



## ANTIAGREGANT VA ANTIKOAGULYANT TERAPIYANI OSHQOZON-ICHAK TIZIMIGA TASIRI

**Boltaboyev Alisher Murodilovich**

*Central Asian Medical University “Ichki kasalliklar” kafedrası asisstanti*

**Abdusattorova Sogdiana Sodiqjon qizi**

*Central Asian Medical University Davolash fakulteti 3-bosqich talabasi*

**Annotatsiya:** Maqolada antiagregantlar va antikoagulyantlarni qabul qiladigan odamlarda oshqozon-ichakdan qon ketishining rivojlanish xavfi mexanizmlari to'g'risidagi ma'lumotlar umumlashtirilgan. Kardial, ishemik va oshqozon-ichak trakti kabi barcha xavflarni tabaqalashtirishni hisobga olgan holda haqiqiy klinik amaliyot uchun klinik tavsiyalarni ishlab chiqish zarurligiga e'tibor qaratilgan.

**Kalit so'zlar:** oshqozon-ichak asoratlari, oshqozon-ichakdan qon ketish, antitrombotik terapiya, antikoagulyant terapiya.

Oshqozon-ichakdan qon ketish hali ham dori terapiyasining eng jiddiy asoratlaridan biri bo'lib, o'lim darajasi 10% gacha [1]. Albatta, yaqin vaqtgacha xavfning katta qismi steroid bo'lmagan yallig'lanishga qarshi dorilarni (NSAID) qo'llash bilan bog'liq edi, ammo so'nggi o'n yilliklarda qo'zg'atuvchi omillarning tuzilishi va bemorning “portreti” sezilarli darajada o'tdi. o'zgarishlar.

Birinchidan, umr ko'rish davomiyligi oshdi va shu bilan birga antiplatelet agentlari va antikoagulyantlardan uzoq muddatli foydalanishni talab qiladigan yurak-qon tomir kasalliklari va aralashuvlar (stentlar, yurak stimulyatori, sun'iy klapanlar va boshqalarni o'rnatish) tarqaldi.

Ikkinchidan, qabul paytida shifokor surunkali yuqumli bo'lmagan kasalliklarning rivojlanishi uchun umumiy xavf omillariga ega bo'lgan, ko'p miqdorda dori-darmonlarni qabul qiladigan, xavfni hisobga olish zarurati bilan kasallangan bemorlarga ko'proq duch keladi [2]. Dori vositalarining o'zaro ta'sirini himoya ta'siri (proton pompasi ingibitorlari) va agressiv (NSAIDlar, sitostatiklar) oshqozon-ichak trakti xavfiga ta'sir qiladi.

Uchinchidan, antiplatelet agentlari va antikoagulyantlar, NSAIDlar bilan birgalikda va izolyatsiya qilingan holda, so'nggi o'n yilliklarda oshqozon-ichakdan qon ketishi bilan bog'liq sababchi omillar sifatida etakchi o'rinlarni egallay boshladilar [3].

Shu bilan birga, agar NSAIDlarni uzoq vaqt davomida qabul qiladigan odamlar uchun oshqozon-ichak traktining asoratlari, birlamchi va ikkilamchi profilaktika choralari bilan xavf guruhining kogortasini shakllantirish bo'yicha klinik tavsiyalar ishlab chiqilgan bo'lsa, antiplatelet agentlarini qabul qiladigan odamlar uchun. va antikoagulyantlar, faqat profilaktika choralari yondashuvlar shakllantirilmoqda. Ushbu nashr antiplatelet agentlari va/yoki antikoagulyantlarni qabul qiladigan odamlarda oshqozon-ichakdan qon ketishining rivojlanish xavfi mexanizmlari bo'yicha mavjud ma'lumotlarni umumlashtirish uchun tayyorlangan.



Hozirgi vaqtda turli kombinatsiyalarda antiplatelet va antikoagulyant terapiya klinik amaliyotda keng qo'llaniladi: atsetilsalitsil kislotasi (ASA), dual antiplatelet terapiyasi (ASA + adenozin difos-parda - P2V12-trombotsitlar: klopidogrel, prasugrel yoki tikagrel); K vitamini antagonistlari; yangi og'iz antikoagulyantlari (NOAC), omil Xa inhibitörleri (rivaroksaban, apiksaban, endoksaban) yoki trombin inhibitörleri (dabigatran). Biroq, bu barcha dorilarning asosiy yon ta'siridan biri qon ketish xavfi, shu jumladan oshqozon-ichak tizimi [4, 5].

ASA ning yuqori oshqozon-ichak traktiga (GIT) salbiy ta'siri ham oshqozon epiteliyal hujayralariga bevosita ta'sir qilish bilan, ham bilvosita, birinchi navbatda sikloksigenaza inhibitsiyonu va prostaglandin sintezining pasayishi bilan bog'liq bo'lib, bu o'z navbatida toksikozga olib keladi. bikarbonat sekretsiasining pasayishi va epiteliya shilliq qavatining. ASA sirt faol fosfolipidlar ishlab chiqarishga ham ta'sir qiladi: ularning hidrofobikligining o'zgarishi to'siq xususiyatlarining pasayishiga olib keladi. Mikrokapillyar yara va undan keyingi ishemiya mavjud bo'lganda zararli ta'sirning yana bir mexanizmi erkin radikallarning chiqishi va natijada trombotsitlar agregatsiyasini inhibe qilish orqali kuchayishi va oshqozon-ichakdan qon ketishiga olib keladigan hujayra shikastlanishi bilan bog'liq.

ASA ni tayinlash yurak-qon tomir amaliyotida antiplatelet terapiyasining standartidir. Oksfordda antiplatelet terapiyasi bilan davolangan bemorlarni o'z ichiga olgan meta-tahlil (660 000 bemor yilidan ortiq ma'lumotlar) ASA dan foydalanish mutlaq sonda (bir yil davomida uni qabul qilgan har 10 000 kishi uchun) 5 tagacha o'tkir miokard infarktining oldini olishi ko'rsatilgan. va 1 qon tomir o'lim, lekin bu arziydi 3 katta qon ketish, asosan oshqozon-ichak trakti [9]. Uzoq muddatli foydalanish bilan 63% eroziya, taxminan 10% - shilliq qavatdagi yarali o'zgarishlar tashxisi qo'yilgan. ASA monoterapiyasi bilan qon ketish ehtimoli dozaga bog'liq. K.McQuaid va boshqalar tomonidan o'tkazilgan meta-tahlil ASA ni 75 dan 325 mg gacha dozada qabul qilgan bemorlarda oshqozon-ichakdan qon ketishining nisbiy xavfi ikki baravar ortganini ko'rsatdi.

Shu bilan birga, S.Yusuf va boshq. tomonidan o'tkazilgan CURE tadqiqotida, o'tkir koronar sindrom bilan og'rikan, trombotsitlarga qarshi dual terapiya (ASA + klopidogrel) olgan bemorlar 9-12 oy davomida (har 1 ming davolangan bemor uchun) ), 23 ta yangi yurak-qon tomir hodisalari va 10 ta yirik qon ketish hodisalari [13]. Ikkilamchi antiplatelet terapiyasi paytida oshqozon-ichakdan qon ketishining aksariyati klopidogrelni qo'llash bilan bog'liq [14-16]. Bir qator tadqiqotlarda prasugrel va tikarel gastrointestinal qon ketishining paydo bo'lishi nuqtai nazaridan xavfsizroq deb tan olingan [17].

A.Lanas va boshqalar. bir nechta xavf omillariga moslashtirilgan vaziyatni nazorat qilish tadqiqotida yuqori oshqozon-ichakdan qon ketishining nisbiy xavfi past dozali ASA uchun 3,7, klopidogrel uchun 2,8 va ASA + klopidogrel kombinatsiyasi uchun 16,4 ni tashkil etdi [18]. Bundan tashqari, CURE sinovida ASA + klopidogrel (75 mg) kombinatsiyasi bilan qon ketish epizodlari ham ASA dozasi bog'liq edi. ASA ning 300, 100-300 va 100 mg dan kam dozalarida qon ketish tezligi mos ravishda 4,9, 3,5 va 2,5% ni tashkil etdi [13]. PLATO tadqiqotida yuqori dozada (>300 mg) tikagrelol + ASA dan farqli o'laroq, past dozada tikagrelol + ASA kombinatsiyasi uchun optimal xavf-foйда nisbati qayd etildi [15].



Antikoagulyant terapiya (K vitamini antagonistlari va NOAC) buyurilganda, tromboembolik hodisalarni kamaytirishning foydasi qon ketish xavfidan ustundir. NOAC ta'sir mexanizmi ham mahalliy, ham tizimli bo'lishi mumkin. NOACs ichakni davolashni inhibe qiladi yo'q. Bundan tashqari, dabigatrandada mavjud bo'lgan tartarik kislota bevosita zarar etkazuvchi ta'sirga ega [19].

Warfarin bilan solishtirganda, dabigatran va rivoksaban oshqozon-ichakdan qon ketish xavfining oshishi bilan bog'liq, ammo boshqa organlarda, shu jumladan intrakranial qon ketishining ko'payishi kuzatilmagan [20]. Shu bilan birga, ASA va warfarin ko'pincha yuqori oshqozon-ichak traktidan qon ketish epizodlarini keltirib chiqaradi [21], dabigatran esa 53% pastki bo'limlarda [22]. Bu yuqori bo'limlarda to'liq so'rilmaligi va ichakda dabigatraning bioavailability ortishi bilan bog'liq. Oldindan mavjud bo'lgan eroziyalar va/yoki angiodisplaziyalar mavjud bo'lganda, zararli ta'sir kuchayishi mumkin [23]. Rivaroksaban, aksincha, ko'pincha ovqat hazm qilish tizimining yuqori qismidan qon ketishiga olib keladi (mos ravishda 76 va 24%).

Edoxabanni qabul qilishda qon ketish xavfi ham dozaga bog'liq bo'lib chiqdi (kuniga 60 mg). Shunga o'xshash ta'sir rivaroksabanda kuzatilgan, ammo bu dozalash xususiyatlari bilan bog'liq - kuniga bir marta, bu apiksabandan farqli o'laroq, eng yuqori ko'rsatkichlarga olib keladi. Warfarin bilan solishtirganda, rivaroksaban (kuniga bir marta 20 mg) va dabigatran (kuniga ikki marta 150 mg) umumiy populyatsiyada oshqozon-ichakdan qon ketish xavfini oshiradi, dabigatran (kuniga ikki marta 110 mg) esa 75 yoshdan oshgan bemorlarda [22].

Bundan tashqari, RE-LY tadqiqoti dabigatraning ichakdan qon ketishining ko'payishi bilan bog'liqligini ko'rsatdi [22]. Apiksaban warfarin bilan solishtirganda oshqozon-ichakdan qon ketish xavfini oshirmaydi. Edoxabanni kuniga 60 mg dozada qo'llash warfaringa qaraganda ko'proq oshqozon-ichakdan qon ketishiga olib keladi, 30 mg doza esa qon ketish nuqtai nazaridan xavfsizroq, ammo ishemik insultning oldini olishda samarasizdir [31].

O'tkir koronar sindromda (CURE, PLATO, TRITON) dual antiplatelet terapiyasi bo'yicha olib borilgan tadqiqotlarda qon ketish shaklida oshqozon-ichak trakti asoratlari 1 dan 2,5% gacha [13-15], atriyal fibrilatsiyada NOAC qo'llanilishi bo'yicha tadqiqotlarda. (RE-LY, ROCET-AF, ARISTOTLE) - 1 dan 3% gacha [22]. Shu bilan birga, antikoagulyantlarni qabul qilgan bemorlarning 40% da oshqozon-ichak traktining yuqori shilliq qavatida gemorragik va/yoki eroziv o'zgarishlar aniqlanadi. Bir qator tadqiqotlar antikoagulyantlarni, xususan, uning farmakokinetikasi bilan bog'liq bo'lgan dabigatran qo'llashda qizilo'ngach shilliq qavatiga salbiy ta'sir ko'rsatishi va zararlanishini qayd etdi. Shunga o'xshash ma'lumotlar mahalliy tadqiqotchilar tomonidan olingan.

Shuni ta'kidlash kerakki, yuqorida aytib o'tilgan CURE, PLATO, TRITON, RE-LY, ROCET-AF, ARISTOTLE tadqiqotlarida qon ketish xavfi yuqori bo'lgan bemorlar dastlab chiqarib tashlandi. Ya'ni, oshqozon-ichak traktining asoratlari xavfi kam baholandi. Shu bilan birga, antiplatelet terapiyasi preparatlari shilliq qavatning eroziv va ulseratif nuqsonlari paydo bo'lishiga yordam beradi, antikoagulyantlar esa mavjud shilliq qavat yaralaridan qon ketishiga olib keladi.



Bundan tashqari, antikoagulyant va antiplatelet terapiyasini qo'llashda oshqozon-ichak traktidan qon ketishining paydo bo'lishining xavf omillari birga keladigan patologiyaning mavjudligi - keksa yosh, buyrak funksiyasining buzilishi, qon ketish epizodlari tarixi, shuningdek oldingi antitrombotik terapiya.

Ikki/uchlik antiplatelet terapiyasini, shuningdek uzoq muddatli antikoagulyant terapiya shaklida monoterapiyani o'tkazishda haqiqiy klinik amaliyotda ushbu xavflarning barchasini aniqlash uchun bir nechta usullar taklif qilingan.

Baholash shkalasi: CHA2DS2-VASc, ABC, HAS-BLED, bu ishemik va gemorragik xavflarni baholash imkonini beradi. Bularning barchasi xavfning tabaqalanishini aniqlashtirish va klinik amaliyot uchun tavsiyalar ishlab chiqish uchun antiplatelet agentlari va antikoagulyantlarni qabul qiladigan bemorlarda oshqozon-ichak traktining asoratlari muammolarini yanada o'rganishni muhim qiladi.

#### ADABIYOTLAR:

1. Klein A, Gralnek IM. Yuqori oshqozon-ichak traktidan o'tkir, novarik qon ketish. *Curr Opin Crit Care* 2015; 21:154-62.
2. Shcherbo A.P., Shirinskaya N.V. Birgalikda kasallangan bemorlarni indikativ qo'llab-quvvatlash muammolari. *Takoz. gerontologiya.* 2017; 23(5-6): 64-8.
3. Livzan M.A., Kostenko M.B. Oshqozon yarasi: diagnostika va davolashga zamonaviy yondashuvlar. *Davolovchi shifokor.* 2010; 7 (20).
4. Siz JJ, Singer DE, Howard PA va boshqalar. Atriyal fibrilatsiya uchun antitrombotik terapiya: Antitrombotik terapiya va trombozning oldini olish, 9-nashr: Amerika ko'krak qafasi shifokorlari kolleji dalillarga asoslangan klinik amaliyot bo'yicha ko'rsatmalar. *Ko'krak* 2012; 141: e531S-575S.
5. Lanos-Gimeno A, Lanos A. Antikoagulyant davolash paytida oshqozon-ichakdan qon ketish xavfi. *Exp Opin Drug Saf* 2017; 16(6): 673-85.
6. Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Nosteroid yallig'lanishga qarshi dorilarning oshqozon-ichak toksikligi. *N Engl J Med* 1999; 340: 1888-99.
7. Lichtenberger LM, Richards JE, Hills BA. 16,16-dimetil prostaglandin E2 ning aspirin bilan davolash qilingan itning oshqozon shilliq qavatining sirt hidrofobikligiga ta'siri. *Gastroenterologiya* 1985; 88:308-14.
8. Scheiman JM. NSAIDlar, oshqozon-ichak trakti shikastlanishi va sitoproteksiya. *Gastroenterol Clin North Am* 1996; 25:279-98.
9. Antitrombotik trialistlarning hamkorligi. Yuqori xavfli bemorlarda o'lim, miyokard infarkti va insultning oldini olish uchun antiplatelet terapiyasining randomizatsiyalangan sinovlarining birgalikdagi meta-tahlili. *BMJ* 2002; 324:71-86.
10. Yeomans ND, Lanos AI, Talley NJ va boshqalar. Aspirinning qon tomir himoya dozalari bilan davolash paytida gastroduodenal yaralarning tarqalishi va tarqalishi. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22:795-801.
11. McQuaid KR, Laine L. Randomize nazorat ostida sinovlarda past dozali aspirin va klopogrelning noxush hodisalarini tizimli ko'rib chiqish va meta-tahlil qilish. *Am J Med* 2006; 119:624-38.



12. Li L, Geraghty OC, Mehta Z va boshqalar. Qon tomir hodisalaridan keyin uzoq muddatli antiplatelet davolashda qon ketishining yoshga xos xavflari, zo'ravonligi, vaqti va natijasi: aholiga asoslangan kohort tadqiqoti. *Lancet* 2017; 390 (10093): 490-9.

13. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR va boshqalar. Takroriy hodisalarning oldini olish uchun beqaror anginada klopidoqrel. ST segmenti ko'tarilmasdan o'tkir koronar sindromli bemorlarda aspiringa qo'shimcha ravishda klopidoqrelning ta'siri. *N Engl J Med* 2001; 345:494-502.

14. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH va boshqalar; TRITONTIMI 38 Tergovchilar. O'tkir koronar sindromli bemorlarda Prasugrel va klopidoqrel. *N Engl J Med* 2007; 357: 2001-15.

15. Wallentin L, Becker RC, Budaj A va boshqalar. O'tkir koronar sindromli bemorlarda tikagrelor klopidoqrelga qarshi. *N Engl J Med* 2009; 361:1045-57.

16. De Lemos J.A., Brilakis ES. Bepul tushlik yo'q: tikagrelor bilan qon ketish va samaradorlikni muvozanatlash. *Eur Heart J* 2011; 32:2919-21.

17. Xu WW, Xu SJ, Wu T. Atriyal fibrilatsiyali bemorlarda oshqozon-ichakdan qon ketish va intrakranial qon ketish uchun yangi og'iz antikoagulyantlarining xavf tahlili: tizimli ko'rib chiqish va tarmoq meta-tahlili. *J Zhejiang universiteti-fan B* 2017; 18(7):567-76.

18. Lanas A, Garcia-Rodriguez LA, Arroyo MT va boshqalar. Selektiv siklo-oksigenaza-2 inhibitörleri, an'anaviy aspirin bo'lmagan steroidallik yallig'lanishga qarshi dorilar, aspirin va kombinatsiyalar bilan bog'liq yuqori oshqozon-ichak trakti yarasi qon ketishi xavfi. *Gut* 2006; 55:1731-8.

#### MUALTARLAR HAQIDA MA'LUMOT

19. Desai J, Kolb JM, Weitz JI, Aisenberg J. Yangi og'iz antikoagulyantlari bilan gastrointestinal qon ketish - muammolarni va boshqaruv strategiyalarini belgilaydi. *Thromb Haemost* 2013; 110:205-12.

20. Desai J, Granger CB, Weitz JI, Aisenberg J. Gastroenterologiya amaliyotida yangi og'iz antikoagulyantlar. *Gastrointest Endosc* 2013; U8: 22U-39.

21. Lim YJ, Yang CH. Steroid bo'lmagan yallig'lanishga qarshi dori-darmonlarni keltirib chiqaradigan enteropatiya. *Clin Endosc* 2012; 45:138-44.

22. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ va boshqalar. Atriyal fibrilatsiyali keksa va yosh bemorlarda varfarin bilan solishtirganda 2 dozada dabigatran bilan qon ketish xavfi: uzoq muddatli antikoagulyant terapiya (RE-LY) sinovini randomize baholash tahlili. 2011 yil tiraj; 123:2363-U2.

23. Blech S, Ebner T, Ludwig-Schwellinger E va boshqalar. Odamlarda to'g'ridan-to'g'ri trombin inhibitori - dabigatraning metabolizmi va joylashishi. *Drug Metab Dispos* 2008; 36:386-99.