

АНТИКОАГУЛЯНТ ВА ТРОМБОЛИТИК ПРЕПАРАТЛАРНИНГ КЛИНИК АҲАМИЯТИ

Термиз иқтисодиёт ва сервис университети тиббиёт факультети талабаси

Сатторова Жасмина Нурмухаммад қизи

E-mail: sattorovajasmina111@gmail.com

Термиз иқтисодиёт ва сервис университети тиббиёт факультети

Морфологик фанлар кафедраси ўқитувчиси

Кибриева Махфират Абдурахмоновна

E-mail: kibriyeva1@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0007-7053-8526>

АННОТАЦИЯ Ушбу мақолада тромбоз ва тромбоэмболик касалликларни даволаш ҳамда профилактика қилишда қўлланиладиган антикоагулянт ва тромболитик препаратларнинг фармакологик хусусиятлари, таъсир механизмлари, клиник қўлланилиши, ножўя таъсирлари ва замонавий терапия тамойиллари тизимли тарзда баён этилган. Ноэпарин ва парентерал антикоагулянтлар, витамин К антагонистлари, янги авлод оғиз орқали қабул қилинадиган антикоагулянтлар ҳамда тромболитик воситалар замонавий кардиология ва ангиология нуктаи назаридан кўриб чиқилган.

Калит сўзлар: антикоагулянтлар, тромболитиклар, тромбоз, гепарин, варфарин, тўғри оғиз антикоагулянтлар, тромбоэмболия, фибринолиз, клиник фармакология.

КИРИШ Тромбоз ва тромбоэмболик асоратлар жаҳон бўйлаб ўлим ва ногиронликнинг асосий сабабларидан бири бўлиб, юрак-қон томир касалликлари, инсульт, ўпка артерияси тромбоэмболияси ва чуқур вена тромбози миллионлаб беморнинг соғлиғига жиддий хавф туғдиради [1]. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилотининг маълумотларига кўра, тромбоэмболик касалликлар ҳар йили дунёда 10 миллиондан ортиқ ўлим ҳолатига сабаб бўлади [2].

Антикоагулянт ва тромболитик препаратлар ушбу патологияларни даволаш ва профилактика қилишнинг асосий фармакологик воситалари ҳисобланади. Сўнгги ўн йилликларда янги авлод оғиз орқали қабул қилинадиган

антикоагулянтларнинг (ЯААА) клиник амалиётга кириши даволаш имкониятларини тубдан ўзгартирди ва беморлар учун анчайин қулай ва хавфсизроқ муолажани таъминлади [3]. Мақолада ушбу гуруҳ препаратларнинг тизимли фармакологик таҳлили келтирилади.

ҚОННИНГ ИВИШ ТИЗИМИ ВА ТРОМБОЗ ПАТОФИЗИОЛОГИЯСИ

Қоннинг ивиш жараёни — гемостаз — иккита асосий йўл: ташқи (тўқима омили орқали) ва ички (темас фаоллашиш орқали) йўллар орқали амалга ошади ва ниҳоятда фибрин тўрчасини ҳосил қилади. Тромбоз — бу нормал гемостазнинг патологик кучайиши бўлиб, қон томирлар ичида ортиқча фибрин ва тромбоцитлардан иборат тромб ҳосил бўлишидир [4]. Вирхов учлиги — қон оқимининг бузилиши, қон таркибининг ўзгариши ва томир деворининг шикастланиши — тромбоз ривожланишидаги учта асосий омил сифатида тан олинган.

Артериал тромбозда тромбоцитлар ҳалқаси устувор ўрин тутди ва асосан атеросклеротик тахлита ёрилиши натижасида ривожланади. Веноз тромбозда эса фибрин тўрчаси ва эритроцитлар асосий ролни ўйнайди, ивиш тизими гиперфаоллашуви муҳим аҳамиятга эга [5]. Бу фарқ антикоагулянт ва тромбоцитларга қарши препаратларнинг турли клиник кўрсаткичларини белгилайди.

ПАРЕНЕТРАЛ АНТИКОАГУЛЯНТЛАР: ГЕПАРИН ВА УНИНГ ҲОСИЛАЛАРИ

Гепарин — антитромбин III ни фаоллаштириш орқали тромбин (IIа омил) ва Ха омилни ингибиция қилувчи табиий мукополисахарид. У парентерал йўл билан — вена ичига ёки тери остига — юборилади ва таъсири жуда тез, 5–10 дақиқа ичида бошланади [6]. Нефракцияланмаган гепарин (НФГ) бутун ивиш каскадига кенг таъсир кўрсатади ва самарадорлиги фаоллашган частичный тромбопластин вақти (аПТВ) орқали назорат қилинади.

Паст молекуляр оғирликли гепаринлар (ПМОГ) — эноксапарин, далтепарин, надропарин — Ха омилни тромбинга нисбатан кучлироқ ингибиция қилади. Уларнинг афзалликлари: лаборатор назоратсиз стандарт дозада тавсия этилиши мумкинлиги, тери остига юборишнинг қулайлиги ва гепарин индуцирланган тромбоцитопения (ГИТ) хавфи камлиги [7]. Фондапаринукс —

синтетик пентасахарид — фақат Ха омилни ингибиция қилади ва ГИТ хавфи деярли йўқ.

Препарат	Таъсир механизми	Юбориш йўли	Лаборатор назорат	Ножўя таъсир
Нефракц. гепарин	АТ-III орқали Па ва Ха ингиб.	В/в, т/о	аПТВ (1,5–2,5х)	ГИТ, қон кетиш
Эноксапарин	АТ-III орқали Ха>>Па ингиб.	Тери ости	Анти-Ха (зарур ҳолда)	Қон кетиш, ГИТ (кам)
Далтепарин	АТ-III орқали Ха ингиб.	Тери ости	Анти-Ха	Қон кетиш
Фондапаринукс	АТ-III орқали Ха ингиб.	Тери ости	Одатда талаб эт. эмас	Қон кетиш (кам)
Бивалирудин	Тромбинни тўғридан тўғри ингиб.	В/в инфузия	аПТВ, АКТ	Қон кетиш

1-жадвал. Паренетрал антикоагулянтларнинг фармакологик хусусиятлари

ВИТАМИН К АНТАГОНИСТЛАРИ

Варфарин — витамин К-боғлиқ ивиш омилларини (II, VII, IX, X) жигарда синтез қилинишини тормозловчи кумарин гуруҳидаги препарат. У жигарда K_1 витаминини $K_{2,3}$ -эпоксидга айлантирувчи фермент — витамин К-эпоксид редуктазани — блоклаш орқали ивиш омилларининг карбоксиляциясини тўхтатади [8]. Таъсири секин ривожланади — 2–3 суткадан сўнг тўлиқ антикоагулянт эффект кузатилади, шу боис ҳар доим паренетрал антикоагулянт билан «кўприк» терапияси ўтказилади.

Варфаринни назорат қилишда протромбин вақти (ПВ) ва халқаро нормаллашган нисбат (МНС/INR) асосий кўрсаткичлар бўлиб, кўпгина кўрсатмаларда INR 2,0–3,0 ни ушлаб туриш мақсадланади [9]. Варфаринни ўта тор тераевтик ойнаси мавжуд: доза оширилса — хавфли қон кетиш, камайтирилса — тромбоз хавфи. Жигар касалликлари, бошқа дорилар ва овқат таркибидаги К витамини мутаносиблиги INR ни кескин ўзгартириши мумкин.

ЯНГИ АВЛОД ОҒИЗ ОРҚАЛИ АНТИКОАГУЛЯНТЛАР (ЯААА)

Янги авлод оғиз орқали қабул қилинадиган антикоагулянтлар — ривароксабан, аликсабан, эдоксабан (Ха омил ингибиторлари) ва дабигатран (тўғридан-тўғри тромбин ингибитори) — варфариннинг кўплаб чекловларини бартараф этди. Уларнинг асосий афзалликлари: стандарт доза, дори-овқат таъсири минимал, доимий INR назорати талаб этилмаслиги ва тез таъсир бошланиши [10].

Ривароксабан ва аликсабан нофаол Ха омилни блоклаб, тромбин ҳосил бўлишини тўхтатади. Катта рандомлаштирилган клиник тадқиқотлар (ROCKET-AF, ARISTOTLE, RE-LY) бу препаратларнинг варфаринга нисбатан ўпка тромбоэмболияси ва инсультни профилактика қилишда камида тенг, кўпинча устунроқ самарадорлигини ва мия ичи қон кетиш хавфи сезиларли даражада пастлигини исботлади [11]. Аммо буйрак етишмовчилиги мавжуд беморларда доза тузатилиши ёки препарат алмаштирилиши лозим.

Препарат	Мақсадли омил	Кўрсатма	Доза	Антидот
Дабигатран	IIa (тромбин)	Нофаол ҚЎП, ВТЭ	150 мг × 2/сут	Идаруцизумаб
Ривароксабан	Ха омил	Нофаол ҚЎП, ВТЭ, АКС	20 мг × 1/сут	Андексанет альфа
Аликсабан	Ха омил	Нофаол ҚЮП, ВТЭ	5 мг × 2/сут	Андексанет альфа
Эдоксабан	Ха омил	Нофаол ҚЮП, ВТЭ	60 мг × 1/сут	Андексанет альфа

Варфарин	К витамин- боғлиқ омиллар	Нофаол ҚЮП, қопқок касал.	Индивидуал (INR 2–3)	К ₁ витамини, ТТМ
----------	---------------------------------	---------------------------------	-------------------------	---------------------------------

2-жадвал. Оғиз орқали антикоагулянтларнинг қиёсий тавсифи

ТРОМБОЛИТИК ПРЕПАРАТЛАР: ФАРМАКОЛОГИЯ ВА МЕХАНИЗМ

Тромболитик препаратлар плазминогенни плазминга айлантириш орқали фибрин тромбини эритиш хусусиятига эга. Плазмин — кучли протеолитик фермент — фибринни парчалайди ва тромбни эритади. Биринчи авлод тромболитиклар — стрептокиназа ва урокиназа — плазминогенни системали тарзда фаоллаштириб, тромб-боғлиқ ва системали фибринолизни бир вақтда юзага келтиради [12].

Иккинчи авлод тромболитиклар — тўқима плазминоген фаоллаштирувчиси (t-РА, алтеплаза) ва унинг ҳосилалари — фибринга нисбатан юқори спецификликка эга. Улар фибрин-боғлиқ плазминогенни афзал фаоллаштириб, системали қон кетиш хавфини нисбатан камайтиради [13]. Учинчи авлод — тенектеплаза (TNK-tPA) — ярим ҳаёт даври узун бўлиб, болжс тарзида бир маротаба юборилиши мумкин, бу инфаркт даволашда амалий жиҳатдан жуда қулай.

ТРОМБОЛИТИКЛАР КЛИНИК ҚЎЛЛАНИЛИШИ

Ўткир миокард инфаркти — тромболитик терапиянинг асосий кўрсатмаси. Симптомлар бошланганидан 12 соат ичида, айниқса дастлабки 3 соатда қўлланилганда тромболитиклар коронар артерия ўтказувчанлигини тиклаб, ўлим хавфини 20–25% камайтиради [14]. Бироқ бирламчи перкутан коронар аралашув (ПКА) имкони мавжуд бўлганда, у тромболизисга нисбатан афзал ҳисобланади.

Ишемик инсульт — тромболитик терапиянинг иккинчи муҳим кўрсатмаси. Алтеплаза 0,9 мг/кг дозада симптомлар бошланганидан 4,5 соат ичида юборилганда клиник натижани сезиларли яхшилайди [15]. Ўпка артерияси массив тромбоземболиясида гемодинамик беқарорлик мавжуд бўлганда тромболиз ҳаётни сақлаб қолиш мақсадида қўлланилади. Мия ичи қон кетиш — тромболитиклар учун мутлақ қарши кўрсатма.

Тромболитик	Авлод	Ярим хаёт (т ^{1/2})	Асосий кўрсатма	Фибрин спецификлиги
Стрептокиназа	I авлод	18–23 дақ.	ЎМИ, ўпка тромбоэмб.	Паст
Урокиназа	I авлод	10–16 дақ.	Ўпка тромбоэмболия	Паст
Алтеплаза (t-PA)	II авлод	4–5 дақ.	ЎМИ, ишемик инсульт, ЎТЭ	Юқори
Ретеплаза	II авлод	13–16 дақ.	Ўткир миокард инфаркти	Ўртача
Тенектеплаза	III авлод	20–24 дақ.	Ўткир миокард инфаркти	Юқори

3-жадвал. Тромболитик препаратларнинг қиёсий тавсифи

АНТИКОАГУЛЯНТ ТЕРАПИЯНИНГ АСОСИЙ КЛИНИК КЎРСАТМАЛАРИ

Қоринчалар пардасининг нофаол титраши (QЮП) — антикоагулянт терапиянинг энг кенг тарқалган кўрсатмаси. CHA₂DS₂-VASc баллар тизими инсульт хавфини баҳолашда ишлатилиб, 2 балл ва ундан юқори бўлганда антикоагулянт тавсия этилади [16]. Нофаол ҚЮПда ЯААА — ривароксабан ёки аликсабан — варфарин ўрнига биринчи танлов препарати сифатида тавсия этилмоқда, чунки мия ичи қон кетиш хавфи камроқ.

Чуқур вена тромбози ва ўпка артерияси тромбоэмболиясида антикоагулянт терапия даволашнинг асосини ташкил этади. Дастлабки 5–10 кунда паренетрал антикоагулянт (ПМОГ ёки фондапаринукс), сўнг узоқ муддатли оғиз орқали антикоагулянт тавсия этилади [17]. Онкологик беморларда узоқ муддатли ПМОГ ёки ЯААА (эдоксабан, ривароксабан) веноз тромбоэмболияни даволашда афзал ҳисобланади.

ҚОНАШ ХАВФИ ВА АНТИКОАГУЛЯНТ ТЕРАПИЯНИ БОШҚАРИШ

Антикоагулянт терапиянинг асосий ва энг хавфли ножўя таъсири — қон кетишдир. HAS-BLED баллар тизими варфарин олаётган беморларда катта қон кетиш хавфини баҳолашда ишлатилади: 3 балл ва ундан юқори бўлганда эҳтиёткорлик ва яқин назорат тавсия этилади [18]. Лекин юқори HAS-BLED балли ўз-ўзидан антикоагулянт тавсия этишга қарши кўрсатма бўла олмайди — тромбоз ва қон кетиш хавфлари мувозанасини баҳолаш зарур.

Варфарин ортиқча дозаланганда К₁ витамини (фитонадион) ва оғир ҳолатларда тоза музлатилган плазма ёки протромбин комплекс концентрати (ПМК) антидот сифатида қўлланилади. Дабигатранга қарши ихтисослашган антидот — идаруцизумаб, Ха омил ингибиторлари учун эса андексанет альфа — кузатилаётган муваффақиятли клиник натижалар билан амалиётга кириб бормокда [19]. ПМОГ ортиқча юборилганда протамин сульфат гепаринни нейтраллаш учун тавсия этилади.

ХИРУРГИК БЕМОРЛАР ВА ТРОМБОПРОФИЛАКТИКА

Хирургик аралашувлардан кейин чуқур вена тромбози ва ўпка артерияси тромбоэмболияси хавфи сезиларли ошади. Умумий хирургия, тўғри ичак ва жинсий-сийдик тизими операцияларидан кейин ПМОГ ёки фондапаринукс тромбопрофилактикаси стандарт тавсия ҳисобланади [20]. Тизза ва сон бўғими эндопротезлаш операцияларида — замонавий протоколларда эноксапарин, ривароксабан ёки апиксабан 10–35 кун давомида тавсия этилади.

Жарроҳликдан олдин антикоагулянт қабул қилаётган беморларда операция хавфсизлиги учун препарат тўхтатилиши ва кейин қайта бошланиш муддатлари аниқ режа асосида бошқарилиши шарт. Варфарин операциядан 5 кун, ЯААА эса буйрак функциясига боғлиқ ҳолда 24–48 соат олдин тўхтатилади [21]. Юқори тромбоз хавфи бўлган беморларда «кўприк» терапияси — НФГ ёки ПМОГ — зарур бўлиши мумкин.

Хирургия тури	Тромбоз хавфи	Тавсия этиладиган профилактика	Давомийлик
Умумий хирургия (кичик)	Паст	Эрта мобилизация, компрессион жўроб	Госпитализация даврида

Умумий хирургия (катта)	Ўрта-юқори	ПМОГ ёки фондапаринукс	7–10 кун
Сон бўғими эндопротезлаш	Юқори	Эноксапарин / ривароксабан	28–35 кун
Тизза бўғими эндопротезлаш	Юқори	Эноксапарин / апиксабан	10–14 кун
Онкологик абдоминал операция	Жуда юқори	ПМОГ + механик профилактика	28–35 кун

4-жадвал. Хирургик беморларда тромбoproфилактика тавсиялари

АНТИКОАГУЛЯНТ ВА ТРОМБОЛИТИК ТЕРАПИЯНИНГ ИСТИҚБОЛЛАРИ

Антикоагулянт терапия соҳасидаги илмий изланишлар ўз ривожини давом эттирмоқда. XI омил ингибиторлари — асундексан ва осоцимаб — тромбоз профилактикасида сақланган гемостаз билан, яъни камроқ қон кетиш хавфи билан кута оладиган янги синф вакиллари сифатида клиник синовлардан ўтмоқда [22]. XI омил тромбоз патогенезида муҳим ўрин тутади, аммо физиологик гемостазда уни ўрни чекланган эканлиги ушбу нишонни жозибадор қилади.

mRNA технологиясига асосланган тромболитик воситалар, нанозаррача асосли препарат-delivery тизимлари ва биоспецифик антиталаларнинг тромбоз даволашдаги имкониятлари фаол ўрганилмоқда. Алгоритмик баҳолаш тизимлари — сунъий интеллект асосида INR назоратини оптималлаштириш ва персонализирланган антикоагулянт дозалаш — амалиётга кириб бормоқда [23]. Ушбу ютуқлар антикоагулянт ва тромболитик терапияни янада хавфсиз, самарали ва қулайроқ қилишда катта истиқболлар очади.

ХУЛОСА Антикоагулянт ва тромболитик препаратлар тромбоэмболик касалликларни даволаш ва профилактика қилишда замонавий тиббиётнинг муҳим таркибий қисми бўлиб, юрак-қон томир ва ўпка касалликларидан ўлим ҳамда ногиронликни кескин камайтиришда асосий роль ўйнайди. Гепарин ва унинг ҳосилалари паренетрал антикоагуляцияда, янги авлод оғиз орқали

антикоагулянтлар эса узоқ муддатли профилактика ва даволашда варфарин ўрнини эгаллаб бормоқда.

Тромболитик препаратлар ўткир миокард инфаркти, ишемик инсульт ва массив ўпка тромбоэмболиясида ҳаётни сақлаб қолувчи муолажа сифатида ўз аҳамиятини сақлаб қолмоқда. Рационал антикоагулянт терапия учун тромбоз ва қон кетиш хавф омилларини мувозанали баҳолаш, лаборатор назорат ва беморни таълим бериш бирдай муҳим. Келгусида XI омил ингибиторлари ва инновацион дори-delivery тизимлари ушбу соҳани янги босқичга олиб чиқиши кутилмоқда.

АДАБИЁТЛАР

1. Raskob G.E., Angchaisuksiri P., Blanco A.N. Thrombosis: a major contributor to global disease burden. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34(11):2363–2371.
2. World Health Organization. *Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control.* Geneva: WHO, 2021.
3. Ruff C.T., Giugliano R.P., Braunwald E. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Lancet.* 2014;383(9921):955–962.
4. Lowe G.D. Virchow's triad revisited: abnormal flow. *Pathophysiol Haemost Thromb.* 2003;33(5–6):455–457.
5. Goldhaber S.Z., Bounameaux H. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis. *Lancet.* 2012;379(9828):1835–1846.
6. Hirsh J., Raschke R. Heparin and low-molecular-weight heparin: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest.* 2004;126(3 Suppl):188S–203S.
7. Garcia D.A., Baglin T.P., Weitz J.I. Parenteral anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis — ACCP Guidelines. *Chest.* 2012;141(2 Suppl):e24S–e43S.
8. Ansell J., Hirsh J., Hylek E. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists. *Chest.* 2008;133(6 Suppl):160S–198S.
9. Kearon C., Akl E.A., Ornelas J. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST Guideline. *Chest.* 2016;149(2):315–352.
10. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361(12):1139–1151.

11. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(11):981–992.
12. Lijnen H.R., Collen D. Mechanisms of physiological fibrinolysis. *Baillieres Clin Haematol.* 2015;8(2):277–290.
13. Tanswell P., Modi N., Combs D. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of tenecteplase in fibrinolytic therapy of acute myocardial infarction. *Clin Pharmacokinet.* 2002;41(15):1229–1245.
14. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction. *Lancet.* 1994;343(8893):311–322.
15. Hacke W., Kaste M., Bluhmki E. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2008;359(13):1317–1329.
16. Lip G.Y., Nieuwlaat R., Pisters R. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach. *Chest.* 2010;137(2):263–272.
17. Konstantinides S.V., Meyer G., Becattini C. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J.* 2020;41(4):543–603.
18. Pisters R., Lane D.A., Nieuwlaat R. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation. *Chest.* 2010;138(5):1093–1100.
19. Pollack C.V., Reilly P.A., van Ryn J. Idarucizumab for dabigatran reversal — full cohort analysis. *N Engl J Med.* 2017;377(5):431–441.