

ANTİTROMBOTİK VASİTƏLƏRİN KLİNİKİ FARMAKOLOGİYASI

Kliniki farmakologiya kafedrasının
assistenti PhD Ağayeva K.Ə.

Antitrombotik maddələr trombəmələgəlmənin profilaktikası və yaranan trombun əridilməsi üçün istifadə olunan vasitələrdir.

BİR ÇOX XƏSTƏLİKLƏRİN VƏ PATOLOJİ VƏZİYYƏTLƏRİN PROFİLAKTİKASI VƏ MÜALİCƏSİ ÜÇÜN TƏTBİQ OLUNURLAR.

ANTİTROMBOTİK VASİTƏLƏRƏ AİDDİR:

- I. ANTİKOAQULYANTLAR**
- II. ANTİTROMBOSİTAR PREPARATLAR
(ANTİAQREQANTLAR)**
- III. TROMBOLİTİKLƏR**

ANTİKOAQULYANTLAR

Düz təsirlilər

Antitrombin III-dən asılı olanlar

- **Qeyri-fraksion heparinlər**
- **Fraksion heparinlər**

Antitrombin III-dən asılı olmayanlar

- **Hirudin və hirudinəbənzər maddələr (bivalirudin, hirugen)**
- **Oliqopeptidlər (inoqatran, novostan)**

Qeyri-düz təsirlilər

- **Kumarin törəmələri (varfarin)**
- **İndandion törəmələri (fenilin)**

БЕЛОРУССКАЯ КОМПАНИЯ

БЕЛОРУССКАЯ КОМПАНИЯ

5 мл

ГЕПАРИН-РИХТЕР

HEPARIN-RICHTER

Хранить в защищенном от света, прохладном месте (8-15 °С).

Для подкожной, внутривенной инъекции и для капельной инфузии.



DÜZ TƏSİTLİ ANTİKOAGULYANTLAR



HEPARİN – düz təsirli antikoagulyantların tipik nümayəndəsidir. İlk dəfə 1916-cı ildə (J. MacLean) qaraciyərdən alınmışdır, onunla əlaqədar olaraq da adlandırılır. Kimyəvi təbiətinə əsasən molekulyar kütləsi 16000 dalton olan polisaxariddir.

HEPARİNİN FARMAKODİNAMİKASI

- Təsir mexanizmi qanın laxtalanma amillərinin: IXa, Xa, XIa, XIIa və trombinin aktivləşməsinin fizioloji inhibitoru olan antitrombin III ilə birləşməsinə əsaslanır.
- Heparin eyni zamanda trombositlərin aqreqasiyasını ləngitməklə qanaxma müddətini uzadır.
- Bir dəfə venadaxili yeridilməsi zamanı antikoagulyant effekti bir neçə dəqiqədən sonra yaranır və 4-5 saat davam edir.
- Dəri altına yeridilməsi zamanı isə təsiri 20-30 dəqiqədən sonra başlayır və 12 saat davam edir.

TROMBINİN BİRBAŞA İNHİBİTORLARI

- Heparindən fərqli olaraq trombinin birbaşa inhibitorlarının antitrombotik təsiri plazmada antitrombin II olmasından asılı deyildir.
- Nümayəndələri: hirudin, hiruloq, trombostop, hirugen və s.

Son zamanlar antikoagulyantların yeni nəsill preparatları, birbaşa trombin inhibitorları, heparindən fərqli bəzi üstünlüklərə malikdirlər. Lakin kəskin koronar sindromlu xəstələrdə trombolizis nəticələrinə və proqnoza heparinlə müqayisədə əhəmiyyətli fərq göstərmirlər. Qiymətinin baha olması klinikada tətbiqini məhdudlaşdırır: ABŞ-da hirudinlə 3 günlük v/daxili kurs müalicəsi 1000 \$ baha başa gəlir.

QEYRİ-DÜZ TƏSİRLİ ANTİKOAGULYANTLAR



Təsir mexanizminə görə vitamin K antaqonistləri olub, bir sıra laxtalanma amillərinin sintezində mühüm rol oynayırlar.

Peroral antikoagulyantlar müxtəlif lokalizasiyalı tromboz və trombemboliyaların müalicəsində, eyni zamanda bu ağırlaşmaların yüksək riski olan xəstələrin profilaktikasında effektivdirlər:

- **səyrici aritmiya**
- **ürək qapaqları protezləşdirilməsi zamanı**
- **koronar şuntlamadan sonrakı vəziyyət**
- **kəskin miokard infarktının ikincili profilaktikası**

Peroral antikoagulyantların təsirinə əsas nəzarət üsulu – laxtalanmanın plazma amillərinin aktivləşməsi zamanı təsirlərini əks etdirən protrombin müddətinin təyiniidir.

QEYRİ-DÜZ TƏSİRLİ ANTİKOAQULYANTLAR

- Varfarin
- Sinkumar
- Fenilin

VARFARİN (Kumadin)

Burtaxılış forması: 2,5 mq tabletlər

Farmakodinamika: Təsiri 12-48 saat sonra başlayır, pik təsiri 3-5 günə yaranır, təsirin davamiyyəti 5 günədəkdir.

Farmakokinetika: Biomənimsənilməsi yüksəkdir, qida qəbulunun ona təsiri yoxdur. 97% plazma zülalları ilə birləşir. Metabolizmi qaraciyərdə qeyri-aktiv metabolitlərin yaranması ilə reallaşır. Yarımçıxılma müddəti 40 saatdır (1,5 - 2,5 gün). Metabolitlərin eliminasiyası böyrəklər vasitəsilə olur. Qaraciyər funksiya pozğunluğu parçalanmasını ləngidə bilir ki, bu da dozanın korreksiyasını tələb edir.

VARFARİNİN TƏTBİQ ÜSULLARI

- Gün ərzində bir dəfə sutkalıq doza qəbul edilir.
- Başlanğıc doza adətən 2,5-5 mq təşkil edir.
- Sonrakı dozalanma rejimi fərdi olaraq İNR-dən asılı olaraq seçilir.
- İNR ilk anda, sonradan müalicənin ilk günlərində və ya 2-3 gündən bir kiçik doza təyini zamanı aparılır.
- İNR iki təkrar müayinədə hədəf səviyyəyə çatdırıldıqda sonrakı qan analizləri həftədə 1 götürülür.
- Əgər 1 həftə ərzində İNR stabil qalırsa nəzarət müayinəsi 4-8 həftədən bir aparılır.

VARFARİNLƏ MÜALİCƏNİN BAŞLANILMASI ALQORİTMİ

Лечение оральными антикоагулянтами: Рекомендации Всероссийской ассоциации по изучению тромбозов, геморрагий и патологии сосудов имени А.А. Шмидта. Б.А. Кудряшова. - Москва: РКИ Соверо пресс, 2002. - 36 с.

ДНИ	МНО (в 9-11 ч)	Дозы варфарина в мг (прием в 17-19 ч)
ДЕНЬ 1	Исходное МНО	5,0*
ДЕНЬ 2	<1,5	5
	1,5-1,9	2,5
	2,0-2,5	1,0-2,5
	>2,5	0
ДЕНЬ 3	<1,5	5,0- 10,0
	1,5-1,9	2,5-5,0
	2,0-3,0	0,0-2,5
	>3,0	0
ДЕНЬ 4	<1,5	10
	1,5-1,9	5,0-7,5
	2,0-3,0	0,0-5,0
	>3,0	0
ДЕНЬ 5	<1,5	10
	1,5-1,9	7,5-10,0
	2,0-3,0	0,0-5,0
	>3,0	0
ДЕНЬ 6	<1,5	7,5-12,5
	1,5-1,9	5,0-10,0
	2,0-3,0	0,0-7,5
	>3,0	0

* - у пожилых, истощенных пациентов и при заболеваниях крови - 2,5 мг

Varfarinin dozalanmasının optimal səviyyəsi qanama sərhəddində durur, bunun üçün əgər xəstədə xora, sidik daşı xəstəliyi yoxdursa cüzi diş əti qanaması təhlükəli hesab edilmir.

ANTİTROMBOSİTAR VASİTƏLƏR (AHTİAQREQATNLAR)

Araxidon T-su Metabolizmi İnhibitorları:

- 1) Siklogenaza inhibitorları: asetilsalisil t-su, indobufen, trifluzal
- 2) Tromboksan blokatorları: pikotamid, ridoqrel, vapiprost

Trombositlərdə tsk-AMF-in miqdarını artıran preparatlar:

- 1) trombositlərin fosfodiesterazası blokatorları: dipiridomol, trifluizal
- 2) Adenilattsiklaza stimulyatorları: iloprost

ADF-reseptorları blokarotları (tienopiridinlər):

tiklopedin

Trombositlərin IIb/IIIa qlikoprotein reseptorlarının blokatorları:

absiksimab; eptifibatid, tirofiban, lamifiban

Aspirin antiaqreqantların əsas nümayəndəsi olaraq qalır. Onun effektivliyi kardioloji praktikada çoxsaylı randomizə olunmuş tədqiqatlarda təsdiqlənmişdir. Preparat tromb əmələgəlmənin qarşısını alan və ÜİX-nin müalicəsi zamanı effektiv profilaktik vasitə hesab edilir. Aspirinlə müalicə əsas əks-göstərişlərin olmadığı hallarda KKS şübhə olan bütün xəstələrə tövsiyə olunur.

Asetilsalisil turşusu

- 1899-ci il – AST-nin Goffman tərəfindən kəşfi, aspirinin Bayer konserni tərəfindən istehsalı.
- 1967-ci il AST antiagreqant xüsusiyyətlərinin Weiss ı Aledort tərəfindən təsviri.
- XX əsrin 70-80-ci illəri – damarların aterosklerotik zədələnməsində aspirinin effektivliyini təsdiqləyən silsilə klinik tədqiqatların aparılması.

Aspirinin təsir mexanizmi – araxidon t-
su metabolizmində iştirak edən
siklooksigenaza-1 fermentinin
inaktivləşməsi və tromboksan A_2
sintezinin pozulmasından ibarətdir.
Sintezinin blokadası onunla indukisiya
olunan trombosit aqreqasiyasını
ləngidir. Effektiv doza 75 - 325 mq/gün
hesab olunur.

Klopidogrel (Plaviks), tienopiridinlər qrup nümayəndəsidir, trombositlərin ADF-reseptorlarının selektiv və geri-dönməyən blokadası nəticəsində onların aqreqasiyasını tormozlayır. O aspirin kimi effektivliyə malikdir. Klopidogrel və aspirinin eyni zamanda tətbiqi ST segment elevasiyası olmayan KKS zamanı aspirinlə monoterapiyadan daha effektivdir.

Antitrombositar effekt yükləmə dozasının qəbulundan 2 saat sonra yaranır. Maksimal effekt (aqreqasiyanın 60% ləngiməsi) hər gün qəbuldan 4-7 gün sonra yaranır və 7-10 gün ərzində saxlanılır.

Tətbiqi: əgər xəstə daxil olanadək klopidogrel qəbul etməyibsə, onda daxilə birdəfəlik doza 300 mq təşkil etməlidir (yükləmə dozası), sonradan saxlayıcı doza - 75 mq gündə bir dəfə olmaqla yemək qəbulundan asılı olaraq 1 - 9 ay qəbul edilməlidir.



EUROPEAN
SOCIETY OF
CARDIOLOGY®

Avropa kardioloqlar assosiasiyası
(ESC) hesab edirlər ki, bir çox
antiaqreqantlar aspirindən üstün
əsaslı tibbi sübuta malik deyillər və
onu əvəz etməməlidirlər!

TROMBOLİTIKLƏR



Tromb əmələgəlmənin qarşısını alan antitrombositar preparatlardan, düz və qeyri-düz antikoaqulyantlardan fərqli olaraq, trombolitik preparatların təsir mexanizmi yaranan fibrin trombunun həll olmasına yönəldilib.

Plazminogenin toxuma aktivatoru I nəsil preparatları, fibrini və qanda sirkulə edən plazminogeni təxminən eyni dərəcədə aktivləşdirir –
Streptokinaza, Urokinaza.

Plazminogenin toxuma aktivatorlarının II nəsil nümayəndələri, fibrinlə birləşmiş plazminogenə nisbi spesifikliyə malik olanlar - **Prourokinaza**, plazminogenin rekombinant toxuma aktivatoru - **TAP**.

Plazminogenin toxuma
aktivatorlarının III nəsil
preparatlarından yüksək
trombolitik aktivlikli -
Alteplaza.

TROMBOLİTİK TERAPİYA ÜÇÜN NÖVBƏTİ PREPARATLAR İSTİFADƏ OLUNUR:

1. Alteplaza 100 mq v/daxili 2 saat ərzində
2. Streptakinaza 250 min. TV v/dax 30 dəq ərzində, sonradan 100 min. TV/saat sürəti ilə 24 saat ərzində infuziya davam etdirilir.

TROMBOLİZİSİN ƏLAVƏ EFFEKTLƏRİ

- Reperfuzion aritmiyalar
- Cüzi qanamalar (punksiya yerindən, ağızdan, burundan).
- Ağır qanamalar (mədə-bağırsaq, kəllədaxili).
Qanamalar tezliyi: mədə-bağırsaq - 5%,
kəllədaxili - 0,5-1,0%.
- Hərərət. 5% xəstələrdə yaranır.
- Arterial hipotoniya. 10-15% xəstələrdə baş verir.
- Səpgi. 2-3% xəstələrdə müşahidə olunur.

TROMBOLİTİK TERAPİYAYA MÜTLƏQ ƏKS-GÖSTƏRİŞLƏR

- ☠ Aktiv damardaxili qanamalar
- ☠ Aortanın laylanmasına şöbhə
- ☠ Müxtəlif müddətli insultlar
- ☠ Son illər ərzində insult və ya tranzitor
işemik həmlələr atakları.

TROMBOLİTİK TERAPİYAYA NİSBİ ƏKS-GÖSTƏRİŞLƏR

- 👉 Ağır idarəolunmayan hipertenziya: AT > 180/110.
- 👉 Anamnezdə daimi ağır hipertenziya.
- 👉 Kəllədaxili travma və ya beynin üzvi xəstəlikləri.
- 👉 Yeni keçirilmiş travma (2-4 həftə) və ya cərrahi əməliyyat (< 3 həftə).

👉 *Damarların punksiyası*

- 👉 Yaxın zamanlarda (2-4 həftə) venadaxili qanaxmalar.
- 👉 Streptokinaza üçün: əvəllər preparatın işlənməsi və ya allergik reaksiyalar
- 👉 Hemorragik diaatez və ya eyni zamanda antikoagulyantların qəbulu (APTZ > 2-3)
- 👉 Hamiləlik
- 👉 Peptik xora

TROMBOLİTİK SEÇİMİ
MÜALİCƏNİN NƏTİCƏLƏRİNƏ
TƏSİR ETMİR: toxuma
plazminogeni aktivatoru,
streptokinaza və ya urokinaza
istifadəsi zamanı ölümdə də fərq
yoxdur.