy koagulyasiyaning asosiy parametrlari (protrombin vaqti, qisman faollashgan trombin vaqti)ga ta'sir qilmaydi, shuning uchun qon ivish holati monitoringgi amalga oshirilmaydi, gemoglobin, trombositlar soni, mikrogematuriya mavjudligi nazoratga olinadi.

Rivaroksaban – Xa omilining peroral ingibitori, u protrombinning trombin (IIa omil)ga aylanishini katalizlaydi. Xa omilini bosish trombinning kuchli hosil

bo'lishini va uning qon ivishiga ta'sirini to'sish imkonini beradi. Klinik tadqiqotlar davomida rejali tos-son bo'g'imi yoki tizza bo'g'imi endoprotezlashni boshidan kechirgan katta yoshdagi bemorlarda venoz tromboemboliyalar oldini olishda rivaroksaban past molekulyar geparinlarga qaraganda samaraliroq ekanligi ko'rsatilgan. Bo'lmachalarning klapsiz fibrillyasiyasi bor bemorlarda preparat nogemorragik insultlar va tromboemboliyalarni oldini olishda xuddi varfarin kabi samarali. Rivaroksaban tezda so'riladi; C max tabletka qabul qilgandan keyin 2-4 soatda erishiladi. Odam organizmida rivaroksabanning kattagina qismi (92-95%) zardob oqsillari bilan bog'lanadi. Ichkariga qabul qilganda tayinlangan dozaning chamasi 2/3 qismi metabolizmga uchraydi va keyinchalik teng qismlar bilan siydik va ichak orqali chiqariladi. Dozaning qolgan 1/3 qismi bevosita buyrak ekskretsiyasi orqali o'zgarmagan holda, asosan faol buyrak ekskretsiyasi hisobiga chiqariladi. Rivaroksaban CYP3A4, CYP2J2 izofermentlari yordamida, shuningdek sitoxromlar tizimiga bog'liq bo'lmagan mexanizmlar yordamida metabolizmga uchraydi. Rivaroksaban CYP3A4 va glikoprotein P substrati sifatida xizmat qilar ekan, u ularning ingibitorlari yoki induktorlari bilan o'zaro ta'sirlashadi. Preparat 15-20 mg dozada kuniga 1 marta qo'llaniladi, koagulogik nazoratni talab qilmaydi.

Eng ko'p uchraydigan nojo'ya ta'sirlariga qon ketishlar taalluqli.

Qo'llashga qarshi ko'rsatmalar. Rivaroksabanga kuchli sezuvchanlik yoki preparatning turli yordamchi komponentlariga; klinik ahamiyatli faol qon ketishlar (masalan, kalla ichi qon ketishlari, oshqozon-ichak qon ketishlari); yomon sifati o'smalar mavjudligi, bosh va orqa miyaning yangi shikastlari, kalla ichi qon quyilishlari; qizilo'ngach venalarining tashislangan yoki taxmin qilinayotgan varikoz kengayishi, arteriovenoz malformatsiyalar, tomirlar anevrizmalari yoki bosh va orqa miya tomirlari patologiyalari; qandaydir boshqa antikoagulyantlar bilan yondosh terapiya, qon ketishining klinik ahamiyatli xavfi bor koagulopatiya bilan kechayotgan jigar kasalliklari; buyraklar funksiyasi buzilishining og'ir darajasi (kreatinin klirensi <15 ml/daqqa); homiladorlik; ko'krak bilan boqish

davri; bolalik va 18 yoshgacha bo'lgan o'spirinlik davrlari (ushbu yosh guruhidagi bemorlar uchun samaradorligi va xavfsizligi aniqlanmagan).

Rivaroksobanning spetsifik antidoti bo'lib Andeks preparati (rekombinant faolligi yo'q qilingan Xa omili) hisoblanadi. Preparat jigarning jiddiy kasalliklari va buyrak kasalligining terminal bosqichlari mavjud bemorlarda qarshi ko'rsatilgan.

ANTITROMBIN III DARAJASIGA BOG'LIQ BO'LMAGAN

ANTIKOAGULYANTLAR.

Trombinning bevosita ingibitorlari.

Trombinning bevosita ingibitorlari erkin holatdagi va tromb bilan bog'langan trombinni bog'lab oladi. Ular qisman faollashgan trombin vaqtini uzaytiradi, trombositlarning trombinga bog'liq agregatsiyasini pasaytiradi.

Girudin molekulyar massasi 7 kD bo'lgan oqsil, u ilk marta tibbiy zuluk *Hirudo medicinalis* so'lak bezlarida aniqlangan. Xuddi gearin kabi girudin bevosita qonda ta'sir qiladigan antikoagulyantlarga taalluqli, lekin gearindan farqli ularoq trombinning bevosita ingibitori hisoblanadi. Girudin trombin bilan tanlab bog'lanadi va antitrombin III ishtirokisiz trombinni faolligini yo'q qiladi. Ingibirlash qaytmas xususiyatga ega. Gparinga qaraganda girudin tromb bilan bog'langan trombinni ingibirlash hossasiga ega, va shunday qilib tromb o'sishini ushlab turadi.

Girudin trombositlarning IV omili bilan bog'lanmaydi va trombositopeniyani chaqirmaydi. Girudinning spetsifik antidoti yo'q, qon ketishlar xavfi juda yuqori.

Hozirgi vaqtda rekombinant girudin – lepirudin olingan. U geparinindutsirlangan trombositopeniyada ko'rsatilgan. Bivaluridin geparinlarga solishtirganda kam darajada qon ketishlarni yuzaga keltiradi. Asosiy ko'rsatmalar – koronar ballonli angioplastika (geparin va (yoki) GPIIb/SHa-retseptorlar ingibitorlariga alternativa sifatida).

Trombin ingibitorining ichishga mo'ljallangan yangi shakli – dabigatran eteksilat, odatda varfarinni qo'llash imkoniyati bo'lmagan vaziyatlarda uning

alternativasi sifatida qo'llaniladi. Dabigatran – trombinning selektiv raqobatli bevosita ingibitori (IIa omil), u dorioldi dabigatran eteksilat ko'rinishida ichishga buyuriladi. Dabigatran eteksilat oshqozon-ichak traktida so'riladi va zardob esterazalari ta'siri ostida tezda faol dabigatranga aylanadi. Trombin koagulyasiyada markaziy o'rinni egallaydi. U trombotsitlarni faollashtiradi, bu ularning agregatsiyasiga olib keladi, fibrinogenni fibrinli monomerlarga aylantiradi. Bundan tashqari, trombin V va VIII omillarni faollashtiradi, bu "musbat qaytar bog'lanish" mexanizmi bo'yicha protrombindan trombin hosil bo'lishiga olib keladi. Trombinni ingibirlab, dabigatran tromb hosil bo'lishining yakuniy bosqichini – fibrinogenning erimaydigan fibringa aylanishini to'sadi.

Ko'rsatmalar: ortopedik operatsiyalarni boshidan o'tkazgan, va bo'lmachalar fibrillyasiyasi mavjud bemorlarda tromboembolik asoratlarni oldini olish. Dabigatran 150 mg dozada kuniga 2 mahal qo'llaniladi. Dabigatran eteksilatni qo'llash koagulyatik nazoratni talab qilmaydi. Xuddi boshqa antikoagulyantlar singari u qon ketishlarni, kam hollarda – jigar funksiyasi buzilishini keltirib chiqarishi mumkin. **Dabigatranga antidot – "idarutsizumab"**.

Jadval 4. Peroral antikoagulyantlarning qiyosiy tavsifi.

	Varfarin	Rivaraksaban	Dabigatran
Ta'sir mexanizmi	II, VII, IX i X	Xa	IIa
Maksimal samaraga erishish vaqti	3-5 kun (10 kungacha)	1 soat	1 soat
Kiritish yo'li	Jigar, buyraklar	buyraklar	Ikki yo'l
Dozlash tartibi	Individual (XMN maqsadli qiymati)	15-20 mg kuniga 1 marta	150 mg kuniga 2 marta
Buyraklarning surunkali etishmovchiligida tayinlash	+	15 mg/kun (kreatinin klirensi 15 ml/daqiqqa bo'lganda)	- Kreatinin klirensi 30 ml/daqiqqa
XMN nazorati	+	-	-

Nojo'ya ta'sirlari:			
gemorragik sindrom	+++	+	+
trombotsitopeniya	+	+	+
bekor qilish sindromi	+	-	-
osteoporoz	+	-	-

BILVOSITA TA'SIRGA EGA ANTIKOAGULYANTLAR.

Ushbu guruh preparatlariga indandion (fenindion) va kumarin (varfarin, neodikumarin, atsenokumarol) hosilalari taalluqli. Ta'sir davomiyligi va oldindan bilish imkoniyati borligi sababli varfarin eng keng qo'llaniladi. Preparatlarning antikoagulyant samarasi jigarda qon ivish omillari sinteziga bevosita ta'siri (epoksid-K-reduktaza fermentini ingibirlash) bilan bog'liq, shuning uchun "bilvosita antikoagulyantlar" atamasi biroz noto'g'ri. Bilvosita antikoagulyantlar shuningdek C va S boshqaruvchi oqsillarning karboksillanishini cheklaydi va shu bilan ivishga qarshi tizimning funksiyasiga ta'sir ko'rsatadi.

Ta'sir mexanizmi va farmakodinamik samaralari.

Bilvosita ta'sirga ega antikoagulyantlar – qon ivish II, VII, IX va X omillarining jigarda sintezida ishtirok etadigan vitamin K antagonistlari.

SHu reaksiya jarayonida vitamin K nofaol epoksid shakliga oksidlanadi. Antikoagulyantlar vitamin-K-reduktazani ingibirlaydi va uni faol shaklga aylantiradi, bu ivish omillari sintezi buzilishiga olib keladi. Hosil bo'lib ulgurgan prokaogulyantlarni yo'q qilish uchun kerakli vaqtni bilvosita ta'sirga ega antikoagulyantlar samarasi rivojlanishining latent vaqti belgilab beradi. Antikoagulyant samaradan tashqari, bilvosita antikoagulyantlar to'qimalarda oksidlanuvchi fosforlanish jarayonini to'xtatadi, ularda kaliy miqdorini pasaytiradi, tomirlarning silliq mushaklarini bo'shashtiradi, ichakning, o't yo'llarining, bronxlarning silliq mushagi spazmini bartaraf qiladi, qonda laktatdegidrogenaza va transaminaza faolligini oshiradi, sedativ va og'riq qoldiruvchi hossalari ega. Bilvosita antikoagulyantlar siydik kislotasining naycha reabsorbsiyasini to'xtatadi va urikozurik ta'sir ko'rsatadi, qonda erkin yog' kislotalari, xolesterin

konsentratsiyasini, pankreatik lipaza va amilaza faolligini pasaytiradi. Ularning katta dozalari immun tizimni bostiradi, tomir o'tkazuvchanligini orttiradi.

Farmakokinetika.

Bilvosita ta'sirga ega antikoagulyantlar ichkariga qabul qilinganda 80-90% absorbsiyalanadi, zardob albuminlari bilan 90% va undan ko'p darajada bog'lanadi, jigarining mikrosomal fermentlari tomonidan metabolizmga uchraydi. Metabolitlar safro bilan ichakka ekskretsiya qilinadi, qonga takroriy so'riladi va buyraklar, qisman ichaklar tomonidan qayta chiqariladi. Preparatlar yo'ldosh orqali o'tishadi. Ko'krak sutida ularning uncha ko'p bo'lmagan miqdorlari aniqlanadi.

Jadval 5. Bilvosita ta'sirga ega antikoagulyantlarning farmakologik parametrlari.

Preparat nomlanishi	Absorbsiya, %	Oqsillar bilan bog'lanishi, %	T1/2	Organizmdan to'liq chiqarilishi, kunlar
Neodikumarin	95	< 90	40	1,5-2
Atsenokumarol	90	< 90	7-10	2-6
Fenindion	95	< 95	5-10	2-2,5

Bilvosita ta'sirga ega antikoagulyantlarning ivishga qarshi samarasi qator tug'ma va orttirilgan omillarga bog'liq. Tug'ma omillarga R450 sitoxromi izofermentining CYP2C9 genetik polimorfizmi va varfarina rezistentlik taalluqli. Ma'lumki, varfarin ikkita izomerlar – S-varfarin va R-varfarin aralashmasi hisoblanadi. S-izomer (ancha kuchli antikoagulyant) oksidlanuvchi metabolizmga uchraydi. CYP2C9 genidagi ikkita bir nukleotidli almashishlar past faollikga ega oqsillar hosil bo'lishiga olib keladi, natijada varfarin faolligi yo'qolishi sekinroq kechadi, antikoagulyant samara kattaroq darajada ifodalangan, va qon ketishlar xavfi oshiq bo'ladi. Varfarinning sekin metabolizmi bilan assotsiatsiyalangan CYP2C9 geni allellari uchrash tezligi evropa irqidagi shaxslarda 6–18% ni tashkil qiladi.

Varfaringa nisbatan chidamlilik kam uchraydi, uning asosiy faolligi – antikoagulyasiyaning maqsadli darajasiga erishish uchun preparatning haddan tashqari katta (oddiy dozalardan 10-20 marta ko'p) dozalarini tayinlash zaruratidir. Bu VKORC1 geni polimorfizmi bilan bog'liq bo'lishi mumkin. Orttirilgan omillar jigar funksiyasiga va (yoki) vitamin K metabolizmiga ta'sir qilib preparatning samaradorligini o'zgartiradi. Orttirilgan omillardan eng birinchilari bo'lib alkogolni surunkali tarzda iste'mol qilish, jigar sirrozi, og'ir yurak etishmovchiligi, gipotireoz, isitmalash hisoblanadi. Parhez buzilishlari (uzoq vaqt och qolish, etarlicha ovqatlanmaslik, anoreksiya), stasionardagi muvozanatlashtirilmagan parenteral oziqlantirish organizmga vitamin K tushishini kamayishiga olib keladi. Ko'katlar miqdori ko'p parhez, ovqat qo'shilmalarini qo'llash vitamin K miqdorini oshiradi.

Bilvosita ta'sirga ega antikoagulyantlarga sezuvchanlik ortishi xoletsistektomiyadan so'ng, ichakka safro tushishi kamayganda, gipoalbuminemiya, K gipovitaminozida, jigar funksiyasi buzilishida yuzaga keladi. Bilvosita ta'sirga ega antikoagulyantlarga sezuvchanlik pasayishi organizmga vitamin K ning ortiqcha tushishida ham kuzatiladi.

Ko'rsatmalar va dozalash tartibi.

Bilvosita ta'sirga ega antikoagulyantlar quyidagi holatlarda arterial va venoz trombozlarni davolash va oldini olish uchun ishlatiladi: tebranuvchi aritmiya, oyoqlarning chuqur venalari trombozi, o'pka arteriyasi tromboemboliyasi, yurak klapanlarining mexanik protezlari, o'pkalarning birlamchi gipertenziyasi, antifosfolipid sindromi, operatsiyadan keyingi davrda tromboz va emboliyalar profilaktikasi, geparinga qarshi ko'rsatmalar bo'lgan bemorlarga tayinlash.

Bilvosita ta'sirga ega antikoagulyantlar shunday tayinlanadiki, bunda protrombin vaqti me'yorga nisbatan 1,5-2,5 marta oshishi, protrombin indeksi esa 30-50% darajada bo'lishi kerak. Buning uchun birinchi 48 soat ichida antikoagulyantga bo'lgan kutilayotgan reaksiya bo'yicha aniqlanadigan sinama doza beriladi. Agar past sezuvchanlik taxmin qilinsa va protrombin indeksi davolash oldidan 90% va ko'pni tashkil qilsa yuqori dozalar, yuqori sezuvchanlik

va protrombin indeksi 70-80% dagi qiymatlarda – ancha kam sinama dozalari qo'llaniladi.

Varfarin ta'siri II, VII va X omillar faolligini aks etituvchi protrombin testi yordamida baholanadi.

Protrombin vaqtini standartlashtirish uchun, laboratoriyalarda qo'llaniladigan tromboplastinning turli preparatlarini inobatga olgan holda, JSST ekspertlari tomonidan INR (International Normalisation Ratio), o'zbek transkripsiyasida Xalqaro Me'yorlashtirilgan Nisbat (XMN) tavsiya etilgan. XMN tromboplastin preparatida ko'rsatilgan Xalqaro sezuvchanlik indeksi (XSI) bilan ifodalanadigan tromboplastinning turli preparatlari xususiyatlarini hisobga olish imkonini beradi:

$$\text{XMN} = (\text{bemor PTV} / \text{me'yoriy PTV}) \text{XSI},$$

bu erda, bemor PTV – bemorning protrombin vaqti, me'yoriy PTV – me'yordagi protrombin vaqti. XSI qiymati tromboplastin partiyasini ko'rsatadi, va u odatda 1,1-1,4 intervalda bo'ladi.

Bilvosita ta'sirga ega antikoagulyantlarni shunday tayinlash kerak-ki, bunda XMN 2 marotabadan kam bo'lmagan holda oshirish kerak. Tromb hosil bo'lish xavfiga bog'liq holda XMNning maqsadli qiymati 2 dan 4 gacha bo'lgan diapazonda bo'lishi kerak, lekin ko'pincha 2-3 ni tashkil qilishi lozim.

XMN qiymati antikoagulyasiya darajasiga to'g'ri proporsional. Tutib turuvchi dozalar sinama dozasiga bo'lgan reaksiyaga bog'liq holda aniqlanadi. Antikoagulyantlar ovqatdan keyin ichishga 3-6 hafta va undan ko'p vaqtga tayinlanadi, zarurat bo'lganda va ishonchli nazoratda – ko'p oylar qo'llaniladi. Davolash dozani sekin-asta kamaytirish orqali 10-14 kun davomida to'xtatiladi. Davolash tugagandan keyin 7-10 kun ichida antiagregantlarni qabul qilish maqsadga muvofiq. Ko'proq vaqt davolash uchun katta kumulyasiyaga ega antikoagulyantlarni, qisqa muddatli davolash uchun kam kumulyasiyaga ega antikoagulyantlarni ishlatish kerak (6-jadval).

Jadval 6. Bilvosita antikoagulyantlar dozalari va ularning ta'sir vaqti.

Preparat nomlanishi	Kunlik dozalar	Ta'sir boshlanishi, soat	Maksimal samara vaqti, soat
Neodikumarin	0,3-0,6 g	2-3	12-24
Atsenokumarol	6-16 mg	8-12	24-48
Fenindion	0,09-0,15 g	12-15	24-36

Varfarin dozasini tanlash algoritmi 7-jadvalda keltirilgan. Bilvosita antikoagulyantlar ta'sir qilishining latent davrini odatda geparin preparatlarini tayinlash bilan qoplash mumkin, maqsadli XMNga crishilganda ular bekor qilinadi.

Jadval 7. Xalqaro me'yorlashtirilgan nisbat qiymatlariga bog'liq holda varfarinning individual dozalarini tanlash algoritmi.

Davr	Varfarinning individual dozalarini tanlash algoritmi	
1-kun	2 tabletkaga (5 mg) bir marta kun oxirida kechki ovqatlanishdan keyin*	
2-kun	2 tabletkaga (5 mg) bir marta kechki ovqatlanishdan keyin*	
3-kun	Ertalab XMNni aniqlash. Nechiporenko bo'yicha siydik tahlilini olish	
	XMN <1,5	kunlik dozani ½ tabletkaga ko'paytirish. 2 kundan keyin XMN ni aniqlash
	XMN 1,5-2,0	kunlik dozani ½ tabletkaga ko'paytirish. 2 kundan keyin XMN ni aniqlash
	XMN 2,0-3,0**	kunlik dozani o'zgarishsiz qoldirish. 2 kundan keyin XMN ni aniqlash
	XMN 3,0-4,0	kunlik dozani ¼ tabletkaga kamaytirish. 2 kundan keyin XMN ni aniqlash
	XMN > 4,0	bir marta qabul qilishni o'tkazib yuborish, keyin kunlik dozani ½ tabletkaga kamaytirish. 2 kundan keyin XMN ni aniqlash

5-kun	Ertalab XMN ni aniqlash. Nechiporenko bo'yicha siydik tahlilini olish. Harakatlar algoritmining 3-kuniga mo'keladi. Agar dozani tanlash 5 kundan ko'p vaqtni talab qilsa, algoritmining 3-kunini qo'llagan holda XMN sonini har 2 kunda bir marta tekshirish.
-------	--

* – to'yinturuvchi doza quyidagi holatlarda kamaytirilishi mumkin: 1) bemor yoshi 70 yoshdan katta; 2) qon zardobida oqsil miqdori 60 g/l dan past; 3) bemor tana vazni 60 kg dan kam;

** – XMN ning ikkita ketma-ket qiymati 2,0 dan 3,0 gacha bo'lganda keyingi o'lchashni 1 haftadan so'ng amalga oshirish kerak, shundan keyin XMN qiymatida doza tanlangan deb hisoblanadi, va keyinchalik XMN bir oyda bir marta o'lchanadi. YUrakning sun'iy klapanlari implantatsiya qilingan bemorlar uchun operatsiyadan keyingi XMN ning maqsadli diapazoni 2,5-3,5, bunda to'yintirish algoritmi o'sha-o'sha.

Nojo'ya ta'sirlari va qarshi ko'rsatmalar.

Asosiy nojo'ya ta'siri – qon ketishlar, ular, ba'zi ma'lumotlarga qaraganda, har yili 20% bemorlarda qayd qilinadi. Qon ketishlar har qanday lokalizatsiyada bo'lishi mumkin va ko'pincha ahvol og'irligini aniqlaydi. 90% holatlarda mikrogematuriya protrombin indeksi 20% bo'lganda, kamroq hollarda – 20-60% va undan baland bo'lganda kuzatiladi. Uning darakchisi sifatida beldagi tumtoq og'riqlar bo'lishi mumkin. Arterial gipertenziya, surunkali rinit, parodontoz sharoitlarida burundan va milkdan qon ketishlar protrombin indeksining juz'iy kamayishi holatlarida ham sodir bo'lishi mumkin. Oshqozon-ichak qon ketishlari ham ko'pchilik hollarda qon ketishga moyillik tug'diradigan kasalliklar mavjud bo'lganida yuzaga keladi.

Og'ir gemorragiyalarda, odatda protrombin indeksining kuchli pasayishi sharoitida bilvosita antikoagulyantlarni qabul qilishni to'xtatish, qon yoki uning preparatlarini quyish, 20 mg vitamin K ni yoki menadion natriy bisulfatning mos dozasini vena ichiga yuborish ko'rsatilgan.

Gemorragik asoratlarni rivojlanish xavfi qon ivish darajasiga, ya'ni XMN qiymatiga to'g'ri proporsional, shuning uchun gipokoagulyasiyani davolash ushbu ko'rsatkichni pasaytirishga yo'naltirilgan (8-jadval), buning uchun yangi muzlatilgan zardob 15 ml/kg hisobidan kiritiladi. Toza qonni tayinlash ham mumkin.

Jadval 8. Bilvosita antikoagulyantlar ishlatilganda qon ketishlar va XMN ning haddan tashqari ortishi bor bemorlarni kuzatish algoritmi.

Nisbatan kam qon ketish holatlarida	
XMN darajasi	Tavsiyalar
<5,0	Varfarinning keyingi dozani o'tkazib yuborish va XMN ning terapevtik darajasiga etganda ancha past dozalarni qabul qilish
5,0-9,0	Varfarinning 1-2 dozasi o'tkazib yuborish va XMN ning terapevtik darajasiga erishilganda ancha past dozalarni qabul qilish. Yoki: varfarinning 1 dozasi o'tkazib yuborish va 1-2,5 mg dozada vitamin K ni ichishga tayinlash
>9,0	Varfarin qabul qilishni to'xtatish, 3,0-5,0 mg dozada vitamin K ichishga buyurish.
Preparatni bekor qilish ko'rsatilgan	
XMN darajasi	Tavsiyalar
5,0-9,0 – operatsiya rejalashtirilgan	Varfarin qabul qilishni to'xtatish va 2-4 mg dozada vitamin K ichishga tayinlash (rejalashtirilayotgan operatsiyadan 24 soat oldin)
>20,0 yoki kuchli qon ketishi	Vena ichiga sekinlik bilan infuziya qilish orqali vitamin K 10 mg dozada tayinlash. Protrombin kompleksi omillari konsentratlarini yoki yangi muzlatilgan zardobni, yoki toza qonni quyish. Zarurat bo'lganda har 12 soatda vitamin K ni takror yuborish.

Uchrash tezligi bo'yicha ikkinchi o'rinda toksik va allergik reaksiyalar turadi. Ko'ngil aynishi, qusish, diareya qayd qilinadi, toksik gepatit rivojlanishi mumkin. Qator hollarda bilvosita ta'sirga ega antikoagulyantlar bosh aylanishini, bosh og'riqlarini keltirib chiqaradi.

Allergik reaksiyalar eshak emi yoki leykopeniya, trombotsitopeniya, gemolitik holatlar, kamdan-kam hollarda agranulotsitoz ko'rinishida paydo bo'ladi. Ba'zida nefrotik sindromli buyraklar shikastlanishlari, antikoagulyantlar uzoq vaqt

qaul qilinganda – isitmalash, toshmalar va jigar shikastlanishi bilan birga nefropatiyalar yuzaga kelishi mumkin.

Kam uchraydigan, lekin juda ham xavfli asorat – teri nekrozi, bilvosita antikoagulyantlarni qabul qilishning birinchi kunlarida, S-oqsil sintezi bosilishi oqibatida rivojlanadigan holat. Davolash preparatlarni bekor qilish yoki dozasini 50-75% ga kamaytirish (bilvosita antikoagulyantlarga mutloq ko'rsatmalarda) va geparin tayinlashdan iborat. Keyinchalik titrlash bir nechta haftadan keyin amalga oshiriladi. Keng nekrozda yoki shikastlanish maydonining tarqalishida bilvosita antikoagulyantlarni bekor qilish lozim.

Binafsha rang barmoqlar sindromi – kamyob asorat, varfarin bilan erta davolash vaqtida yuzaga kelishi mumkin (odatda boshlanishidan 3 haftadan, 8 haftagacha bo'lgan vaqt oralig'ida). Faraz qilishlaricha, ushbu holat oyoq terisi qon tomirlarida xolesterinning mayda cho'kmalari hisobiga hosil bo'ladi. Bunda teri ko'kishsimon-binafsha rang tusga kiradi va og'riqli bo'lishi mumkin. Odatda oyoqning bosh barmog'i shikastlanadi, ammo oyoqning boshqa qismlari, shu jumladan oyoq kaftining pastki qismi (kaft yuzasi) ham zararlanishi mumkin. Binafsha rang barmoq sindromi yuzaga kelganda varfarinni qabul qilish to'xtatilishi zarur.

Varfarin yo'ldosh orqali o'tadi va teratogenlik xususiyatiga ega. YAngi tug'ilgan chaqaloqlarning varfarinli sindromi – asosan skelet deformatsiyalari bilan tavsiflanadi, ular o'z ichiga burun gipoplaziyasini, burun orqasining botishi yoki torayishini, skoliozni va umurtqa pog'onasida, son va tovon suyaklaridagi kalsifikatsiyalarni oladi. SHuningdek, braxidaktiliya (qo'l va oyoq barmoqlarining hayrioddiy kaltaligi) yoki sust rivojlangan qo'l-oyoqlar kabi nuqsonlar ham rivojlanishi mumkin.

Bilvosita antikoagulyantlarni ko'taraolmaslik ko'pincha individual xarakterga ega: indandion guruhi preparatlari tomonidan kumarin hosilalari almashinishi yoki aksincha vaziyat bo'lishi mumkin. Fenindionni iste'mol qilganda qo'l kaftlari, shuningdek siydikning (uning ishqoriy reaksiyasida) qizil-

olov rangga bo'yalishi paydo bo'lishi mumkin. Bilvosita antikoagulyantlarni to'satdan bekor qilishdan keyin 6-20 kun o'tib tromboz yuzaga kelishi mumkin.

Bilvosita ta'sirga ega antikoagulyantlar odatda geparinga nisbatan qarshi ko'rsatmalarga o'xshash. Bundan tashqari, ularni safro chiqishi buzilgan bemorlarga, homiladorlarda, laktatsiya davrida, tug'ruqdan keyingi erta davrda, protrombin indeksi darajasi 35% va undan kam bo'lganda, ishonchli laborator nazorat va bemorlar bilan muloqat bo'lmaganda, og'ir buyrak va jigar etishmovchiliklarida qo'llash maqsadga muvofiq emas. Nisbiy qarshi ko'rsatma – protrombin indeksi 70% dan past.

Dorilar bilan o'zaro ta'siri.

Bilvosita ta'sirga ega antikoagulyant ta'sirlarini pirozolon hosilalari (masalan, fenilbutazon), atsetilsalitsil kislotali, amiodaron, siprofloksatsin, ko-trimaksozol, disulfiram, flukanazol, simetidin, eritromitsin, metronidazol kuchaytiradi.

Bilvosita antikoagulyantlar samarasini barbituratlar, karbamazepin, grizeofulvin, rifampitsin, vitamin K kamaytiradi.

Bilvosita ta'sirga ega antikoagulyantlar sulfanilmochevina preparatlarining gipoglikemik ta'sirini, fenitoinning toksik samaralarini, glyukokortikoidlarning ulserogen ta'sirini kuchaytirishi mumkin.

Samaradorlik va xavfsizlikni baholash.

Kvik bo'yicha protrombin vaqti qiymatini yoki uning hosilasi – protrombin indeksi yoki XMN ishlatiladi. Bilvosita ta'sirga ega antikoagulyantlar qo'llanilganda eritrotsitlarni aniqlash maqsadida siydikning davriy tahlili amalga oshiriladi.

BEVOSITA TA'SIRGA EGA PROKOAGULYANTLAR.

Bevosita ta'sirga ega antikoagulyantlarning eng muhim antagonist sifatida protamin sulfat (oqsildan yaratilgan preparat) hisoblanadi. Uning faolligi geparinni

in vitro neytrallay olish hossasi bilan aniqlanadi. 1% li 1 ml eritmada 750 birl.dan kam bo'lmagan protamin sulfat bor; 1 mg (75 birl.) 85 birl.geparinni neytrallaydi.

Ta'sir mexanizmi va asosiy farmakologik samaralari.

Protamin sulfat geparin ta'sirini u bilan nofaol komplekslar hosil qilish orqali neytrallaydi. Preparat geparin antogonisti hisoblanrsa ham, katta dozalarda uning o'zi antikoagulyasion ta'sir ko'rsatishi mumkin, bu ba'zida geparinning etarlicha neytrallanmaganligi natijasi deb xato baholanadi.

Ko'rsatmalar va dozalash tartibi.

Protamin sulfat geparin qo'llanilishi bilan bog'liq gemorragik sindromda, shuningdek qon ivishining geparinsimon buzilishlari iblan bog'liq qon ketishlarning ba'zi bir turlarida spetsifik ta'sir ko'rsatadi. Preparat ta'siri faqat vena ichiga yuborilganda namoyon bo'ladi. Parenteral yuborishning boshqa yo'llarida protamin sulfatning absorbsiyasi kam, ichishga qabul qilinganda parchalanadi (uning eritmasi ishqoriy reaksiyaga ega). Preparat vena ichiga yuborilgandan so'ng 1-2 daqiqa o'tib ta'sir qila boshlaydi, va samara 2 soatdan ko'p bo'lmagan vaqt ichida davom etadi. Asosan geparinning ortiqcha miqdorini neytrallash uchun qo'llaniladi (ekstrakorporal qon aylanish bilan o'tkazilgan operatsiyalardan keyin, geparin dozasi oshirilganligi bilan bog'liq qon ketishlarda, yoki geparinga nisbatan noadekvat reaksiya bo'lganda). Doza 100 birlik geparinga 1-1,5 mg hisobidan aniqlanadi (har bir 100 birlik geparinni neytrallash uchun protamin sulfatning 1% li 0,12 ml eritmasini yuborish kerak). Ushbu keltirilgan dozani hisoblash, protamin sulfat geparin ta'sirining maksimum vaqtida kiritilgandagina optimal hisoblanadi. Agar protamin sulfat kechroq yuborilsa, uning dozasi geparinning farmakokinetikasi va dozasi hisobga olingan holda kamaytiriladi. Masalan, biroz oldin 10 000 birlikda kiritilgan geparinni neytrallash uchun 10 daqiqa davomida 1% li protamin sulfatning 4-5 ml ni (40-50 mg) yuborish kerak. Agar qon ketishi to'xtamasa va ivish vaqti me'yorlashmasa, protamin sulfatni yuborishni 20-30 daqiqadan keyin takrorlasa bo'ladi. Protamin sulfat, qon ivish vaqti nazorat qilingan holda, vena ichiga oqim bilan sekin

tomchilab yuboriladi. Kiritish tezligi 2 daqiqada 10 mg (1% li 1 ml eritma)dan oshmasligi kerak.

Nojo'ya ta'sirlari va qarshi ko'rsatmalar.

Katta dozalarda ivishning kuchli buzilishi, trombositopeniya va qon ketishi kuchayishi sodir bo'lishi mumkin. Protamin sulfatni tez yuborish gistaminsimon reaksiyalarga, arterial bosim pasayishiga olib keladi. Qarshi ko'rsatmalar – kuchli arterial gioplenziya, trombositopeniya, buyrak usti bezlari pustloq etishmovchiliklari.

BILVOSITA TA'SIRGA EGA PROKOAGULYANTLAR.

Ta'sir mexanizmlari va asosiy farmakodinamik samaralari.

Vitamin K organizmga ovqat bilan tushadi, shuningdek ichakda bakteriyalar tomonidan ishlab chiqariladi. Vitamin K ikkita shaklda mavjud – vitamin K1 va K2. Ikkala shakli ham yog'larda yaxshi eriydi, shuning uchun ichakda faqat yog'larni tutuvchi ovqat qabul qilish vaqtida, va safroning normal sekretsiyasi sharoitida so'riladi. Vitamin K sarflanishi (utilizatsiyasi), faollashishi va to'planishi jigarda sodir bo'ladi, shuning uchun jigar funksiyasining etishmovchiligi gipovitaminozga olib kelishi mumkin. Vitamin K kamchiligi sariqlikda, va safroning ichakka tushishini kamaytiradigan boshqa kasalliklarda, ingichka ichakdagi so'rilishi jarayonlarining uzilishida, ichak mikroflorasi o'zgarganida, antibiotiklar bilan uzoq vat davolanganda ham rivojlanishi mumkin.

Vitamin K1 ning analogi (fitomenadion) va suvda eriydigan menadion natriy bisulfit (vitamin L3) qo'llaniladi. Preparatlar protrombin miqdori pasayganda va bilvosita antikoagulyantlar ishlatilishi oqibatida yuzaga kelgan qon ketishlarni davolash va oldini olishda tayinlanadi. Bilvosita ta'sirga ega antikoagulyantlarga nisbatan eng katta samarali va spetsifik antagonist ta'sirga vitamin K1 emas, balki K3 ega deb hisoblashadi.

Vitamin K qonda protrombin komplekslari omillarining konsentratsiyasi kamayishi bilan bog'liq qon ketishlarida samarali. Vitamin K ismaloq, beda barglarida, gulkaramda, na'matak mevalarida, ignabargda, yashil pomidorlarda katta miqdorda bo'ladi. Organizmga asosan ovqat bilan tushadi, o'rtamiyona

miqdorda yo'g'on ichakda *Escherichia coli* tomonidan ishlab chiqariladi. Preparat bilvosita ta'sirga ega antikoagulyantlarni jigardan siqib siqaradi, vitamin K1– vitamin K–epoksid muvozanatini vitamin K foydasiga siljitadi, bu jiarda protrombin kompleksi sintezi ortishiga olib keladi.

Farmakokinetikasi.

Menadion natriy bisulfit ichishga qo'llanilganda uning samarasi 12-24 soatdan keyin rivojlanadi, mushak orasiga yuborilganda 2-3 soatdan keyin. Menadion natriy bisulfit 15 mg dozada vena ichiga kiritilganda protrombin indeksi 30 daqiqadan keyin 10-30% ga kattalashadi. Latent davr davomiyligi jigarda ivish omillari sintezi faolligiga bog'liq. Vitamin K dozadini oshirish latent davr ta'sirini qisqartiradi, lekin bilvosita ta'sirga ega antikoagulyantlarga rezistentlik paydo bo'lishiga olib keladi. Bilvosita ta'sirga ega antikoagulyantlarga nisbatan yuqori sezuvchanlik mavjud bemorlarda vitamin K ga nisbatan ham sezuvchanlik baland bo'ladi.

Vitamin K1 ichkariga qabul qilinganda yaxshi so'riladi, vitamin L3 – biroz yomon so'riladi. Vitamin K so'rilishi faqat safro ishtirokida sodir bo'ladi. Vitamin K1 yog'larda yaxshi, suvda esa yomon eriydi. Menadion natriy bisulfit suvda yaxshi eriydi. Qisman safro bilan, qisman buyraklar tomonidan chiqariladi.

Ko'rsatmalar.

Menadion natriy bisulfit va vitamin K ning boshqa preparatlari protrombin indeksi haddan tashqari pasayganda, bilvosita ta'sirga ega antikoagulyantlar qo'llanilish sharoitidagi og'ir va xavfli qon ketishlarda, jigarning protrombin sintezlash funksiyasi buzilishlarida qo'llaniladi.

Nojo'ya ta'sirlari va qarshi ko'rsatmalar.

Ushbu guruh preparatlarini qo'llaganda qon ivishining ortishi, tromboemboliya bo'lishi mumkin. Preparatlar ularga nisbatan yuqori sezuvchanlikda, qon ivishining kuchli bo'lganida, trombozlarda, emboliyalarda, chaqaloqlarning gemolitik kasalligida qarshi ko'rsatilgan.

FIBRINOLITIKLAR – PLAZMINOGEN FAOLLASHTIRGICHLARI.

Trombolitik vositalar:

- bevosita t'sirga ega – fibrinolizin [odamniki] (plazmin);
- bilvosita ta'sirga ega – plazminogen faollashtirigichi.

Fibrinolizin – organizmning tabiiy ivishga qarshi tizimining fiziologik komponenti hisoblanadi. Fibrinolizin bevosita ta'sirga ega trombolitik vosita, proteolitik ferment, molekulyar massasi 75000-120000 Dalton bo'lgan ikki zanjirli globulin. Dori preparati odam qoni plazminogenidan tripsin yordamida *in vitro* yo'li bilan faollashtirish orqali olinadi. Fibrinolizin ekzotrombolizisni katalizlaydi – trombnig yuza qavatlaridagi fibrinni sekin depolimerizatsiya qiladi. U venoz tromblarni 5-7 kun ichida eritadi, arterial tromblarni – ular hosil bo'lishining birinchi kunlarida. Fibrin parchalanishi mahsulotlari fibrin monomerlarining polimerizatsiyasini, tromboplastin ishlab chiqarilishini va trombotsitlar agregatsiyasini sustlashtirib, qon ivishini tormozlaydi. Fibrinolizin ta'siri faqat lizis bilan cheklanib qolmaydi. U ko'pgina oqsilli moddalarning – fibrinogen, glyukagon, jelatin, o'sish gormoni va boshqalarning peptid bog'larini parchalaydi.

Fibrinolizin standart dozalarda trombnig kam ifodalangan lizisini keltirib chiqaradi, sababi qonda ko'p miqdorda aylanib yurgan antiplazmin bilan tezda neytrallanadi. Fibrinolizinning ortiqcha konsentratsiyasini yaratish uchun 1 dan 2,5 mln birl/kun doza zarur (nojo'ya ta'sir rivojlanish xavfining yuqoriligi). U fibrinning retraksiyaga uchramagan yangi quyqasiga eng yuqori darajada ta'sir qiladi. Fibrinolizin shuningdek endogen profibrinolizinni fibrinolizinga o'tkazadigan faollashtirgich hossalarga ega (undagi tripsin qo'shilmalari borligi sababli). Hozirgi vaqtda fibrinolizin kam qo'llaniladi.

Fibrinolizinning kunlik dozasi 20000-40000 dan 100000-120000 birlikgacha o'zgarib turadi. 1 ml da 100-160 birlik suyultiriladi, fibrinolizining har bir 20000 birligiga 10000 birlik geparin qo'shiladi, daqiqasiga 10-12 tomchi/daqiqa tezligida vena ichiga tomchilab yuboriladi. Preparat tayinlanishi oldidan geparinli fon yaratish maqsadga muvofiq (geparin kiritilgandan so'ng 15-30 daqiqadan so'ng tayinlanadi). Fibrinolizin kiritilishi to'xtaganidan keyin kuniga 40000-60000

birlikda 2-4 kun chiida geparin buyuriladi. Klinik ma'lumotlarga bog'liq holda terapiya kursi 10-14 kun davom etadi.

Nojo'ya ta'sirlari

Fibrinolizinning gemorragik nojo'ya samaralari asosan u bilan bir vaqtda geparin kiritilishi bilan bog'liq. Protamin sulfat yuborilishi bilan bartaraf qilinadi. Allergik reaksiyalar fibrinolizinning oqsilli strukturasi bilan bog'liq. Preparat kiritilish vaqtida 42% holatlarda, shuningdek 1-2 soatdan keyin ko'krak va qorindagi og'riqlar, et uvishishi, tana harorati ko'tarilishi kuzatilishi mumkin. Venalar bo'ylab og'riqlar, yuz giperemiyasi, ko'ngil aynishi, qusish, gipotoniya, qo'l-oyoqlar ishemiyasi, eshak emi kuzatiladi. Bu hodisalarda fibrinolizinni kiritish tezligini kamaytirish kerak.

Qarshi ko'rsatmalar.

Qon ketishlar, gemorragik diatezlar, ochiq yaralar, oshqozon-ichak traktining yarali shikastlari, nefrit, o'tkir bosqichdagi sil, nur kasalligi, yomon sifatli gipertenziya, fibrinopeniya.

Samaradorlik nazorati.

Preparat ivish tizimining boshqa oqsillariga ham ta'sirini hisobga olgan holda, uni kiritish bilan protrombin indeksi 30-40% gacha kamayishi mumkin, bunda ivish vaqti 2-3 martadan ortiq kattalashishi mumkin emas, zardob fibrinogen konsentratsiyasi 100-200 mg% bo'lishi kerak. Fibrinolizin bilan jadal terapiyada siydikni eritrotsitlarga tekshirish va najasni yashirin qonga tekshirish kerak.

Bilvosita ta'sirga ega fibrinolitiklar – endogenli plazminogen faollashtirgichlari tasnifi.

1. I avlod (noselektiv – qonda aylanib yurgan va fibrin bilan bog'langan plazminoegenni bir darajada faollashtiradi):

- streptokinaza
- streptodekaza
- urokinaza

2. II avlod (fibrin bilan bog'langan plazminogenga nisbiy selektiv):

- prourokinaza (urokinazaning rekombinat o'tmishdoshi)

- alteplaza (plazminogenning to'qima faollashtirgichi – PTF)

- anistreplaza (anizoilirlangan, atsetilirlangan plazminogen – streptokinazli kompleks – APSK)

3. III avlod (fibrin bilan bog'langan plazminogenga nisbatan selektiv va yuqori selektiv preparatlar):

- reteplaza (rekombinant PTF)

- tenekteplaza (PTF ning modifikatsiyalangan shakli), alteplaza va reteplazaga qaraganda eng baland fibrinspetsifiklikga ega.

Ta'sir mexanizmi va asosiy farmakodinamik samaralari.

Streptokinaza – S guruhi β -gemolitik streptokokklari tomonidan ishlab chiqariladigan ferment. Streptokinaza – plazminogenning bilvosita faollashtirgichi, u bilan kompleks hosil qiladi, bu kompleks plazminogenning plazminga aylanishini faollashtiradi. Plazmin tromb fibrinini va qonda aylanib yurgan fibrinogeni parchalash qobiliyatiga ega. Streptokinaza kiritilgandan so'ng litik holat yaratiladi – gipofibrinogenemiya, fibrin va fibrinogen degradatsiyasi mahsulotlarining baland darajasi. Protrombin vaqti va qisman faollashgan trombin vaqt uzayadi.

Bakterial kelib chiqish xususiyatiga ega bo'lgan streptokinaza antigen hossalarga ega va allergik reaksiyalar sabab bo'lishi mumkin, ammo ularning rivojlanish tezligi uncha yuqori emas (0,1%). Sezuvchan bemorlarda anafilaktik shok oldini olish uchun streptokinaza yuborishdan oldin vena ichiga prednizolon va/yoki antigistamin vositalar kiritiladi. Har qanday odamning qonida streptokinazaga nisbatan antitanachalar aylanib yuradi, bu populyatsiyada streptokokkli infeksiyalarning tarqalganligi kengligi bilan bog'liq. Allergik reaksiyalar hatto streptokinazani birinchi marta kiritganda ham yuzaga kelishi mumkin. Keyinchalik antitanachalar titri sekin-asta oshib boradi va bir nechta haftadan keyin dastlabki darajadan 1000 marta ko'p bo'lgan o'z cho'qqisiga etadi. Bemorlarning bir qismida antitanachalar titri 6 oydan keyin me'yor darajalariga qaytadi, ammo ko'pchilik holatda u 1-2 yil davomida balanligicha qoladi. Streptokinazani bir yil ichida takror kiritish mumkin emas.

Streptodekaza – immobilizatsiyalangan fermentlar guruhidagi streptokinaza preparati; streptokinazani suvda eriydigan polisaxaridli matritsaga surtish (uni immobilizatsiyalash) yo'li bilan olingan. Shu sababli streptodekaza qonda uzoq vaqt aylanib yuradi va cho'zilgan fibrinolitik ta'sir ko'rsatadi. Preparat faolligi fibrinolitik birliklarda baholanadi. Streptodekazaning bitta o'rtacha terapevtik dozasini bir marta kiritish qonning fibrinolitik faolligining 48-72 soat davomida oshishini chaqiradi. Terapevtik dozalarda streptodekaza qonda plazminogen faollashtirgichning jiddiy ko'payishini va kuchli trombolitik ta'sirni keltirib chiqaradi, qonning ivish tizimi ko'rsatkichlariga juz'iy ta'sir ko'rsatadi.

Urokinaza – urokinaza turidagi plazminogen faollashtirgichi. Tomirlar endoteliysida va buyrak naychalari epiteliysida prourokinaza shaklida sintezlanadi. Ilk marotaba urokinaza odam siydigidan ajratib olingan. Prourokinaza molekulyar massasi 54 kDa bo'lgan bir zanjirli glikoprotein. Urokinazaning ikki shakli farqlanadi – past molekulyar (33 kDa) va yuqori molekulyar (54 kDa). Dori preparati bo'lgan urokinazani (past molekulyar shakli) odam embrioni buyragi to'qimasi kulturasidan yoki gen injeneriyasi yordami bilan olinadi. Urokinaza, streptokinazaga solishtirganda, fibrin bilan bog'langan tromblar plazminogenini ancha selektiv faollashtiradi, qonning ivish omillarini emas, asosan fibrinni parchalaydi. Ammo uni qo'llaganda qon ketishlar rivojlanish ehtimoli kam emas. Urokinazaning yarim eliminatsiya vaqti 15-20 daqiqani tashkil qiladi.

Urokinaza inson fermenti sifatida antitanachalar sintezini kuchaytirmaydi va kam vaziyatlarda allergik reaksiyalarni keltirib chiqaradi.

Prourokinaza – urokinaza turidagi bir zanjirli plazminogen faollashtirgichi. Tromb fibrinlari bo'lganda urokinazaga aylanadi, shuning uchun fibrin bilan bog'langan plazminogenni faollashtiradi. Qonda aylanib yurgan fibrinogen miqdorini kamaytirmasdan tromblarni eritadi. Prourokinaza yuborilganda qon ketishlar kam kuzatiladi.

Alteplaza – gen-injeneriya preparati, plazminogenning to'qima faollashtirgichi, molekulyar massasi 72 kDa bo'lgan serinli proteaza. Tomirlar endoteliysida sintezlanadi va qonga bir zanjirli molekula ko'rinishida chiqariladi, u

plazmin, tripsin, kallikrein va Xa omili (Styuart-Prauer omili) ta'sirida ikki zanjirli shaklga aylanadi. Alteplazaning noyob hossasi – fibrin bilan bog'langan plazminogenga nisbatan yuqori selektivligidir. Trombolitik samaradorligi bo'yicha streptokinaza va urokinazadan ustun kealdi. Alteplaza qon ketishlarni kam yuzaga chiqaradi va antigen hossalari yo'q. YArim eliminatsiya davri 4-8 daqiqani tashkil qiladi, shuning uchun gemorragik asoratlar yuzaga kelganda preparatni yuborishni to'xtatish etarli bo'ladi.

Tenekteplaza – gen-injeneriya preparati, plazminogenning to'qima faollashtirgichi. Tromb fibrin bilan kompleks hosil qilib plazminogenning plazminga aylanishini selektiv tarzda katalizatsiya qiladi. Tromb plazminogeniga nisbatan yuqori selektivlikka ega, plazminogen-1 to'qima faollashtirgichi endogen ingibitori tomonidan faolligi yo'q qilinmaydi, α 2-antiplazmin faolligini kamaytiradi. Allergik reaksiyalarni chaqirmaydi, qon ketishlarni yuzaga chiqarishi kam.

Farmakokinetikasi.

Streptokinaza oqsilli strukturaga ega, ammo ichishga qabul qilinganda u oshqozon-ichak traktida parchalanadi. Vena ichiga yuborilganda preparatning T1/2 taxminan 30 daqiqani tashkil qiladi. Streptokinaza tizimli qon aylanishda taqsimlanadi, uning eng katta miqdori mayda tromblardagi fibrin cho'kmalarini tutgan a'zo va to'qimalarda aniqlanadi. Uning bir qismi antistreptokinazalar (streptokokklar bilan avvalgi sensibilizatsiya natijasida hosil bo'lgan antitnachalar) bilan bog'lanib komplekslar hosil qiladi, ular qisman buyraklar tomonidan chiqarib tashlanadi, qisman jigar va taloqda aminokislotalargacha parchalanib, buyraklar orqali chiqariladi. Streptokinaza tomirlararo bo'shliqqa (interstitsial suyuqlik va limfaga) o'tadi. Homiladorlikning I uch oyligida yo'ldosh orqali etarlicha yaxshi o'tadi, homiladorlikning II va III uch oyliklarida intakt yo'ldosh orqali preparatning faqat ma'lum bir qismi o'tadi, bu homilaning fibrinolitik tizimini juz'iy faollashtiradi. Streptokinaza qo'llanilishi homilador va homila qonida antistreptokinaza miqdori oshishiga olib keladi. Ona sutiga juz'iy miqdorda tushadi.

Ko'rsatmalar va dozalash tartibi.

- tos va oyoqlarning chuqur venalari o'tkir tarqoq trombozi;
- o'pka arteriyasining o'tkir massiv tromboemboliyasi yoki nafas olish va qon tomir tizimi funksiyalari buzilishlari sharoitidagi kamroq ifodalangan tromboemboliya;
- jarrohlik aralashuvga imkoniyat bo'lmagandagi o'tkir periferik emboliya yoki arterial tromboz, yirik arterial tomirlarning bir nechta hafta (oy) davomiyligidagi surunkali stenozlari;
- simptomatikasi ifodalanishi kuchli va miokard infarkti yuzaga kelish axvfi mavjud bo'lgan nostabil stenokardiya, birinchi 6-12 soat ichidagi o'tkir miokard infarkti.

Streptokinazani 1500000 ME dozada 90 ml fiziologik eritmada vena ichiga yuborish sxemasi keng tarqalgan. Dozaning birinchi yarmi 20 daqiqa, ikkinchi yarmi 40 daqiqa davomida kiritiladi. Arterial gipotenziya rivojlanganda preparatni kiritishning tezligi kamaytirilishi mumkin. Streptokinazani yuborishdan oldin fibrinogen miqdorini, trombin vaqtini va faollashgan qisman tromboplastin vaqtini, shuningdek trombotsitlar miqdorini hamda gematokritni aniqlash zarur. Qisqa T1/2 sababli streptokinazani uzluksiz infuziya ko'rinishida tayinlash lozim; katta tanaffuslar bilan (soatlarda) uzuk-uzuk yuborish xavfsiz emas. Odatda preparat 16-18 soat davomida kiritiladi. Kuchli arterial va venoz trombozlarda preparatni 4 kun davomida kiritish kerak bo'lishi mumkin, qisman muvaffaqiyatga erishilganda terapiya 6 kungacha davom ettirilishi mumkin. Bundan uzoq muddat davolash streptokinazaga nisbatan antitanachalar miqdorining oshib borishi va streptokinazaga rezistentlik rivojlanishi sababli amalga oshirilmaydi.

Alteplazani vena ichiga yuborish sxemasi: 100 mg preparat 100 ml apirogen suvda suyultiriladi. Bolyus tarzida 1-2 daqiqada 15 mg kiritiladi, keyin infuziya ko'rinishida (30 daqiqa davomida 50 mg, keyingi 35 mg 60 daqiqa ichida). Infuziya tugatilgandan so'ng faollashgan qisman tromboplastin vaqtini nazorat qilgan holda uni me'yoriy ko'rsatkilardan 2-2,5 marta uzaytirib (60-80 soniya)

geparin kiritiladi (5000 birlik bolyus tarzida, keyin tomchilab 1000 birlik/soat tezlikda).

Ta'siri, ko'rsatmalari, qarshi ko'rsatmalari bo'yicha streptodekaza streptokinazaga o'xshash. Streptodekaza vena ichiga 300000 FE sinama dozada oqim bilan kiritiladi. Nojo'ya ta'sirlari bo'lmaganda, 1 soatdan keyin qo'shimcha tarzda yana 2700000 FE yuboriladi. Kiritish tezligi 300000-60000 FE/daqqa. Retrombozlarni oldini olish uchun fibrinolitik terapiya to'xtatilgandan so'ng 4 soat o'tgach terapevtik dozada geparin kiritiladi, so'ngra geparinning profilaktik dozalariga yoki bilvosita antikoagulyantlarga o'tiladi.

Nojo'ya ta'sirlari.

Streptokinaza tayinlanganda gemorragik sindrom disseminirlangan tomir ichi ivish sindromini eslatadi, ba'zida esa uni kuchaytiradi. Qon ivishining buzilish darajasiga va preparat dozasi bog'liq holda uning uchrash tezligi 10% dan 20% gacha o'zgarib turadi, ammo tayinlash qoidalariga to'g'ri amal qilganda u og'ir xarakterga ega bo'lmaydi va uning uchrash tezligi 1% gacha pasayadi. Teri osti tarqoq qon talashlar, mushak orasiga yuborish joylarida gematomalar bo'lishi mumkin. Moyillik omillari bo'lmasdan spontan qontalashlar va qon ketishlar odatda yuzaga kelmaydi. Gemorragik sindrom rivojlanish ehtimoli streptokinaza va geparin birgalikda qo'llanilganda ancha jiddiy tarzda ko'payadi. Gemorragik asoratlar rivojlanganda aminokapron kislotasi, antigemofil zardob ishlatiladi.

Streptokinaza qo'llanilishi ko'p hollarda tana harorati ko'atrilishi, et uvishishi, bosh og'riqlari, bo'g'imlardagi og'riqlar, bel og'riqlari, ko'ngil aynishi, qayt qilish, terlash, taxikardiya, havo etishmasligi hissi, xavotir, qo'zg'alish, eshak emi, arterial gipotenziya kabi oqibatlariga olib keladi. Ular tromboliz mahsulotlarining qonga ko'p tushishi yoki allergik reaksiyalar natijasi bo'lishi mumkin. Antistreptokinaza titri davolashning 8-14 kundan boshlab kattalashadi, 3-4-haftalarga kelib maksimumga etadi va 3-6 oydan keyin kamayadi. Takroriy kurs nojo'ya ta'sirlar rivojlanishi bilan ancha xavfli; shu bilan birga aylanib yuruvchi antitanachalarning ko'p miqdori sababli preparatning katta dozalari kerak bo'ladi.

Streptodekaza qo'llanilganda gemorragik sindrom ancha kam yuzaga keladi, umumiy allergik reaksiyalar esa streptokinaza kiritilgandagiga o'xshash bo'ladi. Gemorragik asoratlar, odatda xavf omillari bo'lganda, shuningdek streptodekaza va heparin birgalikda qo'llanilganda qayd qilinadi.

Qarshi ko'rsatmalar.

Gipersezuvchanlik, qon ketishlar (shu jumladan hayz qon ketishlari), qon talashlar yoki ularning yuzaga kelishi yuqori xavfi, homiladorlik, tug'ruqdan keyingi erta davr, oshqozon-ichak traktining eroziv-yara kasalliklari, qizilo'ngach venalarining varikoz kengayishi, o'tkir pankreatit, bartaraf qilinmagan arterial gipertenziya (arterial bosim 180/110 mm sim.ust.), aorta anevrizmasi.

Jadval 9. Fibrinolitiklar tavsifi.

Preparat	Kelib chiqishi	Ustunliklari	Kamchiliklari
Fibrinnspeftsefik trombolitiklar			
Streptokinaza	Gemolitik streptokokk kulturasiidan olingan oqsil	Yaxshi o'rganilgan, reokklyuziya va miyaga qon quyilish xavfini yuzaga keltirmaydi	Sekin va noto'liq trombolizis. Allergiyani, arterial gipotenziyani va qon ketishlarni chaqiradi
Fibrinspeftsefik trombolitiklar			
Alteplaza	Odam to'qima plazminogen faollashtirgichi biosintetik preparati	Yuqori samarali trombolizisni ta'minlaydi. Yaxshi o'rganilgan, allergiya va bosh miyaga qon quyilishlarni chaqirmaydi	Dozalashning murakkab tartibi, reokklyuziyaning yuqori xavfi.
Tenekteplaza	Odam to'qima plazminogen faollashtirgichi gen-injeneriya preparati	Kiritishning oddiy tartibi, yuqori trombolitik faolligi, reokklyuziya xavfini yaratmaydi,	

		allergiyani chaqirmaydi	
--	--	----------------------------	--

Samaradorlik nazorati.

Streptokinazaning samaradorlik nazorati ko'pincha qiyin, bu preparatning bqori faolligi bilan bog'liq – uning ta'siri cho'qqisida qon ivish vaqtini aniqlash, tromboelastogramma samarasiz, sababi qon deyarli ivimaydi. SHuning uchun bemorning ahvolini puxtalik bilan kuzatish, siydikning har bir qismini eritrotsitlarga tekshirish va fibrinogen darajasini aniqlash kerak. Fibrinogenning kritik sathi 100-200 mg%.

Defibrinlovchi preparatlar.

Ankord, reptilaza – ilon zaharidan olinadi. Ushbu guruh preparatlari fibrinogendan faqat fibrinopeptid A ni ayirib fibrinogenning fibringa aylanishiga ta'sir ko'rsatadi, bu atipik fibrin hosil bo'lishiga olib keladi, u plazmin tomonidan tezda lizis qilinadi. Ushbu preparatlar vena ichiga yuborilganda fibrinogen darajasi 0,5-1 soat davomida deyarli nolgacha pasayadi va 12-24 soat saqlanib turadi. Preparatlar oyoqlarning obliteratsiyalovchi aterosklerozlariga ega bemorlarni davolashda eng samarali hisoblanadi.

FIBRINOLIZ INGIBITORLARI.

Bu guruhga aminokapron kislota, traneksam kislota (traneksam), shuningdekkinin tizimi va proteazalarning tabiiy ingibitori aprotinin (gordoks) taalluqli.

Ta'sir mexanizmi va asosiy farmakodinamik samaralar.

Ushbu guruh preparatlari plazminogen faollashtirgichlarini raqobatli to'sish va (qisman) plazmini raqobatsiz ingibirlash orqali fibrinolizni bosadi, bu shakllangan fibrinli quyqaning lizisiga to'sqinlik qiladi. Aminokapron kislota ta'sir mexanizmi urokinazaning fiziologik sekretsiyasi tormozlanishi yoki endogen plazmin darajasi oshishi bilan bog'liq. Qon va to'qimalarning fibrinolitik faolligi birlamchi oshishi bilan bog'liq qon ketishlarda aminokapron kislota keskin keskin giperkoagulyasiyani keltirib chiqarmaydi, faqatgina fibrinogen darajasini,

ivish vaqti va trombin vaqtini me'yorlashtiradi, protrombin indeksiga ta'sir ko'rsatmaydi.

Qonning va to'qimalarning fibrinolitik faolligi me'yordaligida yoki pasayganligida aminokapron kislotaning gemostatik samarasi adgeziyaning va trombositlar agregatsiyasining o'rtamiyona kuchayishi, shuningdek mahalliy fibrinolitik faollik ingibirlanishi bilan bog'liq. Aminokapron kislotani profilaktika maqsadida ishlatganda fibronolitik faollikga ta'siri preparatni bekor qilgandan keyin 1-3 kun davomida saqlanib qoladi, so'ngra sekin-asta kamayadi. Aminokapron kislotani kininlar ajralib chiqishini sekinlashtiradi, ximotripsin va aximotripsinni bosadi, bu uning o'rtamiyona desensibilizatsiyalovchi va yallig'lanishga qarshi faolligini, shuningdek essensial arterial gipertenziyali bemorlarda arterial bosimni ko'tarish xususiyatini belgilaydi. Aminokapron kislotasi o'rtamiyona immunsupressiv faollikga ham ega, antigen-antitanacha reaksiyasini to'sadi va antitanachalar titrini pasaytiradi. Leykotsitlarning sitotoksik faolligi kamayishi preparatni 2-4 marta kiritishdan keyin boshlanadi va preparat bekor qilingandan so'ng 2-3 hafta davom etadi. Hatto ancha uzoq vaqt tayinlanganda ham doimiy dozaga tolerantlik kam yuzaga keladi.

Farmakokinetikasi.

Aminokapron kislotani oshqozon-ichak traktidan tez so'riladi (60% ga va undan ko'p). Bir martalik peroral qabul qilingandan so'ng qondagi Smax 1-2 soatdan keyin kuzatiladi. T1/2 2 soatni tashkil qiladi. Preparat deyarli zardob oqsillari bilan bog'lanmaydi. Aminokapron kislotani ichkariga qabul qilingandan 2 soat o'tgach 40-60% buyraklar tomonidan o'zgarmagan holda chiqariladi, keyingi 12 soat ichida faqat 2-4%. Vena ichiga yuborilganda Cmax 10-15 daqiqadan keyin kuzatiladi, T1/2 1 soatni tashkil qiladi. Tizimli fibrinoliz tormozlanishi aminokapron kislotasining qondagi konsentratsiyasi 130 mg/ml va undan ko'p bo'lganda kuchli ifodalangan. Buyraklarning normal ishlashida 4 soat ichida preparat to'liq chiqariladi. Aminokapron kislotasi yo'ldosh to'sig'i orqali oson o'tadi. Uning ona sutiga tushishi tasdiqlanmagan.

Ko'rsatmalar va dozalash tartibi.

Preparatlar qon va to'qimalarning birlamchi fibrinolitik faolligi birlamchi oshishi bilan birga kechgan qon ketishlarda, shuningdek avvalam bor fibrinolizning to'qima faollashtirgichlariga boy bo'lgan a'zolarida bajariladigan jarrohlik aralashuvlarda gemorragiyani oldini olish uchun qo'llanadi. Aminokapron kislotasining kunlik dozasi odatda 10–15 g. Tez samaraga erishish uchun (o'tkir gipofibrinogenemiya) vena ichiga 5% li 100 ml eritmasi tomchilab yuboriladi. Zarurat bo'lganda preparatni kiritishni har 4 soatda koagulogrammani nazorat qilgan holda takrorlash mumkin. Ichkariga qabul qilganda birinich marta 4-5 g tayinlanadi, keyin har 4 soatda 1 g qo'shib boriladi, modda suyultirilib yoki shirin suv bilan ichiladi. Ma'lum bir holatlarda preparat dozasi 20-30 g/kun gacha bo'lishi mumkin. Aminokapron kislotasi vena ichiga yuborilganda uning eritmadagi miqdori 250 mg/ml dan ko'p bo'lmasligi kerak. Davolash kursi odatda 6-8 kunni tashkil qiladi, ammo zarurat bo'lganda 3-4 haftagacha cho'zish mumkin.

Nojo'ya ta'sirlari va qarshi ko'rsatmalar.

Aminokapron kislotasi kam toksik, doza kamaytirilganda nojo'ya ta'sirlar ifodalanganligi kamayadi yoki to'liq yo'q bo'ladi. Buyraklar ayirish funksisi buzilgan bemorlarda preparatning oddiy dozalari tayinlanganda ham doza oshib ketish xavfi ortadi. YUqori nafas yo'llarining kuchsiz ifodalangan kataral yallig'lanishi, teri toshmalari, ko'zlar qizarishi, burun bitishi ko'rinishidagi allergik reaksiyalar bayon qilingan. Ba'zida quloqlardagi shovqin, miopatiyaning klinik belgilari kuzatiladi. Peroral qabul qilish ko'ngil aynishni, epigastral sohadagi og'riqlarni, diareyani chaqirishi mumkin, vena ichiga tez yuborganda esa arterial bosimning pasayishi yoki ortostatik o'zgarishlari, bosh aylanishlari, bradikardiya, aritmiya kuzatilish ehtimoli bor. Aminokapron kislotani proteazalar ingibitorlari (aprotinin) bilan bir vaqtda qo'llash tavsiya etilmaydi, sababi massiv tromb hosil bo'lishiga olib kelishi mumkin.

Qarshi ko'rsatmalar – tromboz va emboliyalarga moyillik, ayirish funksiyasi buzilishi bilan kelgan buyraklarning kasalliklari, homiladorlik. Miya qon aylanishi buzilishlarida, miokard infarktida va tromboembolik asoratlarda ehtiyotkorlik bilan qo'llanilishi lozim.

Traneksam kislotasi – antifibrinolitik, allergiyaga qarshi, yallig'lanishga qarshi vosita. Plazminogen faollashtirgichni raqobatli ingibirlaydi, ancha katta konsentrsiyalarda plazminni bog'laydi. Trombin vaqtini uzaytiradi. Yallig'lanish va allergik reaksiyalarda ishtirok etadigan kinin va boshqa peptidlar hosil bo'lishini tormozlaydi. Ichkariga qabul qilganda dozaning 30-50% so'riladi. Qabul qilgandan so'ng Cmax 3 soatdan keyin erishiladi. Gistogematik to'siqlar orqali engilgina o'tadi, shu jumladan gematoensefalik to'siq, yo'ldosh to'sig'i orqali ham. Orqa miya suyuqligidagi konsentrsiyasi zardob konsentrsiyasiga nisbatan 1/10 ni tashkil etadi. Uncha ko'p bo'lmagan qismi biotransformatsiyaga uchraydi. Ekskretsiyasining asosiy yo'li – glomerulyar filtratsiya. Siydik bilan ekskretsiyanadi. Turli to'qimalarda antifibrinolitik konsentrsiyasi 17 soat davomida saqlanib qoladi, zardobda – 7-8 soat.

Qo'llashga ko'rsatmalar.

Umumiy va mahalliy fibrinoliz oshishi bilan bog'liq qon ketishlar (davolash va oldini olish): gemofiliya, fibrinolitik terapiyaning gemorragik asoratlari, trombositopenik purpura, aplastik kamqonlik, leykoz, operatsiya vaqtidagi va operatsiyadan keyingi davrdagi qon ketishlar, tug'ruq vaqtida bachadon qon ketishlari, burun, o'pka, oshqozon-ichak qon ketishlari, meno- va metrorragiyalar, siydik-tanosil tizimining pastki bo'limlaridan qon ketishi bilan bog'liq makrogematuriya; aftoz stomatit, angina laringofaringit, irsiy angionevrotik shish, ekzema, allergik dermatit, eshak emi, dori va toksik toshmalar.

Ichishga (ovqat qabul qilishga bog'liq bo'lmagan holda) 250-500 mg kuniga 3-4 marta tayinlanadi. Gemofiliyalii bemorlarda tishlarni olganda: operatsiyadan keyin tana vazni kilogrammiga 25 mg dan ichishga kuniga 3-4 marta 2-8 kun davomida, yoki operatsiyadan bir kun oldin 25 mg/kg dozada kuniga 3-4 marta.

Nojo'ya ta'sirlari.

Dispepsik voqealar (anoreksiya, ko'ngil aynishi, qusish, diareya), bosh aylanishi, holsizlik, uyquchanlik, taxikardiya, ko'krak qafasidagi og'riq, arterial gipotenziya (vena ichiga tez yuborganda), rang ko'rish buzilishi, teridagi allergik reaksiyalar.

Qarshi ko'rsatmalar.

Yuqori sezuvchanlik, subaraxnoidal qon ketishlar, buyraklarning og'ir etishmovchiligi, trombofilik holatlar (chuqur venalar trombozi, tromboembolik sindrom, miokard infarkti), rang ko'rish buzilishi, homiladorlik davri, 3 yoshgacha bo'lgan bolalik yoshi.

Dorilarning o'zaro ta'siri.

Traneksam kislota urokinaza, norepinefrin, dezoksiepinefrin, dipiridamol, diazepam bilan mos kelmaydi. Eritmada traneksam kislota antibiotiklar (benzilpenitsillin, tetratsiklinlar), qon oqsillari bilan reaksiyaga kirishadi (aralashtirish kerak emas)

Samaradorlik nazorati.

Koagulogrammani (qon zardobida fibrinogen miqdori, fibrinolitik faollik) tahlil qilish yo'li bilan amalga oshiriladi. Quyqaning ikkilamchi lizisi vaqtini ishlatish mumkin.

ANTIAGREGANTLAR.

Antiagregantlar dori vositalarining quyidagi guruhlari bilan namoyon bo'ladi.

1. Fosfodiesteraza ingibitorlari (pentoksifillin, ksantinola nikitinat).
2. Siklooksigenaza ingibitorlari (atsetilsalitsil kislota).
3. Adenozindezaminaza ingibitorlari (dipiridamol).
4. ADF retseptorlari blokatorlari (tiklopidin, klopidogrel, prosugrel, tikagrelor).
5. IIb/IIIa glikoproteinlar retseptorlari ingibitorlari (absiksimab, tirofiban, eptifibatid).

Ta'sir mexanizmi va asosiy farmakodinamik samaralar.

Pentoksifillin fosfodiesterazani bloklaydi va tomirlarda, turli a'zolarda hamda to'qimalarda sAMF va GMK sGMFni, qon shaklli elementlari miqdorini oshiradi. Preparat trombositlar va eritrotsitlar agregatsiyasini tormozlaydi, ularning deformatsiyalanishini oshiradi, qon mikrotsirkulyasiyasi sharoitlarini

yaxshilaydi, qonning qovushoqligini pasaytiradi. Fibrinolizni kuchaytiradi va zardob fibrinogen darajasini pasaytiradi (hatto 600 mg/kun dozada peroral qabul qilinganda ham). Pentoksifillin kuchsiz tomir kengaytiruvchi va musbat inotrop ta'sirga ega, yurakning zarb hajmini juz'iy oshiradi, yurak qisqarishlar tezligi va arterial bosimni jiddiy o'zgartirmasdan tomirlarning umumiy periferik qarshiligini kamaytiradi. Preparat kollateral qon aylanishga sust ta'sir ko'rsatadi. Stenoz sababli yuzaga kelgan periferik qon aylanishi buzilishlarida pentoksifillingning ijobiy samarasi ko'p jihatdan mikrotsirkulyasiya yaxshilanishi bilan bog'liq. Pentoksifillin diurezni, natriyurezni va buyraklardagi qon aylanishini o'rtamiyona yaxshilaydi. Qo'l-oyoqlardagi, markaziy asab tizimidagi qoy aylanishi yaxshilanishi katta darajada bo'ladi. Preparat koronar tomirlarni ham juz'iy kengaytiradi.

Ksantinol nikotinat teofillin va nikotin kislotasi guruhi dori vositalari hossalarini o'zida jamlagan. Teofillinga nikotin kislotasi birikishi uning tomirlarga ta'sirini yumshatadi va lipid almashinuvga salbiy ta'sirini yo'q qiladi, diuretik va bronxlarni kengaytiruvchi samaralarni sustlashtiradi. Ksantinol niktinat glikogenolizni bosadi, fibrinolizni faollashtiradi, gistamin ajralishini chaqiradi, mayda tomirlarni kengaytiradi. Preparat, pentoksifillinga qaraganda biroz tomirni kengaytirish hossasiga ega, kollateral qon aylanishiga kuchliroq ta'sir ko'rsatadi. Ksantinol niktinat qon zardobi xolesterin va uch glitseridlar darajalarini pasaytiradi. Fibrinolizga faqat o'rta hamda yuqori dozalarda parenteral yuborilgandagina klinik ahamiyatli ta'sir ko'rsatadi.

Atsetilsalitsil kislotasi siklooksigenazaning faol markazini atsetillash hisobiga uni ingibirlab, tromboksan A1 – trombositlar agregatsiyasiga va tromblar hosil bo'lishiga yordam beradigan endogen birikma sintezi bosilishiga olib keladi. Bu samara qaytmas va trombositning butun hayoti davomida saqlanib qoladi. Tomir devorida prostotsiklin (antiagregant faollikga ega) sintezini qisqa vaqtga bostiradi. Shunday qilib, preparat trombositlarning agregatsiyasini kuchli ingibirlaydi, ularning adgeziyasini kamaytiradi. Trombositlar hayot davomiyligiga preparat deyarli ta'sir ko'rsatmaydi. Qon zradobida preparat konsentarsiyasi oshib

borishi bilan ketma-ket antiagregant samara, keyin harorat tushuruvchi va og'riq qoldiruvchi, so'ngra urikozurik va yallig'lanishga qarshi samaralar rivojlanadi.

Dipiridamol – fosfodiesteraza va adenozindezaminazaning raqobatli ingibitori; to'qimalarda adenozin va sAMF konsentrsiyalarini oshiradi, prostotsiklin faolligini o'ratmiyona kuchaytiradi. Preparat trombositlar hayot siklini kattalashtiradi (ularning tezlashgan parchalanishida), trombositlarning agregatsiyasini nisbatan kamaytiradi. O'rta darajada tomir kengaytiruvchi ta'sirga ega, arterial bosimni biroz pasaytiradi. Miokardning qisqaruvchanlik hossasiga va yurak chiqarishiga ta'sir qilmasdan yurak qisqarishlar tezligini juz'iy oshiradi. Suyak iligidan trombositlar chiqish tezligiga va hayot davomiyligiga ta'sir o'tkazadi (400 mg/kun dan kam bo'lmagan dozalarda). Venoz oqib kelishni va protrombin indeksini o'zgartirmaydi.

Farmakokinetikasi.

Pentoksifillin oshqozon-ichak traktidan to'liq so'riladi. T_{1/2} taxminan 1 soatni tashkil qiladi. Kiritish yo'liga bog'liq bo'lmagan holda preparat deyarli to'liq metabolitlar ko'rinishida buyraklar tomonidan chiqariladi.

Dipiridamol ichkariga qabul qilinganda tezda so'riladi: 100 mg qabul qilinganda qondagi C max 1,5-2 soatdan keyin kuzatiladi; 6 soatdan keyin konsentrsiyasining keskin pasayishi yuzaga keladi. Jigarda monoglyukuronidgacha metabolizlanadi va najas bilan chiqariladi. Uncha katta bo'lmagan miqdorda siydik bilan ajraladi.

Atsetilsalitsil kislota ichkariga qabul qilinganda asosan ingchika ichakning proksimal bo'limidan absorbsiyalanadi, kamroq darajada oshqozondan. Atsetilsalitsil kislotaning T_{1/2} taxminan 15 daqiqani tashkil qiladi. Uncha katta bo'lmagan dozalarda qabul qilinganda T_{1/2} 2-3 soatni tashkil qiladi, doza oshirilishi bilan 15-30 soatgacha oshishi mumkin. Jigarda gidroliz yo'li bilan salitsil kislotasi hosil bo'lishi va keyinchalik glitsin yoki glyukuronid bilan kon'yugatsiyalanish orqali metabolizmga uchraydi. Salitsil kislotaning taxminan 80% qon zardobi oqsillari bilan bog'lanadi. Salitsilatlar organizmning ko'pgina to'qima va suyuqliklarga, shu jumladan orqa miya, peritoneal va sinovial

suyuqliklariga osongina kira oladi. Miya to'qimasida unchalik ko'p bo'lmagan miqdorda aniqlanadi, safroda, terda, najasda – izlari bo'ladi. Yo'ldosh to'sig'i orqali tezda o'tadi, ko'p bo'lmagan miqdorda ko'krak suti bilan ajraladi. Buyraklar naychalarida faol sekretiya yo'li bilan o'zgarmagan ko'rinishda (60%) va metabolitlar ko'rinishida chiqarib tashlanadi.

Ko'rsatmalar va dozalash tartibi.

Antiagregantlar qo'l-oyoqlarning funksional va organik ishemik qon aylanishlari buzilishlarida (Reyno, Byurger kasalliklari, obliteratsiyalovchi endarteriit, ateroskleroz, diabetik angiopatiya, eritremitiya) qo'llaniladi. Preparatlar trofik yaralarda, periferik aterosklerozning kech bosqichlarida, posttromboflebitik sindromda, tromboz va emboliyalarning ba'zi turlarini davolash va oldini olishda (boshqa dori vositalari bilan birgalikda) samarali. Pentoksifillinni ishemik turdagi o'tkir va surunkali miya qon aylanishi buzilishlarida; diabetik nefropatiyada qo'llash mumkin. Pentoksifillinning boshlang'iya tomir kengaytiruvchi ta'siri vena ichiga kiritilish bilan oq aniqlanadi, 45-60 daqiqadan so'ng esa qonning reologik hossalari yaxshilanishi bilan bog'liq qon aylanishining turg'un kuchayishi va mikrotsirkulyasiyaning yaxshilanishi qayd qilinadi. O'rtacha og'irlikdagi holatlarda pentoksifillin dastlab vena ichiga natriy xloridning 15-20 ml izotonik eritmasida 100 mg dan kuniga 1-2 marta kiritiladi. Davolash kursidan keyin (2-3-hafta) bir oy yoki undan ko'p vaqt davomida ichishga buyuriladi. Og'ir buzilishlarda infuzion terapiya maqsadga muvofiq. Preparatning 100 mg 5% li glyukozaning 250-500 ml eritmasida yoki natriy xloridning izotonik eritmasida suyultiriladi, vena ichiga 90-180 daqiqa davomida yuboriladi (ko'tara olishlikga qarab kiritish tezligi daqiqasiga 30 dan 60 tomchigacha). Keyinalik zarurat bo'lganda va ko'taraolmaslik holatlari bo'lmaganda infuzino terapiyada preparatning kunlik dozasi 600 mg gacha oshirilishi mumkin, ba'zida esa undan ham ko'proqqa. Bu holatlarda pentoksifillin kuniga 2 marta yuboriladi. Qo'shimcha tarzda uni kunlik 1400 mg bo'lgan maksimal dozagacha ichishga buyurish mumkin (davolashdan samara bo'lmaganda va qoniqarli ko'tara olishlikda). Infuzion terapiya odatda 3-7 kun davom ettiriladi, kursli davolash esa,

bemorning individual xususiyatlariga qarab, 2-3 haftadan bir nechta oygacha. Bir vaqtning o'zida ham vena iichga, ham ichishga, odatda 2 haftadan ortiq bo'lmagan muddatga tayinlanadi. Pentoksifillinni arteriya ichiga ham yuborish mumkin – natriy xloridning 20 ml izotonik eritmasida 100 mg dan, zarurat bo'lganda 10 daqiqa davomida 100 mg tezlikda 30-50 ml izotonik eritmada 200-300 mg. Pentoksifillin samaradorligi patologik jarayon lokalizatsiyasi (og'riq sindromining ifodalanganligi, teri qoplamlarining ranggi va harorati, tomirlar pulsatsiyasi) hisobga olingan holda klinik manzara dinamikasi bo'yicha baholanadi. Zarurat yuzaga kelsa qon zardobida fibrinogen aniqlanadi, tromboelastogramma baholanadi.

Ksantinol nikotinat etarlicha kollateral qon aylanishida to'qimalarning yengil va o'rtacha darajadagi qon aylanishi buzilishlarida pentoksifillindan samaraliroq. Preparat miya qon aylanishining o'tkir buzilishlarida (miya qon oqimi kuchayishiga qarshi ko'rsatmalar bo'lmaganda) qo'llaniladi. Preparat yurak ishemik kasalligining boshlang'ich bosqichida lipid almashinuv buzilishlarida samarali. Infuzion terapiyada preparat ta'sirini baholash uchun arterial bosim va diurez nazorati talab qilinadi, yurak ishemik kasalligi mavud bemorlarda esa – EKG da repolyarizatsiya bosqichi nazorat qilinishi lozim. Ksantinol nikotinat parenteral yuborilganda klinik samara 2-3-kunga kelib rivojlanadi, ichishga qabul qilinganda – 10-14-kunlari.

Atsetilsalitsil kislota 300-400 mg dozada 96 soat davomida agregatsiyani bloklaydi, siklooksigenazaga qaytmas ta'siri 180 mg/kun dozadayoq boshlanishi mumkin. 1000-1500 mg/kun dozada trombositlar funksiyasini ingibirleydi, 1-3 soatdan keyin venoz qon aylanishini 3-7 kunga kuchaytiradi, bu trombositlar hayot davomiyligiga mos keladi. Kunlik doza 2-3 g bo'lganda atsetilsalitsil kislota fibrinolitik faollikni biroz kuchaytiradi va fibrinogen sintezini pasaytiradi. Katta dozalarda atsetilsalitsil kislota jigarda vitamin K-bog'liq omillar sintezini kamaytiradi, zardob lipidlari darajasini pasaytiradi, kichik dozalarda glyukokortikoidlar miqdorini kamaytiradi va zardob insulin darajasini oshiradi. Antiagregant vosita sifatida atsetilsalitsil kislota quyidagicha qo'llaniladi:

birinchi kuni 0,5 mg dan kuniga 2 mahal, keyinchalik 0,25 g dan har kuni. Atsetilsalitsil kislotasini profilaktik antiagregant sifatida qo'llashni bir necha oy, ba'zida bir necha yil davom etish mumkin. Antiagregantlarning o'rtacha dozasi organizmda siydik kislotasi ushlanib qolishiga sababchi bo'ladi, katta dozalari qandli diabetli bemorlarda glyukoza darajasini pasaytiradi, zardob albuminlari bilan uratlar bog'lanishini bosib urikozirik samarani keltirib chiqaradi.

Engil holatlarda pentoksifillinni 600 mg kunlik dozada ichishga buyurish mumkin (kuniga 3 mahal ovqatdan keyin, chaynamasdan). Zarurat bo'lganda dozani 900-1200 mg/kun gacha oshirish mumkin va keyin tutib turuvchi 300 mg/kun dozaga o'tish bilan.

Dipiridamol yurak klapanlari protezlari bor bemorlarda, gemodializda va (qisman) mayda tomirlar trombozlarida tromb hosil bo'lishning oldini oluvchi vosita sifatida samarali. YUrak ishemik kasalligining birlamchi va ikkilamchi profilaktikasi uchun preparat samaradorligi shubhali. Dipiridamol va atsetilsalitsil kislotani uyg'unlashgan holda qo'llash antiagregant samarani kuchaytiradi. Preparat venoz trombozlarni oldini olish, shuningdek trombositozda samarasiz.

Nojo'ya ta'sirlari va qarshi ko'rsatmalar.

Bemorlar pentoksifillinni hatto uzoq vaqt qo'llanilganda ham yaxshi ko'tara olishadi. Faqat 1% bemorlarda nojo'ya ta'sirlar kuzatilishi mumkin. Oshqozon sekretsiyasini oshirib, preparat dispeptik buzilishlarni keltirib chiqarishi mumkin.

Uning katta dozalari qon ketishlarga moyil bo'lgan bemorlarda qon ketishlar yuzaga kelishiga yoki kuchayishiga olib keladi. Pentoksifillinni kekxa va yurak etishmovchiligi mavjud bemorlarga dastlabki digitalizatsiya o'tkazilmasdan kiritish dekompensatsiya belgilarining kuchayishiga olib kelishi mumkin. Vena ichiga yuborganda umumiy holsizlik, bosh aylanishlari, boshdagi bosim va quyilish hissi, terlash, o'zini yomon his qilish, ko'ngil aynishi, qusish, qo'l-oyoqlardagi issiq sezgilari yuzaga kelishi mumkin. Yuza, tana teri qoplamlarining qisqa vaqtli, ko'pincha ifodalangan giperemiyasi, ba'zida teri qichishishlari odatda gipersezuvchanlik bilan bog'liq emas va pentoksifillinning teri tomirlariga ta'siri ko'rinishlari hisoblanadi.

Ksantinol nikotinat vena ichiga yuborilganda issiq sezgisi, teridagi yengil achishish va qichishish, qaltirash va et uvishishi hissiyotlari, teri qoplamlarining qizarishi, tana haroratining $0,5-1^{\circ}\text{S}$ ga ko'tarilishi paydo bo'ladi. Bir necha daqiqadan yarim soatgacha davom etadigan bu reaksiya teri tomirlarining kengayishi natijasidir, uning ifodalanganligi tomirlarning reaktivligiga bog'liq bo'ladi. Periferik koronar arteriyalarning og'ir organik shikastlanishlari mavjud bemorlarda ksantinol nikotinat qo'llanilishi o'g'irlash sindromiga olib kelishi mumkin.

Boshqa nojo'ya ta'sirlari.

Kam yuzaga keladi va odatda 200 mg/kun dan katta dozalarda ishlatilganda uchraydi. Allergik teri toshmalari bo'lishi mumkin. Arterial gipotenziyada ksantinol nikotinatni vena ichiga yuborish maqsadga muvofiq emas.

Atsetilsalitsil kislotasining hatto kichik dozalari ham operatsiyadan keyingi davrda qon ketishlar yuzaga kelish xavfini oshiradi, shuningdek operatsiyadan keyingi davrda qon yo'qotishlar hajmini va uncha katta bo'lmagan operatsiyalarda (tishni olish, tonzillektomiya) qon yo'qotish hajmini orttiradi. Bu trombositlar gemostazning yashirin nuqsonlarida juda ham xavfli. Atsetilsalitsil kislota shilliq ishlab chiqarilishi, glikoproteidlar sintezi pasayishiga olib keladi, buni oshqozon shilliq qavatiga shikastlovchi ta'sir mexanizmi (dispeptik izdan chiqishlar va oshqozon-ichakdan qon ketishlar) negizi deb hisoblashadi. Shilliq qavat shikastlanishi va qon ketish vitamin C etishmasligida, oshqozon kislotaligi yuqoriligida, safroning oshqozonga tushishida, oshqozon-ichak traktining surunkali shikastlanishlarida, ovqatlanish tartibi va atsetilsalitsil kislota dozasi buzilganida, alkogol iste'mol qilganda ko'proq yuzaga keladi. Atsetil salitsil kislotani 2-3 g/kun dozada uzoq vaqt qabul qilish 10% bemorlarda oshqozon-ichak trakti tomonidan kuniga 10 ml gacha, 3-6 g/kun dozada esa 70% bemorlarda qon yo'qotishlarini keltirib chiqaradi. Bularning barchasi temir tanqisligi kamqonligiga olib kelishi mumkin (ko'pincha ayollarda). Preparat eritrotsitlarda glyukoza-6-fosfat degidrogenaza etishmovchiligi bor bemorlarda o'tkir tomir ichi gemolizini chaqirishi mumkin, preparatning katta dozalarini uzoq vaqt qabul qilish foyli

kislotasi etishmovchiligi rivojlanishiga sababchi bo'ladi va makrotsitar kamqonlikga olib kelishi mumkin. Atsetilsalitsil kislotasi qabul qilinganda trombotsitopeniya, agranulotsitoz, applastik kamqonlik, disseminirlangan tomir ichi ivish yuzaga kelishi mumkin. Atsetilsalitsil kislotasi turli allergik reaksiyalarni keltirib chiqarishi va aspirinli bronxial astma sababchisi sifatida bo'lishi mumkin. Atsetilsalitsil kislotaning teratogen samarasi ham ehtimoldan uzoq emas. Preparat qo'llanilganda jigar yoki buyraklar funksiyalari buzilishlari, bolalarda Rey sindromi (ensefalopatiya va tezda jigar etishmovchiligi rivojlanishiga olib keladigan jigarning o'tkir yog'li distrofiyasi) yuzaga kelishi mumkin.

Dipiridamol nojo'ya ta'sirlari: yurak-qon tomir tizimi tomonidan – yurak urishi, taxikardiya, bradikardiya, yuzga qon "quyilishlari", koronar o'g'irlash sindromi (225 mg/kun dozadan ko'p ishlatilganda), arterial bosim pasayishi (asosan vena ichiga tez yuborilganda); ovqat hazm qilish tizimi tomonidan – ko'ngil aynishi, qusish, diareya, epigastral og'riqlar; qon va gemostaz tizimi tomonidan – trombotsitopeniya, trombotsitlarning funksional hossalari o'zgarishlari, qon ketishlar, kuchli qon talashlarga moyillik; boshqalar – holsizlik, bosh aylanishi, quloq bitishi, boshdagi shovqinlar, bosh og'riqlari, yuz terisi giperemiyasi, artrit, mialgiya, rinit, allergik reaksiyalar. Dipiridamolning o'rta terapevtik dozalarini qabul qilish sharoitida ba'zida dori vositasining eshituv nerviga ta'siri sababli eshitishni yo'qotish sodir bo'lishi mumkin, odatda u preparat bekor qilingandan so'ng o'tib ketadi.

Pentoksifillin va ksantinol nikotinatni miokardning o'tkir infarktida, IV funksional sinf zo'riqish stenokardiyasida, katta qon ketishlarda, yurakning dekompensatsiyalangan nuqsonlarida, dastlabki adekvat digitalizatsiyasiz kuchli ifodalangan dimlanishli yurak etishmovchiligida qo'llash mumkin emas.

Dorilarning o'zaro ta'siri.

Ksantinol nikotinat geparinning, streptokinazaning, fibrinolizinning antikoagulyasiyalovchi samarasini kuchaytiradi, shuning uchun uni uo'bu preparatlar bilan uyg'unlashgan holda qo'llash mumkin. Pentoksifillin ganglioblokatorlarning va simpatolitiklarning gipotenziv samarasini, insulin va

peroral diabetga qarshi dori vositalarning (etarlicha katta dozalarda vena ichiga qo'llanilganda) gipoglikemik ta'sirini kuchaytiradi. U mikrotsirkulyasiyani yaxshilab turli dori vositalarining diuretik, yallig'lanishga qarshi va antibakterial samaralarini kuchaytiradi va dori vositasini etkazib berishni engillashtiradi (asosan buyraklar patologiyalarida).

Bilvosita antikoagulyantlarni, penitsillin qatoridagi antibiotiklarni, sefalosporinlarni, tetratsiklinlarni, xloramfenikolni, nikotin kislotasini qabul qilganda antiagregant ta'siri kuchayadi. Kofein tutuvchi ksantin hosilalari antitrombotik ta'sirini susaytiradi. Xolinesteraza ingibitorlari ta'sirini kuchsizlantiradi. Beta-laktamli antibiotiklar, tetratsiklinlar va xloramfenikol ta'sirini kuchaytiradi. Absorbsiya pasayishi sababli antatsidlar maksimal konsentratsiyani kamaytiradi. Geparin, bilvosita antikoagulyantlar, trombolitiklar gemorragik asoratlar rivojlanish xavfini oshiradi.

Xavfsizlik nazorati.

Antiagregantlarni qo'llash boshlanishida qo'ning klinik tahlilini o'tkazish kerak, bunda trombositlar va qonning boshqa shaklli elementlari hisoblanadi, keyin qon tahlili terapiyaning birinchi 3 oyligida har 2 haftada va terapiya 3 oydan keyin to'xtatilgandan so'ng 15 kun o'tgach takrorlanadi. Neytropeniya rivojlanganda (mm^3 da 1500 dan kam) yoki trombositopeniya yuzaga kelganda (mm^3 da 100000 dan kam) preparat bekor qilinadi va ular me'yorlashgunga qadar qon ko'rsatkichlari nazorat qilinadi.

P2Y₁₂ turidagi ADF retseptorlari blokatorlari.

P2Y₁₂ turidagi ADF retseptorlari blokatorlariga (boshqacha nomi – tienopiridin hosilalari) klopidrogel va tiklopidin (tiklid), shuningdek yangi preparatlar – tikagerol (brilinta) va prasugrel (effient). Ularning antitrombotsitar hossalari ADF tomonidan induksiyalanadigan trombositlar agregatsiyasini bosish yo'li bilan amalga oshadi. Preparatlar ta'sir mexanizmi negizida trombositlar membranasidagi ADF ga nisbatan P2Y₁₂ turidagi retseptorlarni qaytmas blokada qilish yotadi. Klopidogrel va tiklopidinning antiagregant samarasi, atseilsalitsil

kislota ta'siriga solishtirganda yuqori. Antiagregant samara klopidogrel qabul qilgandan so'ng 2 soat o'tib va tiklopidin qabul qilgandan keyin 24-48 soatdan so'ng namoyon bo'ladi. Barqaror antiagregant samara preparatlarni qabul qilgan kundan 3-7-kunlari rivojlanadi.

Klopidogrel, tiklopidin, tikagrelor, prasugrel ichishga tayinlanadi. Preparatlar yaxshi so'riladi (ularning biologik foydasi 80-98% ni tashkil qiladi). Tikagrelor faol birikma hisoblanadi, jigarda CYP3A4 ta'siri ostida metabolizmga uchraydi va faol metabolit hosil qiladi. Klopidogrel dori oldi shakl hisoblanadi: asosan jigarda CYP2C19 (genetik polimorf ferment) va CYP3A4 ta'siri ostida faol metabolit hosil qiladi. SHuning uchun ham CYP2C19 tomonidan metabolizatsiyaga uchraydigan proton nasos ingibitorlari, chunonchi omeprazol va ezoprazol klopidogrel bilan ushbu ferment darajasida raqobatli o'zaro ta'sirga tushishadi. Buning natijasida faol klopidogrel hosil bo'lishi bosilishi va antiagregant samaraning sustlashishi, trombotik asoratlar tezligi oshishi sodir bo'ladi. Ushbu o'zaro ta'sir klopidogrelni pantoprazol va lansoprazol bilan birgalikda qo'llaganda minimal bo'ladi. Preparatlar metabolitlar ko'rinishida buyraklar tomonidan chiqariladi.

Ko'rsatmalar.

Miokard infarkti, nobarqaror stenokardiya, ishemik insultni ikkilamchi profilaktikasi, oyoqlarning obliteratsiyalovchi kasalliklaridagi trombozlarni oldini olish, rejali aortokoronar shuntlash uchun aspiringa alternativa sifatida yuradi. Aspirin bilan kombinatsiyada o'tkir koronar sindromda qo'llaniladi.

Nojo'ya ta'sirlari.

Teri reaksiyalari (toshmalar), gemorragik asoratlar, oshqozon-ichak traktiga qo'zg'atuvchi ta'sir, neytropeniya, transaminazalar darajasi oshishi.

IIb/IIIa glikoproteinlari retseptorlarining ingibitorlari.

Trombotsitlar bilan bog'liq koronar arteriyalarning trombozi o'tkir koronar sindromning va teri orqali aralashuvlarning o'tkir ishemik asoratlarining patofiziologik mexanizmi bo'lib xizmat qiladi. Koronar arteriyalarning trombotik

okklyuziyasiga olib keladigan trombositlar agregatsiyasining yakuniy umumiy yo'li zardobning adgeziv proteinlari, chunonchi fibrinogen yordamida qo'shni trombositlarning glikoproteinli retseptorlarini kesishgan bog'lanishini o'z ichiga oladi. IIb/IIIa glikoproteinlarning turli ingibitorlari o'tkir koronar sindromli bemorlarda va teri orqali translyuminal koronar angioplastika vaqtida bir xil antitrombotik faolligiga ega bo'ladi.

Absiksimab (ReoPro) sichqon/odam monoklonal qo' 'ximera' antitanachalaridir. Absiksimab trombositlar membranasida fibrinogenning IIb/IIIa glikoproteinlari bilan bog'lanishini ingibirlaydi va shunday qilib ularning agregatsiyasini buzadi. Trombositlar agregatsiyasi bir marta kiritilgandan so'ng 48 soat o'tib me'yorlashadi. Preparat koronar arteriyalarning trombozini, qator holatlarda nobarqaror stenokardiyada infarkt oldini olish uchun vena ichiga infuziya ko'rinishida yuboriladi. Trombositlar retseptorlarga preparatning dissotsiatsiya tezligi past. Bog'lanmagan preparat proteoliz yo'li bilan parchalanadi. T1/2 10 daqiqani tashkil qiladi. Qon ivishiga ta'siri qon ketish vaqtining 6 martadan ko'proqqa (30 daqiqagacha) oshishi bilan namoyon bo'ladi. Preparat qo'llanilganda qon ketishlar, shu jumladan ichki (oshqozon-ichak, miya ichi) qon ketishlar ham, ko'ngil aynishi, qayt qilish, gipotenziya, bradikardiya, anafilaktik shok darajasigacha bo'lgan allergik reaksiyalar, trombositopeniya sodir bo'lishi mumkin.

Tirofiban (agratat) – IIb/IIIa glikoproteinlarning dozaga bog'liq qaytar ingibitori; o'tkir koronar sindromni geparin bilan uyg'unlashgan holda davolashda, shuningdek teri orqali translyuminal koronar angioplastika o'tkaziladigan bemorlarda ham samarali. Preparat buyraklar tomonidan chiqariladi (40%). T1/2 – 2,2 soat (buyrak etishmovchiligida ortadi). Tirofiban qo'llanilishi trombositlarning ATF-indutsirlangan agregatsiyasi 90% ga bosilishiga olib keladi va qon ketish vaqtini 2,9 marta uzaytiradi. Preparat kiritilishi to'xtatilgandan so'ng 4-8 soat ichida trombositlar agregatsiyasi 90% ga tiklanadi (1,5 soatdan keyin – dastlabki 50% ga). Klinik ishlatilganda massiv yoki kichik qon ketishlar ehtimoli ortib boradi.

Eptifibatid (integrellin) – IIb/IIIa glikoproteinli retseptorlarning qaytar ingibitorlari – o‘tkir koronar sindromni, geparin bilan birga – teri orqali translyuminal koronar angioplastika bajariladigan bemorlarni davolash uchun mo‘ljallangan. Preparat karlik shiqildoq ilon zaharidan olingan peptid negizida yaratilgan. Qichqa latent ta’sir davriga ega. Dozaning 50% buyraklar tomonidan chiqariladi, T1/2 2,5 soatga teng (buyrak etishmovchiligida uzayadi). Zardobda terapevtik konsentratsiyaga erishgandan so‘ng preparat 50-90% ga trombositlar agregatsiyasini susaytiradi. Preparat kiritilishi to‘xtatilgandan so‘ng trombositlar agregatsiyasi 4 soat davomida 70% ga tiklanadi. Trombositlar funksiyasi bosilishi sun‘iy qon aylanish apparati ishlatilganda qon ketish xavfini ortiradi.

Jadval 10. O‘tkir koronar sindromda preparatlarni dozalash taktikasi.

Absiksimab	Vena ichiga bolyus 0,25 mg/kg, keyin vena ichiga infuziya 0,125 mg/kg/daqiqa (maksimal 10 mkg/daqiqa) 12-24 soat mobaynida
Tirofiban	Vena ichiga infuziya 0,4 mkg/kg/daqiqa 30 daqiqa davomida, keyin vena ichiga infuziya 0,1 mkg/kg/daqiqa, 48-96 soat mobaynida
Eptifibatid	Vena ichiga bolyus 180 mkg/kg, keyin vena ichiga infuziya 2,0 mkg/kg/daqiqa, 72-96 soat mobaynida

Jadval 11. Arterial va venoz trombozlarning antitrombotik terapiyasi (davolash va profilaktikasi) taktikasi.

Bemor tavsifi	Tanlov preparati
Barqaror stenokardiya	Aspirin 75-100 mg/kun (butun hayot davomida) Klopidogrel 75 mg/kun (aspirin qabul qilishga qarshi ko‘rsatma bo‘lganda)
ST segmenti turg‘un ko‘tarilgan o‘tkir koronar sindromni boshidan o‘tkazgan bemorlar	Aspirin 75-100 mg/kun (butun hayot davomida) + Klopidogrel 75 mg/kun 4 haftadan kam emas, imkoni bo‘lsa 1 yilgacha
ST segmenti turg‘un ko‘tarilmagan o‘tkir koronar sindromni boshidann o‘tkazgan bemorlar	Aspirin 75-100 mg/kun (butun hayot davomida) + Klopidogrel 75 mg/kun 1 yil davomida

Qo'shimcha trombotik epizodlar xavf omillari (keng oldingi miokard infarkti, surunkali yurak etishmovchiligi, yurak bo'shlig'idagi tromb, tebranuvchi aritmiya, anamnezda tromboemboliyalar) bilan miokard infarktini boshidan o'tkazgan bemorlar	Varfarin (2,0-3,0 XMN ni ta'minlovchi dozada) + aspirin (kuniga 100 mg dan ko'p emas), miokard infarktini boshdan kechirgandan so'ng kamida 3 oy davomida.
Teri orqali koronar aralashuv – stentlashni bajarish	Aspirin + klopidogrel + fraksiyalanmagan geparin ± IIb/IIIa glikoproteinli retseptorlar blokatori. Preparatlar standart dozalarda ishlatiladi.
Aortokoronar shuntlashni bajarish	Zarurat bo'lganda aspirin, fraksiyalanmagan geparin qo'llanilishi mumkin. Qolgan antiagregantlar operatsiya vaqtida bekor qilinadi.
Teri orqali koronar aralashuv – stentlashni bajarishni boshidan o'tkazgan bemorlar	Aspirin 75-100 mg/kun (butun hayot davomida) + Klopidogrel 75 mg/kun 1 yil davomida
O'rnatilgan stentli bemorlar va vitamin K antagonistlarini qabul qilishga mutloq ko'rsatmalar bor bemorlar	Varfarin (maqsadli XMN=2,0) + aspirin 75 mg + klopidogrel 75 mg kuniga. Qoplanmagan stent qo'yilgan vaziyatda klopidogrelni qabul qilish davomiyligi 4 haftani tashkil qiladi, dori qoplamali stent o'rnatilganda – 1 yil.
Aortokoronar shuntlashni boshidan o'tkazgan bemorlar	Aspirin 75-100 mg/kun (butun hayot davomida). Aspirin qabul qilishga qarshi ko'rsatmalar bo'lganda klopidogrel ko'rsatilgan. Operatsiyadan keyin 6 soatdan so'ng yuklama doza 300 mg, keyin kuniga 75 mg dan cheklanmagan uzoq vaqt davomida
ST segmenti ko'tarilmagan koronar sindrom sababli aortokoronar shuntlash bajarilgan bemorlar	Aspirin 75-100 mg/kun (butun hayot davomida) + Klopidogrel 75 mg/kun 1 yil davomida
Bo'lmachalar fibrillyasiyasi bilan yurak surunkali etishmovchiligiga ega yoki	Varfarin (MNO 2,0-3,0)

yurak bo'shliqlarida tromb bor yoki anamnezida tizimli tromboemboliya epizodlari bo'lgan bemorlar	
Arterial gipertenziyali, yurak-tomir hodisalarini boshidan o'tkazgan bemorlar	Aspirin 75-100 mg/kun
Arterial gipertenziyali, 50 yoshdan katta, yurak-tomir hodisalarini boshidan o'tkazmagan, lekin yurak-tomir asoratlari yuqori xavfiga ega yoki zardob kreatinini o'rtamiyona oshgan darajasiga ega bemorlar	Aspirin 75-100 mg/kun
Protezlangan yurak klapanlari	– bilvosita antikoagulyantlar (varfarin) – bilvosita antikoagulyantlar (varfarin) + aspirin
YUrak kasalligi yo'q, 60 yoshdan kichik shaxslarda bo'lmachalar fibrillyasiyasi	Aspirin 375 mg/kun, yoki hech qanaqa terapiyasiz
YUrak kasalligi bor, lekin xavf (yurak surunkali etishmovchiligi, chiqarish fraksiyasi <35%, anamnezida arterial gipertenziya) omillarisiz. 60 yoshdan kichik shaxslarda bo'lmachalar fibrillyasiyasi; xavf omillarisiz 60 yoshdan katta shaxslar	Aspirin 375 mg/kun, yoki hech qanaqa terapiyasiz
Qandli diabet yoki yurakning ishemiik kasalligi mavjud, 60 yoshdan katta shaxslardagi bo'lmachalar fibrillyasiyasi	Bilvosita antikoagulyantlar (varfarin), MNO 2,0-3,0 yoki aspirin 160 mg/kun gacha
75 yoshdan katta shaxslarda bo'lmachalar fibrillyasiyasi; xavf omillari (yurak surunkali etishmovchiligi, chiqarish fraksiyasi <35%, anamnezida	Bilvosita antikoagulyantlar (varfarin), MNO 2,0-3,0

<p>arterial gipertenziya), tireotoksikoz, yurakning revmatik nuqsoni, anamnezida tromboemboliyalar, bo'lmachalarda tromboemboliyalar (EKG ma'lumotlari bo'yicha) mavjud har qanday yoshdagi bemorlarda</p>	<p>Bilvosita antikoagulyantlar (varfarin), MNO 2,5-3,5</p>
<p>Miya qon aylanishi buzilishlari (ishemik insult, tranzitor ishemik hujum)</p>	<p>Aspirin + sekinlashgan chiqarilishga ega dipiridamol (25/200mg x kuniga 2 marta). Klopidogrel 75 mg/kun Aspirin 50-325 mg/kun</p>
<p>O'pka arteriyasi tromboemboliyasi</p>	<p>Davolash maqsadida: – trombolitiklar (massiv va submassiv o'pka arteriyasi tromboemboliyasi) – geparin Profilaktika – preparatlarni tanlash (bilvosita antikoagulyantlar, antiagregantlar) asosiy patologiya bilan aniqlanadi</p>
<p>Oyoqlarning tomirlari obliteratsiyalovchi aterosklerozi: – vaqti-vaqti bilan sodir bo'ladigan oqsoqlanish – operativ davolashdan keyin</p>	<p>1. Dipiridamol 225 mg/kun 1 oy davomida, keyin 450 mg/kun 2. Dipiridamol 225 mg/kun + pentokifillin 1200 mg/kun (diabetik mikroangiopatiyalı bemorlarda) 1. Tiklopidin 500 mg/kun 2. Klopidogrel 75 mg/kun 3. Aspirin + dipiridamol</p>
<p>Oyoqlar chuqur venalarining trombozi</p>	<p>Davolash maqsadida: – geparin (bolyus 5000 birl., keyin infuziya 1000 birl/soat). Kurs 7-10 kun – fraksiyanamagan geparin, teri ostiga (nadroparin 100 ME/kg kuniga 2 marta, dalteparin 120 ME/kg kuniga 2 marta, enoksaparin 100 ME/kg kuniga 2 marta). Kurs 10 kundan kam emas. – bilvosita antikoagulyantlar (geparinterapiya tugatilgandan keyin) Profilaktik maqsadda: – bilvosita antikoagulyantlar – antiagregantlar</p>

	Operatsiyadan oldin va keyingi davrlarda – fraksiyalanmagan geparin va past molekulyar geparin (fraksiyalanmagan geparin 7500 birl kuniga 2 marta teri ostiga; dalteparin 5000 ME/kun; nadroparin 0,3 ml/kun; enoksaparin – 4000 ME/kun). Kurs 10-14 kun.
Oyoqlarning chuqur venalari varikoz kengayishi	– bilvosita antikoagulyantlar (varfarin) – antiagregantlar

TROMBOPLASTIN FAOLLASHTIRUVCHILARI

Ta'sir mexanizmi va asosiy farmakodinamik samaralar.

Etamzilat (ditsinon) koagulyasiyaga ifodalanmagan bevosita ta'sirsiz kapillyarlar va trombotsitlarga ta'sir ko'rsatadi. Antigialuronidaza faollikga ega bo'lib va askorbin kislotani barqarorlashtirib etamzilat tomir devori mukopolisaxaridlari parchalanishiga to'sqinlik qiladi, kapillyarlar o'tkazuvchanligini kamaytirib ularning rezistentligini oshiradi. Etamzilat trombotsitlarning ferment reaksiyalarini, megakariotsitlardan yangi trombotsitlar hosil bo'lishini va depodan chiqishini kuchaytiradi; to'qima tromboplastin hosil bo'lishini o'rtamiyona tezlashtiradi; shikastlangan tomirda birlamchi tromb hosil bo'lish tezligi oshishiga va trmbning retraksiyasiga sababchi bo'ladi. Etamzilat yuborilishi fibrinogen va protrombin indeksi darajasiga deyarli ta'sir qilmaydi. Preparat qisqa vaqtga va juz'iy tarzda qon ivishini oshiradi, bunda ta'sir darajasi ivish tizimining birlamchi holatiga bog'liq bo'ladi: davolashgacha ivish vaqti qanchalik kam bo'lsa, etamzilat ta'siri shunchalik ko'p ifodalangan bo'ladi.

Farmakokinetika.

Etamzilat ham mushak orasiga, ham peroral qo'llanilganda yaxshi absorbsiyalanadi. Uning qondagi samarali konsentratsiyasi 0,05-0,02 mg/ml. Preparat turli to'qimalar va a'zolarida ularning vaskulyarizatsiyasiga bog'liq holda bir tekis taqsimlanadi, qonning oqsili va shaklli elementlari bilan kuchsiz bog'lanadi, organizmdan tezda chiqariladi, asosan o'zgarmagan holda. Vena ichiga

yuborilgandan keyin 5 daqiqa o'tib buyraklar tomonidan tushgan dozaning 20-30% chiqariladi, organizmdan 4 soatdan keyin to'liq chiqarib tashlanadi.

Ko'rsatmalar va dozalash tartibi.

Etamzilat negizida angio- va kapillyaropatiyalar yotgan parenximatoz va kapillyar qon ketishlarda eng samarali; trombotsitlar funksiyasi buzilishi va miqdori kamayishi bilan bog'liq bo'lgan ikkilamchi qon ketishlarda eng samarali. Operatsiya vaqtida qon yo'qotish hajmini kamaytirish va operatsiyadan keyingi qon ketishlarni oldini olish maqsadida etamzilat tayinlanadi, asosan tomirlardagi operatsiyalarda va kuchli vaskulyarizatsiyaga ega a'zolardagi operatsiyalarda, ba'zi mikrojarrohlik operatsiyalarida, ba'zi bir gemotragik diatezlarda, arterial gipertenziyadagi burundan qon ketishlarda, qon tuflashlarda. Askorbin kislotasi, bilvosita ta'sirga ega antikoagulyantlar qabul qilinishi bilan bog'liq gemorragik sindromni oldini olish va davolashda samarali. Eng samarali dozalar – 2 dan 10 g/kg gacha – bu diapozonda preparat ta'siri dozaga to'g'ri proporsional. Dozani oshirish terapevtik samarani unchalik kuchli o'zgartirmaydi. Takroriy kiritilishlarda samara kuchayadi. Etamzilat kurs ko'rinishida qo'llanilganda uning gemostaz ko'rsatkichlariga ta'siri 5-8 kun davomida saqlanib qoladi, keyin sekin-asta susayadi. Keksalarga qaraganda shlar preparatga ancha sezgir. Vena ichiga yuborilganda gemostatik samara 5-15 daqiqadan keyin namoyon bo'ladi va 1-2 soatda maksimumga etib, 4-6 soat davomida etarlicha terapevtik darajada saqlanadi, keyin asta-sekin susayadi va 24 soatga kelib to'xtaydi. Mushak orasiga kiritilganda ta'sir biroz kech boshlanadi. Ichishga qabul qilinganda maksimal samara 3 soatdan keyin qayd qilinadi.

Profilaktik maqsadda etamzilat 250-500 mg mushak orasiga yoki vena ichiga tayinlanadi, yoki 500-750 mg dan ichishga. Zarurat bo'lganda operatsiya vaqtida yana 250-500 mg vena ichiga yuboriladi. Operatsiyadan keyingi davrning birinchi kunlarida operatsiyadan keyingi qon ketishlar ifodalanganligini kamaytirish uchun parenteral tarzda 500-1000 mg yoki ichishga 500-2000 mg buyuriladi. Davolash maqsadida mushak orasiga ki vena ichiga 250-500 mg yuboriladi, keyin har 4-6 soatda 250 mg dan mushak orasiga yoki 500 mg

ichishga. Gemorragiya o'choqlari bor diabetik mikroangiopatiyalarda etamzilat 2-3 oy mobaynida 250 mg kuniga 3 mahal ichishga tayinlanadi yoki 250 mg dan mushak orasiga kuniga 2 mahal 10-14 kun davomida. Uzoq vaqt davolanganda mushak orasiga kiritish yo'li eng samarali. Peroral va parenteral kiritish yo'llari deyarli bir xil natija ko'rsatadi; farq samara rivojlanishi tezligida. Maksimal antigemorragik samaraga erishish uchun etamzilat har 6 soatda 10-20 mg/kg kunlik dozada kiritiladi. Agar bunday dozalash tartibida 2-kunning oxiriga kelib qon ketish ifodalanganligi kamaymasa, preparatni qo'llashni davom ettirish maqsadga muvofiq emas. Gemorragik ko'rinishlar kamayib borishi bilan preparat dozasi sekin-asta kamaytirish mumkin va peroral qabul qilishga o'tsa bo'ladi.

Nojo'ya ta'sirlari.

Odatda bemorlar etamzilatni yaxshi ko'taraoladi. Preparat ifodalangan giperkoagulyasiyani chaqirmaydi va flebitlar, trombozlar va emboliyalar sababi bo'la olmaydi, teratogen ta'sirga ega emas. Ba'zida kunlik doza 1000 mg dan ko'p bo'lganda bosh aylanishi va bosh og'rig'i kuzatiladi, doza kamaytirilganda yo'q bo'lib ketadi.

Dorilar bilan o'zaro ta'siri.

Etamzilatni boshqa preparatlar bilan bir shpritsda aralashtirib bo'lmaydi. Reopoliglyukin quyilishidan 1 soat oldin etamzilatni 10 mg/kg dozada kiritish reopoliglyukinning samarasini to'liq ingibirlaydi, undan keyin ta'sir ko'rsatmaydi. Ko'rsatmalar bo'yicha gemorragik sindromni davolashda etamzilatni aminokapron kislotasi, antikoagulyantlar, menadon natriy bisulfiti, kalsiy xloridi bilan uyg'unlashgan holda qo'llash mumkin. Preparat hatto kichik dozalarda ham atsetilsalitsil kislota qabul qilinishi bilan bog'liq bo'lgan venoz qon aylanishini va gemorragik sindrom ifodalanganligini susaytirish yo'li bilan kuchli profilaktik ta'sir ko'rsatadi. Bilvosita ta'sirga ega antikoagulyantlarni va etamzilatni bir vaqtning o'zida qabul qilganda protrombin indeksida jiddiy o'zgarishlar kuzatilmasdan gematuriya va boshqa gemorragik ko'rinishlarning ifodalanganligi kamayadi.

GEMOFILIYADA VA IVISH OMILLARI ETISHMOVCHILIGIDA QO'LLANILADIGAN PREPARATLAR

Bu guruh preparatlariga qon ivishining VIII va IX omillari kiradi. Qon ivish jaranida IX omil XIa omil tomonidan faollashadi, ularning kompleksi o'z navbatida protrombinning trombinga o'tishiga va trombinli quyqa hosil bo'lishiga olib keladigan X omilni faollashdiradi. Shunday qilib, ushbu omillarni qo'llash ularning etishmovchiligini kompensatsiyalaydi va qon ivishning normal jarayonlarini tiklaydi.

Ko'rsatmalar va dozalash tartibi.

Qon ivish VIII omilini gemofiliya A da (asosan qon ketishlarda va jarrohlik aralashuvlarida), fon Villebrand-YUrgens sindromida qo'llaniladi. Qon ivish IX omilini gemofiliya V (Kritsmas kasalligi)ni oldini olish va davolash uchun qo'llaniladi. Qon ivish VIII omili vena ichiga yuboriladi, dozasi uning bemordagi etishmovchiligi va qon ketish xususiyatiga bog'liq. 1 ME/kg kiritish uning faolligini me'yorning 1% ga oshirishi tasdiqlangan. Qon ivish IX omili uncha katta bo'lmagan qon ketishlarda 20-30 ME/kg dozada vena ichiga, va katta shikastlarda hamda jarrohlik aralashuvlarida 75 ME/kg gacha kiritiladi. Uning miqdori oshishi darajasini nazorat qilish kerak – tavsiya etilgan oshirish 25-50% ni tashkil qilishi lozim. Jigar kasalliklari bor bemorlarda, operatsiyadan keyingi erta davrda, chaqaloqlarda va trombozlar hamda tomir ichi dissemirlangan ivish rivojlanishi xavfi yuqori bo'lgan boshqa holatlarda ehtiyotkorlik bilan qo'llaniladi.

Nojo'ya ta'sirlari. Preparatlarni qo'llaganda allergik reaksiyalar, isitmalash yuzaga kelishi mumkin.

Qarshi ko'rsatmalar – preparatga nisbatan yuqori sezuvchanlik.

VAZIYATIIY MASALALAR.

Masala №1.

Bemor 36 yosh, tashxis: revmatizm, revmatik poliartrit. Atsetilsalitsil kislotani kuniga 3 g dan qabul qiladi. Chuqur venalar tromboflebiti mavjud bo'lganligi sababli tavsiya etilgan sxema bo'yicha varfarin tayinlangan.

1. Bunday turdagi preparatlar uyg'unlashtirilganda bilvosita antikoagulyantlar samarsi qanday o'zgaradi? Ushbu vaziyatda antikoagulyant terapiyaning samaradorligini va xavfsizligini qanday qilib baholash mumkin?

2. Antitrombotsitar preparatlar o'zaro ta'sir mexanizmi nima bilan bog'liq?

3. Kelgusi davolash taktikasi bo'yicha sizning tavsiyalaringsiz qanday bo'ladi?

Masala №2.

Bemor G., 46 yosh, kardioreanimatsiya bo'limiga chamasi 5 soat oldin yuzaga kelgan miokardning o'tkir transmural infarkti bilan tushgan. Tayinlangan davo: bisoprolol 5 mg kuniga 1 marta ichishga, geparin vena ichiga tomchilab har 4 soatda 10000 birl. Bunda qonning ivish vaqtini 18-23 daqiqaga oshirishga erishildi. 4-kunga kelib bemorda mikrogematuriya aniqlandi (ko'ruv maydonida 22 ta eritrotsitlar).

1. Sizning taktikangiz?

2. Davolashga qanday preparatlar guruhini qo'shish mumkin? Ushbu preparatlarning nojo'ya ta'sirlarini aytib bering.

3. miokard o'tkir infarktida geparinterapiya va trombolitik terapiya sxemasini yozing.

Masala №3.

Bemor A., 45 yosh, oshqozon saratoni sababli radikal operatsiya o'tkazilgan. Operatsiyadan keyingi 4-kuni koagulogramma tekshirilganda giperkoagulyasiya va qonning fibrinolitik faolligi pasayishi aniqlangan.

1. Sizning kelgusi taktikangiz?

2. Ushbu vaziyatda qanday preparatlar guruhini tayinlash mumkin?

3. Siz tanlagan preparatlarning nojo'ya ta'sirlarini sanab bering.

Masala №4.

Boldir chuqur venalari trombozi bor bemorda shoshilinch appendektomiya amalga oshirilishi taxmin qilinmoqda. Bemor, tana vaznining 10 kg nisbatan 0,1 ml nadroparin oladi. Anti-Xa-faollik 0,6 birl. Oxirgi kiritish 10 soat oldin. UTT ma'lumotlariga binoan – flotatsiya belgilarisiz yangi obturatsiyalovchi tromb.

1. Sizning taktikangiz?

2. Ushbu vaziyatda preparatlarning qaysi guruhini tayinlash mumkin? Ularning farmakodinamik samaralari.

3. Ushbu preparatlarning samaradorligi va xavfsizligini nazorat qilish qanday olib boriladi?

Masala №5.

Bemor M., 42 yosh. Anamnezida: yurakning revmatik kasalligi, stenoz ustun kelishi bilan yurakning mitral qo'shma nuqsoni, IIB yurakning surunkali etishmovchiligi, II funksional sinf. Kuchayib boruvchi hansirash va oyoqlardagi shish paydo bo'lishi sharoitida bemorda ko'krak qafasining chap tomonida o'tkir og'riq va qon tuflash paydo bo'ldi. Tez yordam chaqirildi. SHifokor bemorni tekshiruvdan o'tkazdi, cheklangan joyda – chap tomonda kurak ostida o'pka tovushining tumtoqlashishini aniqladi. Bronxofoniya lokal tarzda biroz kuchaygan. Umumiy qon tahlilini tayinladi. Qon manzarasida tayoqcha o'zakli siljish bilan neytrofil leykotsitoz, limfopeniya, eozinofiliya, nisbiy monotsitoz, ECHT tezlashishi kuzatildi. Koagulogrammada protrombin indeksi – 120%, qisman faollashgan trombin vaqti – 21 soniya, fibrinogen – 540 mg/dl.

1. Eng aniq tashxisni ayting.

2. Sizning keyingi taktikangiz?

3. Ushbu vaziyatda qanday guruh preparatlarini tayinlaysiz? Ularning farmakodinamik samaralari. Ularni tayinlashga qanday qarshi ko'rsatmalar mavjud??

Masala №6.

Bemor I., 68 yosh. Sanator davolanishda bo'lgan. Aortokoronar shuntlashdan keyingi holatda. Varfarin qabul qiladi. Milk va burun qon ketishlariga shikoyat qiladi. Koagulogrammada: qisman faollashgan trombin vaqti – 63 soniya, XMN – 6,3. Trombotsitlar – $330 \times 10^9/l$. Siydikda mikrogematuriya (ko'ruv maydonida 2-3 eritrotsitlar).

1. Qon ketish sababini ko'rsating.
2. Sizning keyingi davolash taktikangiz.
3. Bilvosita antikoagulyantlarning qanday nojo'ya ta'sirlarini va qarshi ko'rsatmalarini bilasiz?

Masala №7.

Bemor 45 yosh, nefrologik bo'limda surunkali glomerulonefrit tashxisi bilan davolanadi. Shikoyatlari: umumiy holsizlikga, hansirashga, bosh og'rig'iga, ko'ngil aynishiga, bel sohasidagi og'riqqa, shishlarga, ishtaha pasayishiga, uyqu buzilishga. Ob'ektiv: es-hushi og'ir. Teri qoplamlari rangpar, akrotsianoz, oyoqlarida, bel sohasida shishlar, nafas olish soni daqiqasiga 32 ta, puls – daqiqasiga 92 ta, bir maromli, zo'riqqan, arterial bosim – 210/110 mm sim.ust., assit hisobiga qorin hajmi kattalashgan. Pasternatskiy simptomi ikkala tmoonda kuchsiz musbat. Bemorga quyidagilar atyinlangan:

1. Zimnitskiy bo'yicha siydik tahlili.
2. Yotoq rejimi.
3. Parhez №7.
4. Kunlik diurez nazorati.
5. Qorin sohasi teri ostiga geparin 5000 birlik.

Geparin qaysi preparatlar guruhiga taalluqli? Geparinning farmakodinamik samaralarini ayting. Geparinning nojo'ya ta'sirlarini ko'rsating. Geparin bilan bunday davolashda nazorat uslublarini belgilang.

Masala №8.

Tibbiy hamshiraga qo'shnisi maslahat bilan chiqqan, 51 yoshda, uzoq vaqt stenokardiya bilan xastalanadi. Oxirgi bir nechta kun ichidajismoniy yuklama vaqtida og'riqlar ko'proq paydo bo'lishini qayd etgan, nitroglitserin dozasi ko'paytirishga to'g'ri kelgan. Bugun og'riqlar bir nechta marotaba qaytalangan.

1. Bemor holatini aniqlang va isbotlang.
2. Ushbu holatda qanday preparatlarni qo'llash mumkin?
3. Ularning farmakodinamik va nojo'ya ta'sirlarini ko'rsatib o'ting.

Masala №9.

Bemor 18 yosh. Kasallik o'tkir boshlangan. YOz kunlari birining kechasida yuzaga chiqaruvchi holatlar bo'lmasdan o'ng oyog'ida og'irlik sezgan. Trombofiliya bo'yicha oilaviy anamnez og'irlashmagan. Tekshirish natijasida o'ng tomonda taqim, chuqur son va yonbosh venalarida tromb borligi aniqlandi. Koagulogik tekshirish: trombositopeniya – $116 \times 10^9/l$, protrombin vaqti – Kvik bo'yicha 89%, fibrinogen – 4,5 g/l, qisman faollashgan trombin vaqti – 45,9 soniya, teri sili antikoagulyantiga skrining test musbat.

1. Kasallikning taxminiy sababini ayting.
2. Keyingi tekshirish va davolash bo'yicha tavsiyalar bering.
3. Siz tanlagan davolashning samarasini va xavfsizligini nazorat qilish uslublarini ko'rsatib bering.

Masala №10.

Bemor K., 69 yosh. Tebranuvchi aritmiya. 2 yil davomida varfarin qabul qiladi, XMN – 2,8-3,1. Kasallik o'tkir boshlangan, tana harorati – 38,5°S, kuchli bosh og'rig'i, mushaklardagi og'riqlar, holsizlik, bo'shashganlik, bir marta qusish bo'lgan. 3 kun davomida issiq tushuruvchi dorilar qabul qilgan. 3-kunga kelib qorinda og'riqlar, burundan qon ketishi, qo'l-oyoqlarida ko'karishlar paydo bo'lgan. Qonning umumiy tahlili – o'zgarishsiz. Siydik tahlilida – ko'ruv maydonida eritrotsitlar soni 15-20.

1. Ushbu holatning taxminiy sabablari?

2. Kelgusi tekshirish va davolash bo'yicha sizning taktikangiz?
3. Varfarinning (tez va kam uchraydigan) nojo'ya ta'sirlarini ko'rsating.

TESTLAR

1. Qon ivish tizimiga ko'rsatadigan ta'siridan tashqari, geparin quyidagi farmakodinamik ta'sirlarga ega, bittasidan tashqari

- A. koronarolitik
- B. vazopressor
- C. analgetik
- D. yallig'lanishga qarshi
- E. diuretik

2. Bilvosita antikoagulyantlarni keng spektrli antibiotiklar bilan bir vaqtda qo'llaganda antikoagulyantlar samaradorligi

- A. kamayadi
- B. o'zgarmaydi
- C. ortadi
- D. o'rganilmagan
- E. neytrallashadi

3. Orttirilgan antitrombin III tanqisligi bo'lgan bemorlarda geparin samaradorligini oshirish uchun qo'llanilishi tavsiya qilinadigan preparat

- A. konservatsiyalangan plazma
- B. eritrotsitar massa
- C. 10% li albumin eritmasi
- D. yangi muzlatilgan plazma
- E. konservatsiyalangan qon

4. Koagulogrammaning qaysi ko'rsatkichi asosida bilvosita antikoagulyantlar dozasi korreksiyalanadi

- A. antitrombin III miqdori
- B. kon ivish vaqti
- C. etanol testi
- D. protrombin indeksi, HNM
- E. fibrinogen konsentratsiyasi

5. Surunkali xilpillovchi aritmiyada qaysi antikoagulyantlar qo'llaniladi

- A. streptokinaza
- B. geparin

- C. varfarin
 - D. fraksiparin
 - E. girudin
6. Qonning qaysi omili geparinning farmakodinamik faolligi bilan bog'liq
- A. Xageman faktori
 - B. proatserilin
 - C. antitrombin III
 - D. faktor II
 - E. faktor VII
7. Qaysi preparat "rikoshet" tromb hosil bo'lishiga olib keladi
- A. tiklid
 - B. gordoks
 - C. geparin
 - D. reopoliglyukin
 - E. dipiridamol
8. Antiagregat terapiyaning nazorat usulini ko'rsating
- A. trombotsitlarni sanash
 - B. qon ivish vaqti
 - C. fibrinogen konsentratsiyasi
 - D. fibrinogenez degradatsiyasi maxsulotlari
 - E. protrombin vaqti
9. Geparin qo'llanilganda laborator nazorat usuli
- A. etanol test
 - B. qon ivish vaqti
 - C. fibrinogen
 - D. trombotest
 - E. protrombin vaqti
10. Bemorda geparin dozasi oshirib yuborilgan. Sizning taktikangiz
- A. konakion
 - B. yangi muzlatilgan plazma
 - C. protamin sulfat
 - D. vikasol
 - E. fibrinogen konsentratsiyasi preparati

- E. ditsinon
11. Kumarin unumlari dozasi oshirib yuborilganda shoshilinch terapiya usulini ko'rsating
- A. fibrinogen
 - B. ditsinon
 - C. protamin sulfat
 - D. vikasol
 - E. yangi muzlatilgan plazma
12. Antiagregantlar dozasi oshirib yuborilganda sizning taktikangiz
- A. ditsinon 250-1000 mg v/i
 - B. konakion 10-20 mg
 - C. protamina sulfat 50-100 mg v/i
 - D. aminokapron kislotasi
 - E. vikasol m/o
13. Trombolitiklarni dozasi ortib ketganda quydagilardan qaysi biri qo'llaniladi
- A. aminokapron kislotasi
 - B. trombositlar massasi
 - C. ditsinon
 - D. konakion
 - E. yangi muzlatilgan plazma
14. Geparin qo'llanilganda qon ivish vaqi qanday o'zgarishi kerak
- A. dastlabkidan 4 marta uzayishi
 - B. dastlabkidan 2 marta kiskarishi
 - C. o'zgarmaydi
 - D. dastlabkidan 2-2,5 marta uzayishi
 - E. dastlabkidan 2-3 marta qisqarishi
15. Geparin dozasi ortib ketganda koagulogramma qanday o'zgaradi
- A. qon ivish vaqi aniqlanmaydi
 - B. trombositlar agregatsiyasini yo'qligi
 - C. trombin vaqtini qisqarishi
 - D. o'zgarmaydi
 - E. fibrinogen konsentratsiyasini pasayishi

16. Antiagregantlar dozasi oshirib yuborilganda koagulogrammada qanday o'zgarishlar kuzatiladi

- A. trombositlar agregatsiyasining yo'qolishi
- B. o'zgarishlar kuzatilmaydi
- C. trombin vaqtining keskin qisqarishi
- D. qon ivish vaqti aniqlanmaydi
- E. protrombin indeksini ortishi

17. Bilvosita antikoagulyantlarning farmakodinamik ta'sirini oshiradi hammasi, quydagidan tashqari

- A. barbituratlar
- B. aspirin
- C. simetidin
- D. metronidazol
- E. klofibrat

18. Trombolitiklarning asosiy samaradorlik va xavfsizlik nazoratini ko'rsating

- A. qon ivish vaqti
- B. fibrinogen konsentratsiyasi
- C. protrombin indeksi
- D. protrombin vaqti
- E. etanolon test

19. Fraksiparinni buyurishga ko'rsatmani aniqlang

- A. xolesterin oshishi
- B. Reyno sindromi
- C. nostabil stenokardiya
- D. arterial gipertenziya
- E. qandli diabet

20. Alteplazaga ko'rsatma

- A. nostabil stenokardiya
- B. vena trombozlarini davolash
- C. stabil zo'riqish stenokardiyasi
- D. o'tkir miokard infarkti
- E. vena trombozi profilaktikasi

21. Trentalga ko'rsatmalar, quyidagidan tashqari
- A. obliterirlanuvchi endarteriit
 - B. Reyno sindromi
 - C. qandli diabet
 - D. surunkali serebrovaskulyar etishmovchiligi
 - E. ichki qon ketish
22. Past molekulyar geparinga kiradi
- A. girudin
 - B. alteplaza
 - C. enoksaparin
 - D. tiklopidin
 - E. varfarin
23. Infarkt miokardida trombolitik terapiya uchun qo'laniladigan dori vositasini ko'rsating
- A. analgin
 - B. baralgin
 - C. morfin
 - D. streptokinaza
 - E. klopidogrel
24. Infarkt miokardida trombolitik terapiya o'tkazishdan maqsad
- A. og'riqni kamaytiradi
 - B. AQB normallashtiradi
 - C. AQB ko'taradi
 - D. nekroz uchog'ini chegaralaydi
 - E. aritmiya profilaktikasi
25. Aspirinning antiagregant ta'sir mexanizmi nima bilan bog'liq
- A. tromboksan A_2 sintezining so'ndirilish
 - B. prostatsiklin sintezining kuchayishi
 - C. Villebrand faktorining blokadasi
 - D. ADF sintezining buzilishi
 - E. fosfodiesterazning blokadasi
26. Pentoksifillining ta'sir mexanizmi quyidagi vositani bloklashdan iborat

- A. siklooksigenazani
- B. fosfodiesterazani
- C. adenoindezaminazani
- D. glikoprotein retseptorlarini
- E. prostaglandinsintetazani

27. Geparinning no'jo'ya ta'siriga kiradi hammasi, qo'ydagilardan tashqari

- A. allergik reaksiya
- B. alopetsiya
- C. arterialnaya gipotenziya
- D. kon okishi
- E. o'pka fibrozi

28. Aminokapron kislotasining asosoy farmokodinamik ta'siri

- A. qon ivishini sekinlashtiradi
- B. fibrinolizni faollashtiradi
- C. fibrinolizni ingibirleydi
- D. diurezni kuchaytiradi
- E. trombositlar agregatsiyasini susaytiradi

29. Geparin dori vositasining nojo'ya ta'sirini ayting

- A. gipertenziya, taxikardiya
- B. qon ketishi, «rikoshet» sindromi
- C. ekstrastoliya, WPW sindrom
- D. ksantopsii, psixoz
- E. AV blokada, bradikardiya

30. Asetilsalisil kislota qanday dozada trombositlar siklooksigenazasini qaytmas ingibirleydi?

- A. 30-75 mg
- B. 75-180 mg
- C. 300-500 mg
- D. 500 mg
- E. 1000 mg