

ИӨЖ

***Тақырыбы: Қан
ұйығыштығының бұзылысы
кезіндегі ең тиімді және
қауіпсіз дәрілік заттарды
тағайындау.***

Орындаған: Нуриддинов. Р

Қабылдаған: Ташимова С А

Тобы: ТҚ - 607



ЖОСПАРЫ:

I. Кіріспе.

II. Негізгі бөлім.

1. Антиагреганттар
2. Антикоагулянттар
3. Фибринолитикалық дәрілер
4. Гемостатиктер

III. Қорытынды.

IV. Пайдаланылған әдебиеттер

ГЕМОМРАГИЯЛЫҚ СИНДРОМ КЕЗІНДЕ ҚОЛДАНЫЛАТЫН ДӘРІЛЕР.

- ? 1.Тромбоздың алдын алу және емдеу үшін қолданылатын заттар.
- ? **Антиагреганттар** – Тромбоциттердің бірігуін азайтатын дәрілер
- ? **Антикоагулянттар** – қанның ұюын төмендететін дәрілер.
- ? **Фибринолитикалық дәрілер** (тромболитикалық дәрілер)
- ? 2. Қан кетуді тоқтатуға ықпал ететін заттар.
- ? **Гемостатиктер**
- ? Жергілікті қолданатын.
- ? Жүйелік әсер ететін
- ? Фибринолизге қарсы дәрілер.

АНТИАГРЕГАНТТАР

- ? ацетилсалициловая кислота; тиклопидин;
- ? клопидогрел; дипиридамо́л;
- ? эптифибатид; илопрост; трифлусар;

Ацетилсалицил қышқылы 0,5 г-дық таб Құрамы

- ? Бір таблетканың құрамында:
- ? белсенді зат - 0,5 г ацетилсалицил қышқылы,
- ? қосымша заттар: картоп крахмалы, тальк, лимон қышқылы



ФАРМАКОКИНЕТИКАСЫ.

Ішу арқылы қабылдағаннан кейін ацетилсалицил қышқылы негізгі метаболит - салицил қышқылына айналады.

Ацетилсалицил қышқылы мен салицил қышқылының ас қорыту жолында сіңуі жылдам және толық жүреді. Қан плазмасындағы барынша жоғары деңгейіне 10-20 минуттан кейін (ацетилсалицил қышқылы) немесе 45-120 минут өткенде (салицилаттардың жалпы деңгейі) жетеді. Қышқылдардың плазма ақуыздарымен байланысу дәрежесі концентрациясына байланысты болады, олар ацетил салицил қышқылы үшін 49-70 % және салицил қышқылы үшін - 66-98 % құрайды. Енгізілген препарат дозасының 50 % бауырдан бірінші өту кезінде метаболизденеді. Салицил қышқылының глицинконъюганты, генизин қышқылы мен оның глицинконъюганты ацетилсалицил және салицил қышқылының метаболиттері болып табылады.



? Препарат организмнен метаболиттер түрінде негізінен бүйрек арқылы шығарылады. Ацетилсалицил қышқылының жартылай шығарылу кезеңі 20 минутты құрайды. Салицил қышқылының жартылай шығарылу кезеңі препараттың қабылданған дозасына пропорционал өседі де 0,5, 1 және 5 г дозалар үшін тиісінше 2,4 және 20 сағатты құрайды. Препарат гематоэнцефальдық бөгеттен өтеді, сондай-ақ омырау сүті мен синовиальдық сұйықтықта анықталады.

? **Фармакодинамикасы.** Препарат ыстықты түсіретін, ауырғанда басатын және қабынуға қарсы әсер етеді, сондай-ақ тромбоциттер агрегациясын азайтады



Қолдану көрсеткіштері мен мөлшерленуі.

- ? Антиагреганттық заттар ретінде: тәулігіне 100 мг – 250 мг, ұзақтығы: тұрақсыз стенокардия; миокардтың инфаркты (40-325 мг 1 рет тәулігіне); Ишемиялық инсульт және өтпелі мидың ишемиясы – 160 -300 мг/тәу 48 сағат бойы болжалданған инсульттың басталуынан кейін. Аортоартериит (Такаясу ауруы)В. Қайталанушы ӨАТЭ, өкпе инфаркты. Жедел тромбофлебит. Дресслер синдромы. Жедел ревматизмдік қызба, ревматоидты артрит, созылмалы полиартрит – тәуліктік мөлшерде 5-8 г ересектер үшін және 150-200 мг өмірдің 1 жылында Т.Б



ЖАНАМА ӘСЕРЛЕРІ.

? Жанама әсерлерінің жиілігі мөлшерге тәуелді болып келеді.

Ацетилсалицил қышқылының жоғары мөлшерін қолданған кезде,

? 3 г/тәу жоғары болғанда, 50% науқастарда жанама әсерлері дамуы мүмкін.

Жиі кездесетін жанама әсерлері.

-Жүректің айнуы, құсу, эпигастридің ауруы, диарея.

-Қанның реологиялық және ұюының бұзылуы.

Сирек кездесетін жанама әсерлері.

-Аллергиялық реакциялар (тері бөртпелері, Квинке ісінуі, бронхоспазм).

-Ретімен қолданған АІЖ эрозивті-жаралы зақымдалулары мен қан кетулері мүмкін.

-Бауыр мен бүйрек қызметтерінің бұзылыстары.

-Бастың айналуы, бастың ауруы, қайтымды көздің бұзылыстары, құлақтың шулауы.

-Шеткі қан суретінің өзгерістері (тромбоцитопения). Трансаминаза деңгейінің жоғарлауы. Рейе синдромы.

КЕРІ КӨРСЕТКІШТЕРІ.

- ? Салицилаттарға аллергиялық және аллергияға ұқсас реакциялар; «аспиринді» бронхиальды демікпе; асқазанның және 12-елі ішектің жара аурулары; қан кетулерге бейімділіктің жоғары болуы (гемофилия, тромбоцитопения), метроррагии және/немесе меноррагии; аяқ қапаны (мөлшерге тәуелді ықпал); анамнезіндегі бауыр аурулары; бауырдың циррозы.





ЖҮКТІЛІК КЕЗІНДЕ

? : FDA категориясы D. Аспириннің тератогенді әсері, жүктіліктің бірінші үшайында үзіліспен қолданғанда анықталынбаған. Жүктіліктің асқынуларының (кешкі токсикоз, ұрықтың құрсақ ішіндегі өсуінің тоқталуы) алдын алу шараларында препаратты аз мөлшерде (60 мг/тәу) қолдану ұсынылады. Босанудың алдында 1-2 апта алдын ацетилсалицил қышқылын тағайындау кері көрсетілген. Салицилаттар плаценттік кедергіден тез өтеді.



Курантил®

- ? Дипиридамол
- ? Үлбірлі қабықпен қапталған 25 мг таблеткалар Құрамы
- ? Бір таблетканың құрамында
- ? *белсенді зат* – 25 мг дипиридамол бар,
- ? *қосымша заттар*:
- ? *ядроның құрамы*: жүгері крахмалы, лактоза моногидраты, натрий крахмалы гликоляты (А типі), желатин, коллоидты сусыз кремнийдің қостотығы, магний стеараты;
- ? *қабықтың құрамы*: гипромеллоза, тальк, макрогол 6000, титанның қостотығы (Е171), хиолинді сары (Е104), СИМ



- ? Ішу арқылы қабылданғаннан кейін дипиридамол асқазан-ішек жолында тез сіңеді (көп бөлігі — асқазанда және ішінара — жіңішке ішекте).
- ? Ішу арқылы қабылдағаннан кейін дипиридамол плазмада ең жоғары концентрациясына 1 сағаттан соң жетеді. Дипиридамол плазма ақуыздарымен түгел дерлік байланысады. Ол жүректе және эритроциттерде жиналады, ал бауырда глюкурон қышқылымен байланысу арқылы метаболизденеді. Жартылай шығарылу кезеңі – 20–30 минут құрайды. Дипиридамол моноглюкуронид түрінде өтпен бірге шығарылады.



Курантил® N 25 тромбоциттердің агрегациясын тежейтін әсер көрсетеді және микроайналымды жақсартады. Препараттың қантамырды кеңейтетін жеңіл әсері бар.

? Дипиридамолдың тромбоциттердің агрегациясын тежейтін әсер ету механизмі, аденозиннің сіңуінің тежелуімен (тромбоциттер реактивтілігінің тежегіші болып табылатын), тромбоциттер фосфодиэстеразасының тежелуімен немесе простаглицлиннің босап шығуының (PGI₂) стимуляциясымен байланысты болуы мүмкін.

? Дипиридамол аденозиннің сіңуін эндотелиялық жасушалар, эритроциттер және тромбоциттермен тежейді; Дипиридамолды қабылдағаннан кейін, аденозиннің қандағы жоғары концентрациясы байқалған, олармен қамтамасыз етілетін тромбоциттердің агрегациясы және тромбтардың түзілуі азайған. Одан басқа аденозиннің қантамырларын кеңейтетін әсері күшейген.

? Фосфодиэстераза ферменті тромбоциттердегі циклдік аденозинмонофосфаттың (ц-АМФ) агрегациясының тежелуін бұзады. Дипиридамол оларда ц-АМФ-ның жинақталуына әкелетін тромбоциттердің фосфодиэстеразасын тежейді.

Қолданылуы

- ? - мидың қан айналымы бұзылуының ишемиялық түрін емдеу және алдын алуда
- ? - артериялық және көктамырлық тромбоздардың, сондай-ақ олардың асқынуының алдын алуда
- ? - жүрек клапандарын протездеу операциясынан кейін тромбоэмболияның алдын алуда



Қолдану тәсілдері және дозасы

- ? Тромбоциттердің агрегациясын азайту үшін, бірнеше қабылдауға бөлінетін, тәулігіне 75–225 мг дипиридамолды (үлбірлі қабықпен қапталған 3-9 таблетка Курантил® N 25) қабылдау ұсынылады. Ауыр жағдайларда дипиридамолды дозасын тәулігіне 600 мг дейін арттыруға болады.
- ? Ми қан айналымының бұзылуын емдеу және алдын алуда Курантил® N 25 3 таблеткасын күніне 3-6 рет (225–450 мг дипиридамол) қабылдау ұсынылады. Дипиридамолдың ең жоғары дозасы тәулігіне 450 мг аспауы керек (үлбірлі қабықпен қапталған 18 таблетка Курантил® N 25 сәйкес келеді).
- ? Емдеуді біртіндеп өсіп отыратын дозадан бастаған және үлбірлі қабықпен қапталған таблетканы ашқарынға, шайнамай және сындырмай, сондай-ақ сұйықтықпен ішіп қабылдаған жөн.



ЖАҒЫМСЫЗ ӘСЕРЛЕРІ

- ? Курантил® N 25 препаратын емдік дозаларда қабылдаған кезде туындайтын жағымсыз реакциялар, әдетте әлсіз және өтпелі болады.
- ? - кұсу, іш өту, жүректің айнуы
- ? - бас айналу, бас ауыру (шығу тегі тамырлық бас ауыруын қоса) және бұлшықеттердің ауыруы (әдетте бұл жағымсыз әсерлер Курантил® N 25 препаратын ұзақ қолданған кезде жоғалады)
- ? *Сирек*
- ? - жоғары сезімталдық реакциялары, тез қайтатын тері бөртпесі, есекжем түріндегі
- ? *Жекелеген жағдайларда*
- ? - жүректің ишемиялық ауруларының асқынуы
- ? - жүректің қағуы, тахикардия, брадикардия, бетке «қан тебу», коронарлық жоғалту синдромы (тәулігіне 225 мг-дан жоғары дозаны қолданғанда).
- ? - тромбоцитопения, тромбоциттердің функциональдік қасиетінің өзгеруі, қан кетуге бейімділіктің жоғарылауы
- ? - әлсіздік, құлақтың бітелу сезімі, бастағы шуыл, артрит, ринит
- ? - Курантил®N 25 жоғарғы дозаларында болуы мүмкін қантамырларын кеңейтетін әсерінің нәтижесінде, әсіресе басқа қантамырлық препараттарды қабылдайтын емделушілерде гипотензияны, ысыну сезімін және тахикардияны туындатуы мүмкін

Қолдануға болмайтын жағдайлар

- ? - жақын арада бастан кешкен миокард инфарктісі
- ? - тұрақсыз стенокардия
- ? - кеңінен таралған коронарлы артериялардың тарылтатын атеросклерозы
- ? - жүректің декомпенсацияланған жеткіліксіздігі
- ? - артериялық гипотензия, коллапс
- ? - жүрек ырғағының ауыр бұзылулары
- ? - геморрагиялық диатездер
- ? - қан кетуге бейімділікпен аурулар (асқазанның және 12-елі ішектің ойық жара ауруы және т.б.)
- ? - препарат компоненттерінің кез келген біреуіне жоғары сезімталдық
- ? - балаларға және 18 жасқа дейінгі жасөспірімдерге
- ? - лактация кезеңі



ЖҮКТІЛІК КЕЗІНДЕ

- ? Курантил®N 25 жүктілік кезінде қолдану қауіпсіздігі анықталмаған, сондықтан емделуші үшін күтілетін пайдасы ұрық үшін мүмкін болатын қаупінен жоғары болған жағдайларды қоспағанда, әсіресе бірінші триместрінде, препаратты жүктілік кезінде қолдануға болмайды,
- ? Курантил® N 25 препаратын құрамында лактоза болғандықтан туа біткен сирек кездесетін галактозаны көтере алмаушылықпен, лактаза тапшылығымен немесе глюкоза-галактозаның мальабсорбциясы синдромымен емделушілерге тағайындауға болмайды.



АНТИКОАГУЛЯНТТАР

Тікелей
әсер етуші.

Тікелей
емес әсер
етуші.

- ? 1. Тікелей әсер етуші антикоагулянттар - қандағы қанды ұйытатын ықпалдарды тежеп *in vivo* және *in vitro* әсер етеді. Тромбоэмболиялық аурулардың алдын алу және емдеуге қолданылады.
- ? 2. Тікелей емес антикоагулянттар - витамин К-ның антагонисттері болып табылады. Осы витаминге байланысты бауырдағы қанның ұю ықпалын бұзады, тек *in vivo* жағдайында әсер етеді.



1. ТІКЕЛЕЙ ЭСЕР ЕТУШІ АНТИКОАГУЛЯНТТАРҒА

- ? **Гепарин**
- ? **Актилизе**
- ? **Ингибиторы тромбина: Гирудин, Лепирудин**
- ? **Төмен молекулалы дәрілер:**
- ? **Фрагмин**
- ? **Кливарин**
- ? **Клексан**
- ? **Фраксипарин**
- ? **Вессел Дуэ Ф**



ГЕПАРИН

Инъекцияға арналған ерітінді, 5000
ӘБ/мл

? Құрамы

? 1 құтының ішінде

? *белсенді зат* – гепарин (натрий гепари түрінде) - 25000 ӘБ (5 мл көлемі үшін немесе 50 000 ӘБ (10 мл көлемі үшін),

? *қосымша заттар* - бензил спирті, натрий хлориді, инъекцияға арналған су.

? Сипаттамасы

? Түссіз немесе ашық-сары түсті мөлдір сұйықтық.



- ? Тері астына енгізгеннен кейін ТСтах – 4-5 сағат. Қан плазмасының ақуыздарымен байланысуы – 95%-ға дейін, таралу көлемі өте кішкентай – 0.06 л/кг (қан плазмасы ақуыздарымен күшті байланысуына орай, қан тамыры арнасынан кетпейді). Гепарин плацента арқылы және емшек сүтіне өтпейді. Эндотелийлік жасушалармен және мононуклеарлық-макрофагтық жүйенің жасушаларымен (ретикула-эндотелий жүйесінің жасушаларымен) қарқынды қармалады, бауырда және көкбауырда шоғырланады. Ингаляциялық енгізу тәсілінде (деммен ішке тартқанда) үлкен қан тамырлардың және лимфалық тамырлардың альвеолярлық макрофагтарымен, қылтамырлар эндотелийімен сіңіріледі: осы жасушалар гепарин жинақталатын негізгі орын болып табылады, одан ол қан плазмасындағы қажетті концентрациясын ұстап тұрып, біртіндеп босап шығады.



? Бауырда N-десульфамидазаның және гепарин метаболизміне көп кешеуілдеген сатыларда қосылатын тромбоциттер гепариназасының қатысуымен метаболизденеді. IV тромбоцитарлық фактордың (гепаринге қарсы фактор) метаболизміне қатысуы, сондай-ақ гепариннің макрофагтар жүйесімен байланысуы биологиялық белсенділіктің жылдам жойылуын және әсер етудің қысқа мерзімділігін көрсетеді. Десульфаттанған молекулалар бүйрек эндогликозидазасының әсер етуімен төмен молекулалық фрагменттерге айналады. Гепариннің жартылай шығарылу кезеңі –1-6 сағат (орташа – 1,5 сағ.); семіздікте, бауыр және/немесе бүйрек жеткіліксіздігінде ұзарады; өкпе артериясының тромбозында, жұқпаларда, қатерлі ісіктерде қысқарады. Бүйрекпен бөлінеді, негізінен белсенді емес метаболиттер түрінде, тек жоғары дозаларды енгізгенде өзгермеген күйде (50%-ға дейін) шығарылуы мүмкін. Гемодиализ арқылы шығарылмайды.

ФАРМАКОДИНАМИКАСЫ

? Тікелей әсер ететін антикоагулянт, орташа молекулалық гепариндер тобына жатады, фибриннің түзілуін баяулатады. Антикоагулянттық әсері *in vitro* және *in vivo* сипатында анықталады, көктамыр ішіне енгізгеннен кейін бірден басталады.

? Гепариннің әсер ету механизмі бәрінен бұрын оның қан ұюының белсенділендірілген факторларының: тромбин, IXa, Xa, XIa, XIIa тежегіші - III антитромбинмен (ерекше маңыздысы тромбин мен белсенділендірілген X факторды тежеу қабілеті болып саналады) байланысуына негізделген. Гепарин протромбиннің тромбинге ауысуын бұзады, тромбинді бәсеңдетеді және фибриннің фибриногеннен түзілуін тоқтатады, сондай-ақ аздаған дәрежеде тромбоциттер агрегациясын азайтады.

? Бүйректік қан ағымын ұлғайтады; ми тамырларының қарсыласуын арттырады, ми гиалуронидазасының белсенділігін азайтады, липопротеинлипазаны белсенділендіріп, гиполипидемиялық әсер иеленеді. Гепарин өкпедегі сурфактанттың белсенділігін төмендетеді, бүйрек үсті бездерінің қыртысындағы альдостеронның артық мөлшерлі синтезін бәсеңдетеді, адреналинді байланыстырады, аналық бездердің гормональді жандану реакциясын реттейді, паратгормонның белсенділігін күшейтеді.

? Ферменттермен өзара әрекеттесуінің нәтижесінде ми тирозингидроксилазасының, пепсиногеннің, ДНҚ-полимеразаның белсенділігінің жоғарылатуы және миозиндік АТФазаның, пируваткиназаның, РНҚ-полимеразаның, пепсиннің белсенділігін төмендетуі мүмкін. Жүрегінің ишемиялық ауруы бар науқастарда (ацетилсалицил қышқылымен біріктіріп) коронарлық артериялардың жедел тромбоздарының, миокард инфарктісінің және кенеттен болатын өлімнің қаупін төмендетеді. Миокард инфарктісін өткерген науқастарда қайталанатын инфаркт жиілігін және өлім-жітімділікті азайтады.

? Жоғары дозаларда өкпе артериясының тромбоэмболияларында және көктамырлық тромбозда, аз дозаларда көктамырлық тромбоэмболиялардың алдын алуға, соның ішінде хирургиялық операциялардан кейін тиімді. Қанның ұюы көктамыр ішіне енгізгенде бірден дерлік, бұлшықет ішіне енгізгенде - 15-30 минуттан кейін, тері астына енгізгенде - 20-60 минуттан соң баяулайды, ингаляциядан кейін ең жоғары тиімділігі – бір тәуліктен кейін; антикоагуляциялық әсерінің ұзақтығы, тиісінше, 4-5, 6-8 сағат және 1-2 апта, тромб түзілуін болдырмайтын емдік әсері едәуір ұзақ сақталады. Плазмадағы немесе тромбоз орынындағы III антитромбин тапшылығы гепариннің антитромбоздық әсерін төмендетуі мүмкін.



Қолданылуы

- ? - тромбоздарда, тромбоэмболияларда және олардың асқынуында (алдын алу және емдеу)
- ? - қан ұюының алдын алуда (жүрек-қантамыр хирургиясында)
- ? - коронарлы қантамырлар тромбозында, диссеминацияланған қантамыршілік қан ұюында
- ? - сыртартқысында тромбоэмболиясы бар науқастарда операциядан кейінгі кезеңде
- ? - қан айналымының экстракорпоральді әдістері пайдаланылатын операциялар кезінде қан ұюының алдын алуда, гемодиализ жүргізгенде



Қолдану тәсілі және дозалары

- ? Гепарин үздіксіз көктамырішілік инфузия түрінде немесе жүйелі көктамырішілік инъекциялар түрінде, сондай-ақ тері астына (іш аймағына) тағайындалады.
- ? Алдын алу мақсатында 8-12 сағат аралықтармен тері астына тәулігіне 5000 ӘБ-ден. Теріастылық инъекциялар салу үшін әдеттегі жер іштің алдыңғы-бүйірлік қабырғасы болып табылады (айрықша жағдайларда иық немесе санның жоғарғы аймағына енгізеді), осы орайда жіңішке ине пайдаланылып, бас бармақ пен сұқ саусақ арасында ұсталатын тері қатпарына ерітіндіні енгізіп біткенше перпендикулярлы терең енгізіледі. Әр кезде енгізу орынын ауыстырып отыру керек (гематома түзілуін болдырмау үшін).
- ? Алғашқы инъекцияны операция басталғанша 1-2 сағат бұрын салады; операциядан кейінгі кезеңде 7-10 күн бойы, қажет болған жағдайда ұзақтау уақыт енгізеді.
- ? Емдік мақсаттарда енгізілетін гепариннің бастапқы дозасы, әдетте, 5000 ӘБ құрайды және көктамыр ішіне енгізіледі, сонан соң емдеуді көктамырішілік инфузияларды пайдаланумен жалғастырады.

- ? Қолдану тәсіліне қарай демеуші дозалар белгіленеді:
- ? - үздіксіз көктамырішілік инфузияда, гепаринді 0,9% натрий хлориді ерітіндісінде сұйылтып, сағатына 1000-2000 ӘБ (24000-48000 ӘБ/тәулік) тағайындайды;
- ? - мерзім сайын жасалатын көктамырішілік инъекцияларда әр 4 сағат сайын 5000-10000 ӘБ гепарин тағайындалады.
- ? Экстракорпоральді қан айналдыруды жүргізгенде 140-400 ӘБ/кг дозада немесе 5000 мл қанға 1500-2000 ӘБ-ден енгізеді.
- ? Гемодиализ кезінде бастапқыда көктамыр ішіне 10000 ӘБ, сосын емшараның ортасында – тағы 30000-50000 ӘБ енгізеді.
- ? Егде жастағы тұлғаларға, әсіресе әйелдерге дозалар азайтылуға тиіс.
- ? Балаларға препаратты көктамыр ішіне тамшылатып енгізеді:
- ? 3 жастан асқан балаларға - тәулігіне 500 ӘБ/кг БЖТУ бақылануымен.



Қолдануға болмайтын жағдайлар

- ? - гепаринге аса жоғары сезімталдық
- ? - сыртартқысында гепарин-индуцирлейтін тромбоцитопения бар немесе болған
- ? - жайылған немесе жергілікті қан кетуге бейім, бауырдың, бүйректің ауыр жеткіліксіздігін, ойықжара ауруының асқынуын, Крон ауруын, жедел немесе жеделге жуық септикалық эндокардитті, бассүйекшілік қан құйылуды немесе жарақатты және бас, мойын, көз, құлақ аймағына операцияны қоса және әйелдерде босануда, түсік тастау қатері кезінде (оның ішінде жуық арада)
- ? - жүктілік және лактация кезеңі
- ? - 3 жасқа дейінгі балалар
- ? Гепарин инъекциясының құрамында 10 мг/мл консервант – бензил спирті бар, сондықтан шала туған немесе жаңа туған сәбилерге қолдануға болмайды.
- ? Жүкті әйелдер Гепарин алған кезде босану кезінде эпидуральді анестезия жасауға болмайды.

АРТЫҚ ДОЗАЛАНУЫ

- ? *Симптомдары:* қан кету белгілері.
- ? *Емі:* гепаринмен артық дозалану туғызған аз қан кетулерде оны қолдануды тоқтату жеткілікті.
- ? Аумақты қан кетулерде гепариннің артық мөлшерін протамин сульфатымен (100 ХБ гепаринге 1 мг протамин сульфаты) бейтараптандырады. Гепариннің жылдам шығарылатынын ескерген жөн, егер де протамин сульфаты гепариннің алдыңғы дозасынан кейін 30 минуттан соң тағайындалса, қажетті дозаның жартысын ғана енгізу керек; протамин сульфатының ең жоғарғы дозасы 50 мг құрайды.

2. ТИКЕЛЕЙ ЕМЕС АНТИКОАГУЛЯНТТАР

- ? 2.Тикелей емес антикоагулянттарға
- ? - Неодикумарин
- ? - Варфарин 2,5 мг
- ? - Синкумар 2 мг
- ? - Фенилин 0,03 мг



ВАРФАРИН

- ? 2,5 мг таблеткалар
- ? Құрамы
- ? Бір таблетканың құрамында
- ? *белсенді зат* - 2,5 мг натрий варфарині
- ? *қосымша заттар*: лактоза, жүгері крахмалы, кальций гидрофосфаты, индиготин (Е 132), повидон 30, магний стеараты.
- ? Сипаттамасы
- ? Дөңгелек, екі жақ беті дөңес, бозғылт-көгілдір түсті, сындыруға арналған крест тәрізді кертiгi бар таблеткалар.



ФАРМАКОКИНЕТИКАСЫ

? Препарат асқазан-ішек жолынан тез сіңеді. Қан плазмасы ақуыздарымен байланысуы 97 – 99% құрайды. Бауырда метаболизденеді. Варфарин рацемиялық қоспа болып табылады, әрі R- және S- изомерлер бауырда әртүрлі жолдармен метаболизденеді. Изомерлердің әрқайсысы негізгі 2 метаболитке түзіледі. Варфариннің S-энантиомері үшін метаболизмнің негізгі катализаторы CYP2C9 ферменті, ал варфариннің R-энантиомері үшін CYP1A2 және CYP3A4 болып табылады. Варфариннің солға қарай бұралатын изомерінің (S – варфарин) оңға бұралатын изомерге (R-энантиомер) қарағанда антикоагулянтты белсенділігі 2 – 5 есе үлкен, алайда соңғысының жартылай шығарылу кезеңі көбірек. CYP2C9*2 және CYP2C9*3 аллелдерін қоса, CYP2C9 ферментінің полиморфизмі бар емделушілердің варфаринге сезімталдығы және қан кетудің даму қаупі жоғары болуы мүмкін.

? Варфарин организмнен белсенді емес метаболиттер түрінде өтпен бірге шығарылады, олар АІЖ-де қайта сіңеді және несеппен бірге бөлініп шығады. Жартылай шығарылу кезеңі 20 сағаттан 60 сағатқа дейінді құрайды. R-энантиомер үшін жартылай шығарылу кезеңі 37 сағаттан 89 сағатқа дейінді, ал S-энантиомер үшін от 21 сағаттан 43 сағатқа дейінді құрайды.

ФАРМАКОДИНАМИКАСЫ

Варфарин – әсер етуі тікелей емес антикоагулянт, бауырда қан ұю факторының, атап айтқанда, II, VII, IX және X факторларының К витаминге тәуелді синтезін бөгейді. Бұл факторлар ізашар-ақуыздардың карбоксилденуі нәтижесінде түзіледі, ондайда К витамині өзінің 2,3-эпоксидіне тотығады. Пероральді антикоагулянттар эпоксидтің К витаминіне кері айналуына жол бермейді және сонысымен К витаминінің 2,3-эпоксидінің жиналып қалуын туындатады. Бұл К витамині қорының таусылуына және ұю факторларының баяу түзілуіне әкелуі мүмкін. Нәтижесінде, қанда осы компоненттердің концентрациялары төмендейді, ол коагуляция үдерісінің басылуына немесе төмендеуіне әкеледі. Антикоагулянттық әсері Варфарин Никомед препаратын қабылдауды бастаған кезден 36 – 72 сағат өткен соң байқалады, ең жоғары әсері қолданудан кейінгі 5 – 7 күндері дамиды. Варфарин Никомед препаратын қабылдауды тоқтатқаннан кейін қан ұюдың К витаминіне тәуелді факторлары белсенділігінің қалпына келуі 4 – 5 күн бойы жүреді.

Қолданылуы

- ? Қантамырлардың тромбоздары мен эмболияларын, соның ішінде мыналарды емдеуге және алдын алуға:
- ? көктамырлардың жедел тромбозын және өкпе артерияларының эмболиясын (гепаринмен біріктіріп)
- ? операциядан кейінгі тромбоздардың алдын алуға және емдеуге
- ? қайталанған миокард инфарктінде
- ? жүрек қантамырлары мен қлапандарын протездегенде (соның ішінде ацетилсалицил қышқылымен біріктіріп)
- ? жүрекше фибрилляциясы бар емделушілерде тромбоэмболиялық асқынулардың алдын алуға
- ? қайталанған тромбозда
- ? шеткергі, коронарлық және ми артерияларының тромбозында
- ? өткінші ишемиялық шабуылдарда және инсультте.



Қолдану тәсілі және дозалары

- ? Варфарин Никомед тәулігіне 1 рет, мүмкіндігінше, белгілі бір уақытқа тағайындалады.
- ? Бұрын варфарин қабылдамаған емделушілер:
- ? Бастапқы доза алғашқы 4 күн бойы тәулігіне 5 мг (күніне 2 таб.) құрайды. Емнің 5-ші күні ХҚҚ анықталады және, осы көрсеткішке сәйкес, препараттың демеуші дозасы тағайындалады. Әдетте препараттың демеуші дозасы күніне 2,5 – 7,5 мг (күніне 1 – 3 таблетка) құрайды.



ЖАҒЫМСЫЗ ӘСЕРЛЕРІ

? *Өте жиі:*

? әртүрлі ағзалардан қан кету

? *Жиі:*

? ұзақ қолданудан кейін варфаринге жоғары сезімталдық

? аса жоғары сезімталдық

? *Жиі емес:*

? құсу, жүректің айнуы, диарея

? *Сирек:*

? васкулит, некроз, алопеция, шаштың түсуі, бөртпе, есекжем, терінің қышуы

? эозинофилия

? күлгін саусақ синдромы

? бауыр ферменттерінің жоғарылауы, сарғаю

? несеп-тас ауруы, нефрит, тубулярлы некроз

? *Өте сирек:*

? мелена, холестериндік эмболия

? алақан-табан синдромы



ҚОЛДАНУҒА БОЛМАЙТЫН ЖАҒДАЙЛАР

- ? препарат компоненттеріне жоғары сезімталдық
- ? жүктілік (алғашқы триместрде және жүктіліктің соңғы 4 аптасы)
- ? бауыр және бүйрек функцияларының ауыр жеткіліксіздігі
- ? кез келген жерден жедел қан кету
- ? қан кетудің жоғары қаупі (геморрагиялық диатездері, өңеш көктамырларының варикозды кеңеюі, жұлын пункциясынан кейінгі артериялар аневризмасы бар, ойық жара ауруы, ауқымды жаралары (операциялықты қоса), цереброваскулярлы аурулары бар емделушілерді қоса)
- ? бактериялық эндокардит
- ? қатерлі артериялық гипертензия
- ? геморрагиялық инсульт
- ? сирек тұқым қуалайтын бұзылулар – галактозаның жақпаушылығы, лактоза жеткіліксіздігі немесе глюкозо-галактоза мальабсорбциясы
- ? 18 жасқа дейінгі балалар мен жасөспірімдер

19.1 Кесте. Әсерлері тікелей және тікелей емес антикоагулянттардың салыстырмалы сипаттамалары

Препараттар	Әсер ету орны	Әсер ету механизмі	Енгізу жолы	Әсерінің даму жылдамдығы	Әсерінің ұзақтығы	Қолдану ұзақтығы	Антагонисттері
Тікелей әсер етуші антикоагулянттар (гепариндер)	Қан	Қандағы протромбиннің тромбинге айналуының бұзылуы ¹	Парентералды	Тез (секундтар, минуттар)	Сағаттар	Сағаттар, күндер	Протамин сульфаты
Әсері тікелей емес антикоагулянттар (неодикумарин, фенилин, варфарин және т.б.)	Бауыр	Бауырда қан ұйытушы факторлардың биосинтезінің бұзылуы (әсіресе, протромбиннің)	Энтералды	Баяу (сағаттар)	Күндер	Апта-лар	Фитоме-наднон (К ₁ витамині)

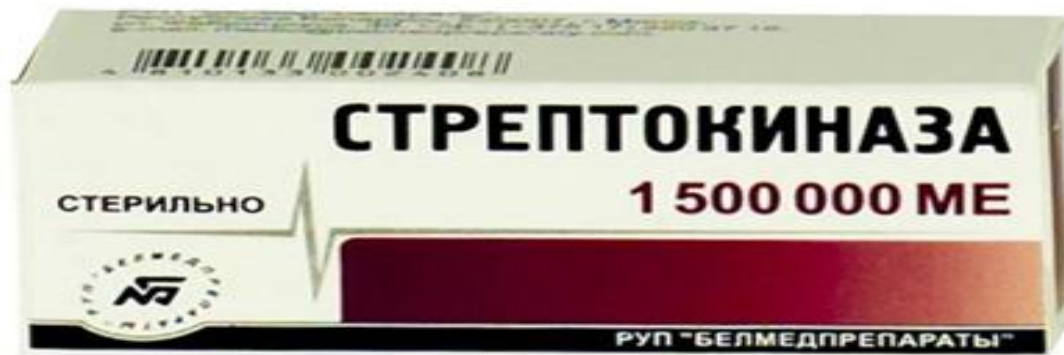
ТРОМБОЛИТИКТЕР

- ? **Стрептокиназа**
- ? Урокиназа
- ? Алтеплаза
- ? Десмокиназа



СТРЕПТОКИНАЗА

- ? Инъекция үшін ерітінді дайындауға арналған лиофилизацияланған ұнтақ, 1 500 000 ХБ
- ? Құрамы
- ? *белсенді зат* - стрептокиназа, 1 500 000 ХБ
- ? *қосымша заттар*: полигелин, адамның сарысу альбумині.
- ? Сипаттамасы
- ? Ақтан ақ дерлік түске дейінгі лиофилизацияланған ұнтақ.



ФАРМАКОКИНЕТИКАСЫ

- ? Бауырда гидролиздену жолымен биоөзгеріске түседі (метаболиттері сәйкестендірілмеген).
- ? Көктамыр ішіне 1 500 000 ХБ енгізгеннен кейінгі жартылай шығарылу кезеңі ($T_{1/2}$) – 1 сағат, стрептокиназа кешені – плазминоген енгізгеннен кейін –23 минутқа жуық.
- ? Азғантай мөлшерде бүйрекпен шығарылады.
- ? Бауыр ауруларында клиренс баяулайды, бүйрек жеткіліксіздігі клиренске әсер етпейді.



ФАРМАКОДИНАМИКАСЫ

- ? Ротакиназа – құрамында стрептокиназа, С тобының β -гемолитикалық стрептокогының өскінінен алынған ферменттік ақуызы бар фибринолитикалық дәрі, молекулярлық салмағы 50 000 дальтонға жуық. Плазминогенмен өзара әрекеттескенде (профибринолизинмен), қан плазминогенінің немесе қан ұйындысының плазмин (фибринолизин) - протеолитикалық ферментке өзгеруін түзетін, фибрин талшықтарын ұйындылар мен тромбтарда ерітетін, фибриноген мен плазмалық протеиндердің, соның ішінде V (акцелирин) және VII (конвертин) ұйыту факторларының деградациясын тудыратын кешен түзеді.
- ? Тромбтарды, олардың беткейлеріне де, ішінен де әсер етіп ерітеді.

Қолданылуы

- ? - жедел миокард инфарктісінде (бастапқы 12 сағат ішінде)
- ? - өкпе артериясы мен оның тармақтарының тромбоэмболиясында
- ? - аяқ-қол артерияларының тромбозы мен тромбоэмболиясы: жедел, жеделге жуық, созылмалы тромбоз (6 аптадан аспаған)
- ? - торқабықтың 6-8 сағаттан кем емес жалғасқан орталық қантамырларының (артерияларының), 10 күннен кем (көктамырлардың) окклюзиясында
- ? - гангрена қаупін төндіретін аяқ-қолдардың терең көктамырларының тромбозында
- ? - гемодиализдік шунттардағы тромбтардың еруінде



Қолдану тәсілі мен дозалары

- ? Ротакиназаны көктамыр ішіне тамшылатып, ал қажет жағдайларда –артерия ішіне немесе тәжтамыр ішіне енгізеді.
- ? Стептокиназаның ерітіндісін дайындағанда, көбік түзілуін тудырмау үшін, сілкімеу керек.
- ? *Миокард инфарктісінде (бастапқы 12 сағат ішінде)* көктамыр ішіне тамшылатып, 100 мл 0,9 % натрий хлоридінің немесе 5% глюкоза ерітіндісінде 60минут бойы ерітілген 1 500 000 ХБ дозада тағайындайды. ХБ болус түрінде, келесі инфузиясын 30-90 минут бойына минутына 2000 – 4000 ХБ жылдамдықпен, артерияның өткізгіштігі қалпына келуіне байланысты, ал оны ұстап тұрушы келесісін 20 000 жылдамдықпен интракоронарлық енгізілуі мүмкін.



ЖАҒЫМСЫЗ ӘСЕРЛЕРІ

- ? - ақуызға спецификалық емес реакциялар: бас ауыруы, жүрек айнуы, қалтырау, аллергиялық реакциялар (айқын аллергиялық реакцияларда кортикостероидтарды қолдану ұсынылады), енгізген жерден немесе басқа орындардан қан кетулер
- ? - гипотензия дамуы, жылдам енгізгенде жүрек ырғағының бұзылуы мүмкін
- ? - эмболиялар (тромб элементтерінің жұмылуына байланысты)
- ? - миалгия, артриттер, омыртқа тұсының ауыруы
- ? - васкулиттер (соның ішінде, гемморагиялық)
- ? - нефриттер
- ? - полинейропатия
- ? - ангионевритикалық ісіну, анафилактикалық шок



Қолдануға болмайтын жағдайлар

- препараттың кез-келген құрамдас бөлігіне асқын сезімталдықта
- ? - мол қан кетулерде
- ? - гемморагиялық диатезде
- ? - асқазан-ішек жолының эрозиялы – ойық жаралы зақымдануларында
- ? - қан кетуге бейім ісіктерде
- ? - ми ісіктері немесе орталық жүйке жүйесіне метастаздарда
- ? - бассүйек-ми жарақатында
- ? - ми қанайналымының бұзылуында (соның ішінде сыртартқыдағы)
- ? - қолқа аневризмасында
- ? - диабеттік ретинопатияда
- ? - жедел панкреатитте
- ? - бактериялық эндокардитте
- ? - перикардитте



ГЕМОСТАТИКТЕР

- ? Гемостатиктерге
- ? Аминокапрон қышқылы флаконда 5% ертіндісі
- ? Аминометил бензой қышқылы ампулада 5 мл 1 %
- ? Викасол таб 0,015 г , ампулада 1мл-1%



ВИКАСОЛ

? Таблеткалар 15,0 мг

? **Бір таблетканың құрамында**

? *белсенді зат* - менадион натрий бисульфиті (викасол) (100 % затқа шаққанда) - 15,0 мг,

? *қосымша заттар*: сахароза (қант), картоп крахмалы, натрий дисульфиті (натрий метабисульфиті), стеарин қышқылы, тальк (медициналық тальк), силикон эмульсиясы (эмульсия КЭ 10-12).

? Сипаттамасы

? Ақ немесе ақ дерлік түсті, жалпақ цилиндр пішінді, ойығы бар таблеткалар



? Ішке қабылдағаннан кейін жеңіл және жылдам сіңеді. Тіндерде елеусіз мөлшерде жинақталады. Бауырда метаболизмдік белсенділену циклын тез өте отырып, диол түріне дейін тотығады. Бүйрекпен (70% дейін) және өтпен іс жүзінде тек метаболиттер түрінде ғана шығарылады. К витаминінің нәжістегі жоғары концентрациясы оның ішек микрофлорасымен синтезделуіне байланысты.



ФАРМАКОДИНАМИКАСЫ

? К витаминінің суда еритін синтетикалық аналогы, протромбин мен проконвертиннің синтезіне ықпал етеді, ұюдың II, VII, IX және X факторларын күшейту есебінен қан ұйығыштығын арттырады.

? Гемостатикалық әсерге ие (К витамині тапшылығында қанағыштықтың артуы пайда болады). Қанда протромбин (фактор II) тромбопластин мен кальций болуы кезінде проконвертиннің (VII фактордың), IX (Кристмасс-факторы), X (Стюарт-Прауер факторы) факторларының қатысуымен тромбинге өтеді, осының ықпалымен фибриноген қан ұйындысының (тромбтың) негізін құрайтын фибринге айналады.

? Субстратты тұрғыда К витаминін белсендіретін және гемостаздың К-витаминіне тәуелді плазмалық факторының бауыр синтезіне қатысуын қамтамасыз ететін К-витаминредуктазаны көтермелейді.

? Әсері ішке қабылдағаннан кейін 7-12 сағат өткенде басталады.

Қолданылуы

Гипопротромбинемияға байланысты геморрагиялық синдромда; К гиповитаминозында (оның ішінде обтурациялық сарғаюда, гепатитте, бауыр циррозында, ұзаққа созылған диареяда). Жаралану, жарақаттанудан және хирургиялық араласулардан кейінгі қан кетулерде; жатырдың дисфункционалды қан кетуінде, меноррагияда кешенді ем құрамында.

Кейбір дәрілік заттар қабылдау аясында (кумарин және индандион туындылары, салицилаттар, кейбір антибиотиктер) II, VII, IX, X факторлары құрамы төмендеуі салдарынан болатын гипопротромбинемияда.



Қолдану тәсілі және дозалары

- ? Ішке.
- ? Препаратты 3-4 күн бойы тағайындайды, төрт күндік үзілістен кейін курсты қайталайды. Тәуліктік дозаны 2-3 қабылдауға бөлуге болады.
- ? Ересектер үшін ең жоғары бір реттік доза 30 мг құрайды, ересектер үшін ең жоғары тәуліктік доза – 60 мг.
- ? Күшті паренхиматозды қан кету ықтималдығы бар жоспарлы хирургиялық араласуларда операция алдындағы 2-3 күн бойына тағайындайды.
- ? Педиатрияда: 10-нан 14 жасқа дейін – тәулігіне 15 мг; 14 жастан асқан – тәулігіне 30 мг.



ЖАҒЫМСЫЗ ӘСЕРЛЕРІ

? *Жиі:*

- ? - бет гиперемиясы, тері бөртпесі (оның ішінде эритематозды, есекжем), тері қышынуы,
- ? - бронх түйілуі
- ? - гемолитикалық анемия, туа біткен глюкоза-6-фосфатдегидрогеназа тапшылығы бар балалардағы гемолиз
- ? - гипербилирубинемия, сарғаю

? *Сирек:*

- ? - бас айналуы, АҚ транзиторлы төмендеуі, "ағыл-тегіл" тер
- ? - тахикардия, тамыр соғуының "әлсіз" толығы
- ? - дәм сезінудің өзгеруі



Қолдануға болмайтын жағдайлар

- ? - препарат компоненттеріне жоғары сезімталдық
- ? - қан ұюының жоғарылығы, тромбоэмболия
- ? - жаңа туған нәрестелердің гемолиздік ауруы
- ? - сахароза және/немесе изомальтаза тапшылығы
- ? - фруктоза жақпаушылығы
- ? - глюкоза-галактоза мальабсорциясы
- ? - 10 жасқа дейінгі балаларға

Сақтықпен

- ? - глюкоза-6-фосфатдегидрогеназа тапшылығы
- ? - бауыр жеткіліксіздігі
- ? - жүктілік
- ? - лактация кезеңі
- ? - қант диабеті
- ? - обтурациялық сарғаюда препараттың инъекциялық түрін қолданған дұрыс



ПАЙДАЛАНЫЛҒА ӘДЕБИЕТТЕР

- ❖ *Орманов Н Ж Шымкент 2010 Ж*
- ❖ *Хакевич 2009 ж*
- ❖ *<http://kazmedic.kz/archives/1842>*
- ❖ *<http://www.medicina.ru>*
- ❖ *<https://drugs.medelement.com/>*