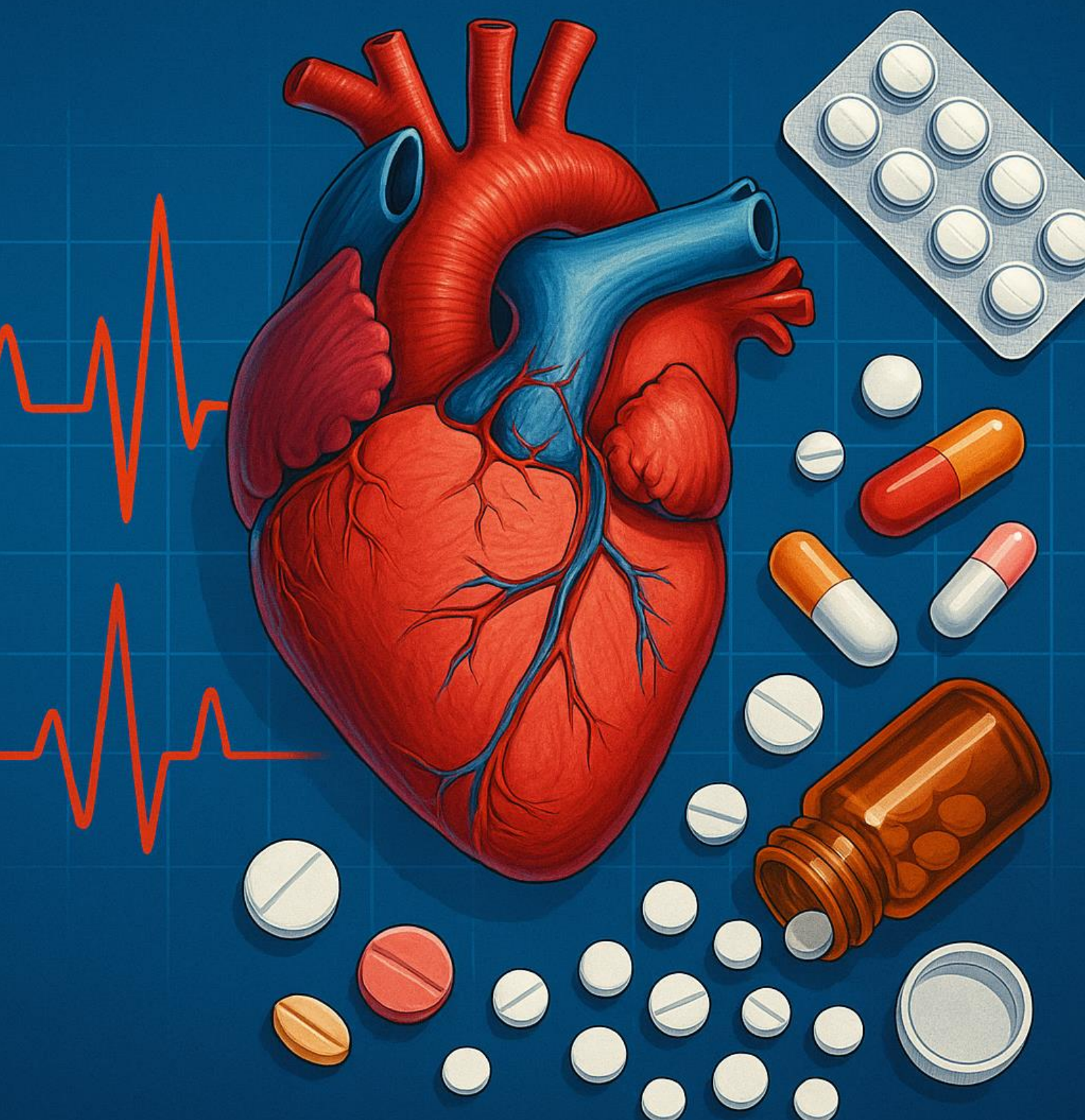


U. MAXAMATOVA

YURAK QON-TOMIR TIZIMIGA TA'SIR ETUVCHI VOSITALAR



**O‘ZBEKISTON RESPUBLIKASI SOG‘LIQNI
SAQLASH VAZIRLIGI
FARG‘ONA JAMOAT SALOMATLIGI TIBBIYOT
INSTITUTI**

**«TASDIQLAYMAN»
O‘zbekiston Respublikasi
Sog‘liqni Saqlash
vazirligi huzurida tashkil etilgan
Ilmiy texnik kengash raisi
_____SH. K. ATAJanov
«____» _____ 2025 y.**

MAXAMATOVA UMIDA RAHMONJONOVNA

**YURAK QON-TOMIR TIZIMIGA
TA’SIR ETUVCHI VOSITALAR**

(Monografiya)

Maxamatova Umida Rahmonjonovna

Yurak qon-tomir tizimiga ta'sir etuvchi vositalar.

Monografiya, Farg'ona: 2025 yil. 122 sahifa.

Mazkur monografiya yurak faoliyati va qon tomir tonusini farmakologik boshqarishning nazariy hamda amaliy asoslarini yoritadi. Unda inotrop, xronotrop, dromotrop va batmotrop ta'sir mexanizmlari, ularning molekulyar va fiziologik o'zaro bog'liqligi chuqur tahlil qilingan. Qon tomir tonusini regulyatsiya qiluvchi vositalar — vazodilatatorlar, vazokonstriktorlar, nitratlar hamda periferik qon aylanishini yaxshilovchi preparatlarning farmakodinamik xususiyatlari ilmiy asosda bayon etilgan. Shuningdek, renin–angiotenzin–aldosteron tizimi (RAAS), beta-adrenoblokatorlar, neyro-gumoral regulyatsiya mexanizmlari va ularning yurak yetishmovchiligi, gipertenziya hamda ishemik kasalliklarni davolashdagi o'rni keng yoritilgan. Monografiyada zamonaviy kardiologik farmakoterapiyada qo'llaniladigan dori guruhlarining samaradorligi, xavfsizlik mezonlari va klinik natijalari tizimli tarzda tahlil qilingan. Ushbu asar farmatsevtika, tibbiyot va klinik farmakologiya sohasida faoliyat yuritayotgan mutaxassislar, ilmiy tadqiqotchilar hamda talabalarga yurak qon-tomir tizimini farmakologik boshqarish bo'yicha nazariy bilim va amaliy yo'nalish beruvchi muhim manba sifatida xizmat qiladi.

Taqrizchilar:

Mamasaidov J. T

Central Asian Medical University xalqaro tibbiyot universiteti tibbiyot fanlari doktori, professor.

Xoliqova O.Y.

Farg'ona jamoat salomatligi tibbiyot instituti "Xalq tabobati va farmakologiya" kafedrası mudiri, PhD.

№	MUNDARIJA:	
1	I BOB. KIRISH.	6
1.1	Yurak-qon tomir tizimi kasalliklarining dolzarbligi va ularni farmakologik boshqarish zarurati	8
1.2	Yurak faoliyatiga ta'sir etuvchi dorilar farmakologiyasining rivojlanish tarixi.	12
1.3	Yurak va qon tomir tizimiga ta'sir qiluvchi vositalarning tasnifi va umumiy farmakodinamik tamoyillar	17
2	II BOB. YURAK FAOLIYATIGA TA'SIR ETUVCHI VOSITALAR	22
2.1	Kardioaktiv glikozidlar va ularning farmakodinamikasi	25
2.1.1	Digitalis va uning hosilalari (Digoksin, Digitoksin)	35
2.1.2	Kardioaktiv glikozidlarning toksikligi, farmakokinetik xususiyatlari va antidotlar	46
2.2	Yurak glikozidlariga o'xshash ta'sirga ega no-glikozid dorilar	58
2.3	Inotrop, xronotrop, dromotrop va batmotrop ta'sir mexanizmlarining farmakologik asoslari	69
3	III BOB. QON TOMIR TONUSINI BOSHQARUVCHI VOSITALAR	77
3.1	Qon tomir kengaytiruvchi vositalar (vazodilatatorlar)	77
3.2	Qon tomir toraytiruvchi vositalar (vazokonstriktorlar)	83
3.3	Periferik qon aylanishini yaxshilovchi vositalar	86
3.4	Nitratlar va ularning organik hosilalari (Nitroglitserin, Izosorbid dinitrat, Mononitratlar)	89
4	IV BOB. ANTIGIPERTENZIV VOSITALAR	92
4.1	Arterial gipertenziya patogenezining farmakologik asoslari	93
4.2	Yurak qon tomir tizimini regulyatsiya qiluvchi neyro-gumoral mexanizmlar	95

4.2.1	Renin-angiotenzin-aldosteron tizimi va unga ta'sir etuvchi dorilar (ACE ingibitorlari, ARB'lar)	109
4.3	Beta-adrenoblokatorlar va ularning yurak-qon tomir tizimidagi o'rni	103
4.4	Yurak qon tomir tizimiga ta'sir etuvchi yangi avlod dorilari.	106
	Umumiy xulosalar va natijalar.	112
	Qisqartmalar izohi	115
	Foydalanilgan adabiyotlar ro'yxati	118

I BOB. KIRISH.

Inson organizmining normal hayotiy faoliyati uchun yurak qon-tomir tizimi markaziy ahamiyatga ega bo'lib, u barcha to'qima va a'zolariga kislorod hamda oziq moddalarning uzluksiz yetkazilishini, metabolik mahsulotlarning esa o'z vaqtida chiqarilishini ta'minlaydi. Ushbu tizimning har qanday funksional yoki morfologik buzilishi butun organizm miqyosida murakkab patofiziologik jarayonlarni yuzaga keltiradi, hayot sifati va davomiyligiga jiddiy ta'sir ko'rsatadi. Bugungi kunda yurak qon-tomir kasalliklari global miqyosda o'lim va nogironlikning eng yetakchi sababi bo'lib qolmoqda, bu esa ushbu tizimga ta'sir etuvchi farmakologik vositalarni chuqur o'rganish, ularning ta'sir mexanizmlarini mukammal tahlil qilish va amaliyotda oqilona qo'llash zaruratini keskin oshirmoqda.

Yurak qon-tomir tizimining fiziologik boshqaruvi murakkab neyro-gumoral va metabolik mexanizmlar orqali amalga oshadi. Har qanday tashqi yoki ichki omil, masalan, stress, gipovolemiya, elektrolitlar disbalansi yoki gormonal o'zgarishlar bu tizimning faoliyatini o'zgartirishi mumkin. Shu sababli farmakologik aralashuv yurak faoliyatini barqarorlashtirish, qon bosimini me'yorlashtirish, to'qimalarning perfuziyasini yaxshilash hamda yurak mushagining energiya sarfini optimallashtirishga qaratilgan bo'lishi lozim. Zamonaviy kardiologiyada qo'llaniladigan vositalar nafaqat simptomatik, balki patogenetik yondashuv asosida ishlab chiqilgan bo'lib, ular yurakning inotrop, xronotrop, dromotrop va batmotrop xususiyatlariga, shuningdek tomir tonusi va qon aylanish tizimining umumiy rezistentligiga ta'sir ko'rsatadi.

Yurak qon-tomir tizimiga ta'sir etuvchi dorilarni o'rganish farmakologiyaning eng mas'uliyatli va ilmiy asoslangan yo'nalishlaridan biridir. Chunki bu dorilar inson organizmining hayotiy ko'rsatkichlariga bevosita ta'sir ko'rsatadi, ularning nojo'ya ta'sirlari esa ko'pincha og'ir klinik oqibatlariga olib kelishi mumkin. Shu sababli yurak faoliyatini kuchaytiruvchi inotrop vositalar, yurak ritmini me'yorlashtiruvchi antiaritmik preparatlar, qon tomir tonusini regulyatsiya qiluvchi vazodilatatorlar va vazokonstriktorlar, arterial bosimni pasaytiruvchi antigipertenziv dorilar hamda

neyro-gumoral mexanizmlarga ta'sir etuvchi farmakologik agentlarning har biri chuqur molekulyar va fiziologik asosda o'rganilishi zarur.

Zamonaviy kardiologik farmakoterapiya evolyutsiyasi davomida yurak qon-tomir tizimi faoliyatining har bir bo'g'iniga mo'ljallangan dori sinflari shakllandi. Masalan, β -adrenoblokatorlar simpatoadrenal tizimning ortiqcha faolligini tormozlaydi, ACE-ingibitorlar va angiotenzin retseptor blokatorlari renin-angiotenzin-aldosteron tizimini modulyatsiya qiladi, kaltsiy kanal blokatorlari tomir silliq mushaklarining qisqaruvchanligini pasaytiradi, diuretiklar esa hajmga bog'liq komponentni boshqaradi. Ushbu kompleks yondashuv yurak va tomir tizimining funksional muvozanatini saqlashda, gipertenziya, yurak yetishmovchiligi va ishemik kasalliklarning profilaktikasida muhim klinik natijalar beradi.

Mazkur monografiya aynan yurak qon-tomir tizimiga ta'sir etuvchi dorivor vositalarning farmakologik asoslarini, ularning ta'sir mexanizmlarini, klinik qo'llanish doirasini, samaradorlik mezonlarini va nojo'ya ta'sirlarini tizimli tarzda yoritishga bag'ishlangan. Unda yurak faoliyatini boshqaruvchi neyro-gumoral tizimlarning o'zaro aloqasi, farmakologik aralashuvlarning molekulyar darajadagi ta'sir zanjirlari, tomir tonusini regulyatsiya qiluvchi mexanizmlar hamda antigipertenziv terapiyaning ilmiy asoslari keng yoritilgan. Shu orqali ushbu monografiya tibbiyot oliy o'quv yurtlari talabalari, shifokorlar, farmatsevtlar, ilmiy izlanuvchilar hamda klinik farmakologiya sohasida faoliyat yuritayotgan mutaxassislar uchun nazariy va amaliy qo'llanma vazifasini bajaradi.

1.1. Yurak-qon tomir tizimi kasalliklarining dolzarbligi va ularni farmakologik boshqarish zarurati

Yurak-qon tomir tizimi kasalliklari zamonaviy tibbiyotning eng dolzarb global muammolaridan biri bo'lib, insoniyat salomatligi, mehnatga layoqatlilik darajasi va umr davomiyligiga bevosita ta'sir etuvchi asosiy omil hisoblanadi. Jahon sog'liqni saqlash tashkiloti ma'lumotlariga ko'ra, yurak-qon tomir tizimi kasalliklari dunyo bo'yicha o'lim holatlarining taxminan uchdan bir qismini tashkil etadi. Shu bilan birga, yurak ishemik kasalligi, miokard infarkti, yurak yetishmovchiligi va arterial gipertenziya kabi patologiyalar ko'pchilik rivojlangan mamlakatlarda ham, rivojlanayotgan mintaqalarda ham yetakchi epidemiologik xavf sifatida qayd etilmoqda. O'zbekiston Respublikasida ham so'nggi yillarda yurak-qon tomir kasalliklari nafaqat keksa yoshdagilarda, balki o'rta yoshli va hatto yoshlarda ham keng tarqalayotgani kuzatilmoqda. Ushbu tendensiya hayot tarzi, oziqlanish xususiyatlari, gipodinamiya, stress, metabolik sindrom, chekish va spirtli ichimliklar iste'moli bilan bog'liq omillar natijasidir.

Yurak-qon tomir tizimining fiziologik barqarorligi yurak mushak to'qimalari, qon tomir devorlarining tonusi, qon hajmi, qon bosimi va qonning reologik xususiyatlari o'rtasidagi muvozanat bilan belgilanadi. Ushbu tizimning normal ishlashi uchun markaziy va periferik mexanizmlar uyg'unligi zarur bo'lib, ular orasida vegetativ nerv tizimi, endokrin signallar, buyrak orqali suyuqlik va elektrolitlar balansining boshqaruvi, shuningdek, renin-angiotenzin-aldosteron tizimi muhim ahamiyatga ega. Har qanday darajadagi funksional buzilishlar yurakning mexanik faoliyatini, qon aylanish dinamikasini va to'qimalarga kislorod yetkazilishini izdan chiqaradi. Masalan, yurak yetishmovchiligi holatida miokard qisqaruvchanligi pasayadi, natijada qon aylanish hajmi kamayadi, bu esa to'qimalarda gipoksiya va metabolik buzilishlarga olib keladi.

Farmakologik boshqaruvning dolzarbligi aynan mana shu murakkab patofiziologik o'zgarishlarning oldini olish, ularni barqarorlashtirish yoki to'liq bartaraf etish imkoniyatlari bilan belgilanadi. Farmakoterapiya yurak-qon tomir tizimi kasalliklarini

davolashning asosiy usuli sifatida yurakning kontraktil faoliyatini oshirish, qon tomir tonusini normallashtirish, qon bosimini fiziologik me'yorga keltirish, qon reologiyasini yaxshilash va yurak mushaklarini kislorod bilan ta'minlash darajasini optimallashtirishga qaratilgan. Zamonaviy dori vositalari orasida kardioaktiv glikozidlar, beta-adrenoblokatorlar, kalsiy kanali blokatorlari, angiotenzin konvertlovchi ferment (ACE) ingibitorlari, diuretiklar va antitrombotsitar preparatlar alohida o'rin tutadi. Ularning farmakodinamikasi va farmakokinetikasi yurak-qon tomir tizimining turli bo'g'inlariga yo'naltirilgan mexanizmlar orqali amalga oshiriladi.

So'nggi yillarda farmakologiya fani yurak-qon tomir tizimini molekulyar darajada boshqarish imkonini beruvchi yangi dori sinflarini yaratishga muvaffaq bo'ldi. Masalan, angiotenzin retseptor-neprilizin ingibitorlari (ARNI), natriuretik peptidlar, SGLT2 ingibitorlari, NO-donorlari va yangi avlod antioksidant komplekslar yurak to'qimalarida mitoxondrial energiya ishlab chiqarishni tiklash, oksidlovchi stressni kamaytirish va hujayra apoptozini cheklash orqali terapevtik samaradorlikni oshirmoqda. Bu yondashuvlar klassik simptomatik davolashdan farqli o'laroq, yurak mushaklari va qon tomir endoteliyasini molekulyar regeneratsiya yo'li bilan tiklashga qaratilgan.

Yurak-qon tomir kasalliklarini farmakologik boshqarishda muhim jihatlardan biri — dori vositalarining selektivligi va xavfsizligi. Chunki yurak dorilarining aksariyati tor terapevtik diapazonga ega bo'lib, ularning dozasi yoki farmakokinetik parametrlaridagi kichik o'zgarish ham og'ir nojo'ya ta'sirlarni chaqirishi mumkin. Shu sababli, har bir farmakologik aralashuv individual fiziologik holat, yosh, jins, birga kechuvchi kasalliklar va boshqa farmakodinamik omillarni hisobga olgan holda tanlanadi. Ayniqsa, yurak glikozidlari, beta-adrenoblokatorlar va diuretiklar bilan kompleks terapiya o'tkazishda dori o'zaro ta'sirlarini tahlil qilish muhim ahamiyat kasb etadi.

Zamonaviy klinik farmakologiya yurak-qon tomir tizimi kasalliklarini boshqarishda integratsion yondashuvni talab etadi. Bunda farmakologik, parhez-

terapevtik, reabilitatsion va psixologik komponentlar o‘zaro uyg‘unlashtirilgan holda qo‘llanilishi zarur. Ayniqsa, farmakoterapiyani qo‘llashda diagnostika usullari — elektrokardiografiya, ekokardiografiya, laborator-biokimyoviy tahlillar orqali nazorat qilish samaradorlikni oshiradi va noxush oqibatlarining oldini olish imkonini beradi. Shu bois, yurak-qon tomir tizimi kasalliklarini farmakologik boshqarish faqat simptomatik davolash bilan cheklanmay, balki etiologik va patogenetik omillarga ham ta’sir etuvchi kompleks ilmiy yondashuvni talab qiladi.

Natijada, yurak-qon tomir tizimi kasalliklarining yuqori tarqalishi, o‘lim va nogironlik ko‘rsatkichlari, ularning iqtisodiy va ijtimoiy oqibatlari farmakologik boshqaruvni strategik darajadagi tibbiy muammo sifatida ko‘rsatadi. Shu sababli, zamonaviy tibbiyotda ushbu yo‘nalishda olib borilayotgan ilmiy tadqiqotlar yurak fiziologiyasi, biokimyosi, molekulyar farmakologiyasi va klinik amaliyot o‘rtasidagi integratsiyani kuchaytirishga qaratilgan. Farmakoterapiya tizimli yondashuv bilan uyg‘unlashgandagina yurak-qon tomir kasalliklarini erta aniqlash, ularni samarali boshqarish va inson umrini uzaytirish bo‘yicha sezilarli natijalarga erishish mumkin.

Yurak faoliyatiga ta’sir etuvchi dorilar farmakologiyasi insoniyat tarixidagi eng muhim tibbiy yutuqlardan biridir. Yurak kasalliklarini davolashga qaratilgan dori vositalari yaratilishi uzoq tarixiy jarayon bo‘lib, bu yo‘nalish farmakologiya fanining alohida tarmog‘iga aylangan. Dastlabki davrlarda yurak faoliyatini yaxshilovchi vositalar o‘simlik manbalaridan olinib, tajriba asosida qo‘llanilgan. Masalan, qadimgi Misr, Yunoniston va Hindiston tabobatlarida yurak faoliyatini kuchaytiruvchi, qon aylanishini yaxshilovchi o‘simliklar — *Digitalis purpurea* (binafsha naparstnik), *Strophanthus*, *Convallaria majalis* (lolaqizg‘aldoq) kabi o‘simliklar keng ishlatilgan. Ibn Sino o‘zining “Al-Qonun fi-t-tibb” asarida yurak faoliyatini mustahkamlovchi va ruhiy holatni barqarorlashtiruvchi ko‘plab tabiiy preparatlar haqida yozgan bo‘lib, ularning orasida *za’faron*, *anbar*, *muskat yong‘og‘i*, *qalampir*, *lavanda*, *ro‘zmarin* va *kardamon* yurak faoliyatini qo‘zg‘atuvchi vositalar sifatida tavsiya etilgan.

XIX asrga kelib, farmakologiya fanining shakllanishi bilan yurak dorilari ilmiy asosda ishlab chiqila boshlandi. 1785-yilda ingliz shifokori Uilyam Vitering yurak

yetishmovchiligini davolashda *Digitalis* o'simligi damlamasining samarali ekanligini isbotladi. Shu bilan birga, yurak glikozidlari farmakologiyasining poydevori qo'yildi. Keyingi yillarda yurak glikozidlarining asosiy faol komponentlari — digitoksin, digoksin, strofantin va korglikon ajratib olindi. Bu moddalar yurak mushaklarining qisqaruvchanligini kuchaytirib, yurak yetishmovchiligini bartaraf etishda asosiy vosita sifatida tibbiyot amaliyotiga keng joriy qilindi. XX asr boshlarida farmakologiya fani yurak faoliyatiga ta'sir etuvchi dorilarni bir necha guruhlariga ajrata boshladi: kardioaktiv glikozidlar, antiaritmik vositalar, gipotonik va gipertonik dorilar, koronar kengaytiruvchi vositalar, beta-adrenoblokatorlar va kaltsiy kanali blokatorlari.

Farmakologik taraqqiyot jarayonida yurak faoliyatiga ta'sir etuvchi vositalar kimyoviy sintez asosida yaratilgan sun'iy preparatlar bilan boyidi. Masalan, 1930-yillarda birinchi bo'lib nitroglitserin preparati yurak ishemik kasalligida qo'llanila boshlandi. 1940–1950-yillarda *propranolol*, *atenolol*, *metoprolol* kabi beta-adrenoblokatorlar sintez qilinib, yurak ritmini sekinlashtirish, qon bosimini pasaytirish va yurakning kislorodga bo'lgan talabini kamaytirish orqali yurak faoliyatini fiziologik muvozanatga keltirish imkonini berdi. Shu davrda kaltsiy kanali blokatorlari — *verapamil*, *nifedipin*, *amlodipin* kabi preparatlar ham yurak mushaklarining relaksatsiyasini ta'minlashda keng qo'llanila boshlandi.

XX asrning ikkinchi yarmi yurak farmakologiyasining oltin davri bo'lib, ilmiy-texnik taraqqiyot, biokimyo va molekulyar biologiya yutuqlari tufayli yurak faoliyatining har bir bosqichiga ta'sir etuvchi dori vositalari yaratilgan. Shu davrda yurak ishemiyasi, aritmiyalar, yurak yetishmovchiligi, arterial gipertoniya va ateroskleroz kabi kasalliklarning molekulyar mexanizmlari o'rganildi. Yurak dorilari ta'sir mexanizmlarini chuqur tushunish natijasida farmakodinamik va farmakokinetik xususiyatlari yaxshilangan, yon ta'siri kamaytirilgan yangi avlod preparatlar yaratildi. Ayniqsa, *angiotenzin-konvertlovchi ferment (AKF) ingibitorlari* — *kaptopril*, *enalapril*, *lizinopril* yurak yetishmovchiligi va gipertoniya kasalligida eng samarali

preparatlarga aylandi. Keyinchalik bu sinfga *angiotenzin II retseptor blokerlari* — *losartan, valsartan* va *telmisartan* qo‘shildi.

XXI asrda yurak dorilari farmakologiyasi yangi bosqichga ko‘tarildi. Endi dori vositalarini ishlab chiqishda genomika, proteomika va farmakogenetika yutuqlari asosida individual yondashuvlar joriy qilinmoqda. Yurak kasalliklarini davolashda *ivabradin, ranolazin, sakubitril/valsartan, empagliflozin* kabi innovatsion vositalar paydo bo‘ldi. Ular nafaqat yurak mushaklariga, balki metabolik jarayonlarga ham ta’sir ko‘rsatib, yurakning energiya almashinuvini yaxshilaydi. Shu bilan birga, yurak dorilarining nanoformulalari, biosensorli tizimlar va sun’iy intellekt yordamida nazorat qilinadigan “aqlli dorilar” konsepsiyasi shakllanmoqda.

Bugungi kunda yurak faoliyatiga ta’sir etuvchi dorilar farmakologiyasi farmatsevtika sanoatining eng rivojlangan yo‘nalishlaridan biri hisoblanadi. Yurak-qon tomir kasalliklarining global o‘shish sur‘atlari ushbu sohada doimiy ilmiy izlanishlarni talab etadi. Shuning uchun ham yurak faoliyatiga ta’sir etuvchi dorilar farmakologiyasi — bu nafaqat tarixiy meros, balki zamonaviy tibbiyotning kelajagini belgilab beruvchi fan sifatida o‘z dolzarbligini saqlab qolmoqda.

1.2. Yurak faoliyatiga ta’sir etuvchi dorilar farmakologiyasining rivojlanish tarixi.

Yurak faoliyatiga ta’sir etuvchi dorilar tarixi insoniyat tibbiy bilimlarining eng qadimiy yo‘nalishlaridan biri hisoblanadi. Yurak mushaklarining kasalliklari qadimgi sivilizatsiyalar davridayoq aniqlanib, ularni yengillashtirish uchun o‘simlik, hayvon va mineral kelib chiqishli moddalar qo‘llanilgan. Qadimgi Misr, Hindiston, Xitoy va Yunoniston tibbiy manbalarida yurak faoliyatini kuchaytiruvchi yoki tinchlantiruvchi vositalar to‘g‘risidagi ma’lumotlar uchraydi. Masalan, Xitoy tibbiyotida “Shennun Ben Cao” asarida yurak urishini barqarorlashtiruvchi va qon aylanishini yaxshilovchi o‘simliklarning tavsifi keltirilgan bo‘lsa, hind tabobatida “Ayurveda” manbalarida arjuna daraxti po‘stlog‘i yurak faoliyatini mustahkamlovchi vosita sifatida tilga olinadi. Qadimgi yunon tabibi Gippokrat esa yurak faoliyatini boshqarish uchun

tinchlantiruvchi moddalar va hayvonlardan olingan ekstraktlardan foydalanishni tavsiya etgan.

Yurak dorilarining ilmiy asosda o'rganilishi o'rta asrda arab tabiblari, xususan, Abu Ali ibn Sino tomonidan yangi bosqichga ko'tarilgan. Uning "Al-Qonun fi-t-tibb" asarida yurak kasalliklari, puls xususiyatlari, qon aylanishining fiziologik mexanizmlari va yurakka foydali o'simliklar haqida batafsil ma'lumot berilgan. Ibn Sino yurak faoliyatini qo'zg'atuvchi va uni mustahkamlovchi tabiiy vositalarni "mufarrihat" deb atagan hamda ularning farmakodinamik xususiyatlarini tavsiflagan. U yurak dorilari faqat simptomatik ta'sir ko'rsatmasligi, balki hayotiy quvvatni oshiruvchi va ruhiy holatni barqarorlashtiruvchi xususiyatga ega bo'lishi zarurligini ta'kidlagan. Bu fikr farmakologik yondashuvning falsafiy asosiga aylandi.

Yurak faoliyatiga bevosita ta'sir etuvchi sintetik dorilar yaratilishining boshlanishi XVIII–XIX asrlarga to'g'ri keladi. Shu davrda yurak glikozidlarining fiziologik ta'siri aniqlangan. 1785 yilda ingliz shifokori Uilyam Vizering "Digitalis purpurea" (binafsha foxglove) o'simligidan olingan moddaning yurak yetishmovchiligi va shishlarda diuretik hamda kardiotonik ta'sir ko'rsatishini ilmiy jihatdan asoslab bergan. Bu kashfiyot farmakologiyada yangi davrni boshlab berdi va digitalis preparatlari, xususan, digoksin, digitoksin va tsefalin kabi glikozidlarning ishlab chiqilishiga turtki bo'ldi. Ularning yurak qisqaruvchanligini oshiruvchi inotrop ta'siri va yurak ritmini tartibga soluvchi xususiyatlari klinik amaliyotda keng qo'llanila boshlandi.

XIX asrning ikkinchi yarmidan boshlab yurak faoliyatini tartibga soluvchi moddalar farmakodinamikasi chuqur o'rganila boshladi. Yurak mushaklarida nerv impulslari o'tishini boshqaruvchi ion almashinuvi jarayonlari, ayniqsa, natriy, kaliy va kaltsiy ionlarining roli aniqlanib, ularning yurak ritmiga bevosita ta'siri isbotlandi. Shu asosda antiaritmik vositalar sinfi shakllandi. Keyinchalik, XX asr boshlarida adrenergik reseptorlar va ularni bloklovchi moddalar kashf qilinishi bilan yurak faoliyatini boshqarishning yangi farmakologik mexanizmlari yaratildi. 1948 yilda keyinchalik "beta-adrenoblokatorlar" deb atalgan vositalar sinfi ishlab chiqildi. Ular

yurak urishini kamaytirish, kislorod sarfini kamaytirish va qon bosimini me'yorga keltirish imkonini berdi.

XX asrning ikkinchi yarmida yurak faoliyatiga ta'sir etuvchi dorilar farmakologiyasi yanada tizimli tus oldi. Elektrofiziologik tadqiqotlar yordamida yurak mushak tolalarida harakat potentsiali shakllanishi, depolyarizatsiya va repolyarizatsiya jarayonlarining biokimyoviy asoslari o'rganildi. Shu davrda kaltsiy kanali blokatorlari, angiotenzin konvertlovchi ferment (ACE) ingibitorlari, diuretiklar, nitratsimon moddalar, antioksidant va antitrombotsitar vositalar kashf qilinib, yurak-qon tomir kasalliklarini kompleks farmakologik boshqarish imkoniyati paydo bo'ldi. Ularning qo'llanilishi yurak ishemik kasalligi, gipertenziya, yurak yetishmovchiligi, aritmiya va boshqa kasalliklarning patogenetik zanjirini izchil to'xtatishga imkon berdi.

Hozirgi kunda yurak faoliyatiga ta'sir etuvchi dorilar rivojlanish tarixida yangi bosqich — molekulyar farmakologiya va biotexnologik preparatlar davri boshlangan. Yurak mushaklarining ion kanallari, retseptorlar, fermentlar va signal uzatish yo'llarini aniq nishonga oluvchi vositalar ishlab chiqilmoqda. Bular qatoriga SGLT2 ingibitorlari, ARNI kompleksi (angiotenzin retseptor-neprilizin ingibitorlari), endotelin reseptor blokatorlari, NO-donorlari va genetik modifikatsiyalangan kardioprotektorlar kiradi. Shu bilan birga, yurak faoliyatini tiklashda farmakoterapiyani hujayra muhandisligi va regenerativ tibbiyot bilan uyg'unlashtirishga qaratilgan tadqiqotlar olib borilmoqda. Bu esa farmakologiya tarixining navbatdagi bosqichini — yurak faoliyatini molekulyar va hujayra darajasida tiklash davrini boshlab bermoqda.

Zamonaviy kardiologik farmakologiya bosqichlari va ilmiy qarashlarning shakllanishi.

XXI asrda yurak faoliyatiga ta'sir etuvchi dorilar farmakologiyasi ilgari kuzatilmagan ilmiy chuqurlikka ega bo'ldi. Farmakologik tadqiqotlar endi faqat yurak mushaklarining mexanik qisqaruvchanligi yoki yurak urish chastotasini o'zgartirish bilan cheklanmay, balki hujayra ichidagi biokimyoviy va genetik darajadagi

jarayonlarni ham o'rganishga yo'naltirilgan. Zamonaviy kardiologik farmakologiyaning asosiy paradigmasi — bu yurak faoliyatini faqat simptomatik tarzda emas, balki patogenetik asosda, ya'ni kasallikning ildiz sabablari darajasida boshqarishdir. Shu maqsadda, yurakning energetik almashinuvini, mitoxondrial faoliyatni, ion transportini va oksidlovchi stress mexanizmlarini qayta tiklovchi preparatlar ishlab chiqilmoqda.

Yangi avlod yurak dorilari evolyutsiyasida molekulyar nishonli dori vositalari muhim o'rin tutadi. Masalan, renin-angiotenzin-aldosteron tizimi (RAAS) komponentlariga bevosita ta'sir etuvchi dorilar yurak yetishmovchiligi va gipertenziya terapiyasining asosi bo'lib qolmoqda. ACE ingibitorlari yurak mushaklari gipertrofiyasining oldini olish, endotelial disfunktsiyani kamaytirish va yurak chiqishini barqarorlashtirishda o'z o'rnini topdi. Keyinchalik, angiotenzin II retseptor blokatorlari (ARB'lar) ACE ingibitorlariga nisbatan kamroq nojo'ya ta'sirga ega bo'lgan alternativ vosita sifatida kiritildi. Shu bilan birga, ARNI (angiotenzin retseptor–neprilizin ingibitorlari) sinfi yurak yetishmovchiligi patogenezini chuqurroq darajada boshqaruvchi yangi bosqichni boshlab berdi.

Yurak faoliyatiga ta'sir etuvchi dorilarning rivojlanish tarixida antioksidant va metabolik yo'nalishdagi vositalar ham muhim o'rin egalladi. Mitoxondrial disfunktsiyani bartaraf etish, yurak mushaklarida adenosin trifosfat (ATP) sintezini barqarorlashtirish va ishemik stressni kamaytirish maqsadida trimetazidin, meldonium, neoton va boshqa metabolik regulyatorlar ishlab chiqildi. Ularning ta'siri yurak hujayralarida aerob metabolizmni saqlash, sut kislotasi to'planishini kamaytirish va energetik zaxiralarni oshirishga qaratilgan. Bu yondashuv yurak faoliyatini faqat mexanik jihatdan emas, balki biokimyoviy asosda qo'llab-quvvatlash imkonini berdi.

Yurak aritmiyalariga qarshi farmakoterapiya ham alohida rivoj yo'lini bosib o'tdi. Klassifikatsiya jihatidan natriy, kaliy va kaltsiy kanallariga ta'sir qiluvchi vositalar (I–IV sinf antiaritmiklar) yaratildi. Ularning asosida yurak mushaklarida elektr impulslarining tarqalish tezligi va repolyarizatsiya jarayonini fiziologik me'yorga

keltirish yotadi. Zamonaviy elektrofiziologik tadqiqotlar natijasida har bir ion kanalining molekulyar tuzilishi va selektiv bog‘lanish mexanizmi o‘rganilib, har bir sinf preparatlari uchun aniq farmakodinamik yo‘nalish belgilandi. Bu yutuq yurak ritmini aniq, boshqariluvchi darajada tartibga solish imkonini berdi.

Farmakologiya fani endi faqat kimyoviy sintezga tayanib qolmay, balki biotexnologik yo‘nalishda ham faol rivojlanmoqda. Yurak faoliyatiga ta’sir etuvchi yangi preparatlar qatoriga gen terapiyasi asosida yaratilgan oqsillar, peptidlar, rekombinant fermentlar va antitelalar kiradi. Masalan, natriuretik peptidlarning rekombinant analoglari yurak yetishmovchiligi bilan kechuvchi bemorlarda natriy diurezini kuchaytirish va qon bosimini pasaytirishda muvaffaqiyat bilan qo‘llanilmoqda. Bundan tashqari, mikroRNK (miRNA) va signal kaskadlarini modulyatsiya qiluvchi preparatlar yurak hujayralarining regeneratsiyasini faollashtirish imkonini bermoqda.

Zamonaviy yurak farmakologiyasining yana bir muhim yo‘nalishi – bu dori vositalarining xavfsizlik darajasini oshirishdir. Farmakovigilans tizimlari yordamida preparatlarning yurak ritmiga, qon bosimiga, elektrolit muvozanatiga ta’siri monitoring qilinadi. Shuningdek, farmakogenetika asosida har bir bemorning genetik xususiyatlariga mos individual terapiya modeli shakllanmoqda. Bu yondashuv “shaxsga yo‘naltirilgan farmakoterapiya” (personalized pharmacotherapy) deb ataladi va yurak kasalliklarini davolashda eng istiqbolli yo‘nalishlardan biri sifatida e’tirof etilgan. Yurak faoliyatiga ta’sir etuvchi dorilar farmakologiyasining taraqqiyoti tarixiy jarayonda bir necha bosqichlarni bosib o‘tgan: tabiiy o‘simlik moddalari davridan tortib, sintetik birikmalar, keyin esa molekulyar va biotexnologik preparatlar davrigacha. Bu jarayon davomida farmakologiya fani nafaqat yurak kasalliklarini davolash, balki ularning chuqur patogenetik mexanizmlarini ochib berish imkonini berdi. Bugungi kunda yurak farmakologiyasi fundamental biokimyo, fiziologiya, genomika va biotexnologiya fanlari bilan uzviy bog‘langan holda inson salomatligini saqlashning eng ilg‘or tarmog‘iga aylandi.

1.3. Yurak va qon tomir tizimiga ta'sir qiluvchi vositalarning tasnifi va umumiy farmakodinamik tamoyillar.

Yurak va qon tomir tizimiga ta'sir qiluvchi dori vositalari farmakologiyaning eng keng va murakkab bo'limlaridan biridir. Ularning xilma-xilligi yurak va tomir tizimining fiziologik faoliyati bilan bog'liq bo'lgan ko'plab jarayonlarni – yurakning qisqaruvchanligi, ritmikligi, o'tkazuvchanligi, tomir tonusi, qon bosimi, periferik qarshilik, qon aylanish hajmi hamda qon reologik xususiyatlarini – tartibga solish zarurati bilan izohlanadi. Yurak-qon tomir tizimi bir necha o'zaro bog'liq bo'g'inlardan tashkil topgani uchun, unga farmakologik ta'sir ko'rsatish ham turli darajalarda, ya'ni markaziy, periferik va hujayra darajasida amalga oshiriladi. Shu sababli, bu yo'nalishdagi preparatlar tasnifi ularning ta'sir joyi, farmakodinamik xususiyatlari, klinik qo'llanish sohasi va patogenetik maqsadlariga ko'ra shakllantiriladi.

Farmakologiyada yurak va qon tomir tizimiga ta'sir qiluvchi vositalar odatda uch asosiy guruhga bo'linadi. Birinchi guruhga yurak faoliyatiga bevosita ta'sir etuvchi preparatlar kiradi. Bular yurak mushaklarining qisqaruvchanligini (inotrop ta'sir), yurak urish chastotasini (xronotrop ta'sir), yurakning elektr impulslarni o'tkazish tezligini (dromotrop ta'sir) va qo'zg'aluvchanlik darajasini (batmotrop ta'sir) o'zgartiruvchi dorilardir. Bu guruhga kardioaktiv glikozidlar, no-glikozid inotrop vositalar, beta-adrenomimetiklar, fosfodiesteraza ingibitorlari va kalsiy sezgirlashtiruvchi moddalar kiradi. Ularning asosiy maqsadi – yurak yetishmovchiligida miokard qisqaruvchanligini oshirish, yurak chiqishini yaxshilash va periferik qon aylanishni normallashtirishdir.

Ikkinchi guruhga qon tomir tonusini boshqaruvchi vositalar kiradi. Bu guruh preparatlari asosan qon bosimi va periferik qarshilikni tartibga solish, qon tomirlarning kengayishi yoki torayishini boshqarish orqali yurak yuklamasini me'yorga keltiradi. Ushbu dorilar orasida vazodilatatorlar (nitratlari, kalsiy kanali blokatorlari, alfa-adrenoblokatorlar) hamda vazokonstriktorlar (noradrenalin, fenilefrin, dopamin) alohida o'rin tutadi. Ularning farmakodinamikasi tomir silliq

mushak hujayralaridagi kaltsiy ionlarining konsentratsiyasi, adenozin monofosfat (cAMP) darajasi yoki endotelial azot oksidi (NO) ishlab chiqarilishi bilan chambarchas bog‘liq. Vazodilatatsiya qon bosimini pasaytirish, yurakning kislorodga bo‘lgan ehtiyojini kamaytirish va miokard perfuziyasini yaxshilashga xizmat qiladi.

Uchinchi guruh – qonning reologik xususiyatlari va ivish tizimiga ta’sir etuvchi preparatlar hisoblanadi. Bu dori vositalari tromboz, embologiya va yurak ishemik kasalliklarining oldini olishda muhim ahamiyatga ega. Ular antikoagulyantlar (geparin, varfarin, past molekulyar og‘irlikdagi geparinlar), antitrombotsitar vositalar (aspirin, klopidoqrel) va fibrinolitik moddalar (streptokinaza, alteplaza) guruhlarini o‘z ichiga oladi. Bu preparatlar qon aylanish tizimining eng muhim fiziologik jarayoni – gemostaz mexanizmini maqsadli boshqarish orqali yurak va miya infarktlarini oldini olish imkonini beradi.

Yurak va qon tomir tizimiga ta’sir qiluvchi vositalarning farmakodinamikasi asosan ularning molekulyar ta’sir mexanizmlari orqali amalga oshadi. Masalan, yurak glikozidlarida natriy-kaliy-adenozin trifosfataza (Na^+/K^+ -ATFaza) fermentining bloklanishi natriy ionlari hujayra ichida to‘planishiga olib keladi. Natijada, natriy-kaltsiy almashinuvi orqali hujayra ichiga kaltsiy kirib, miokard kontraktil oqsillarining (aktin-miozin) o‘zaro ta’sirini kuchaytiradi. Bu esa yurak qisqarish kuchini orttiradi va yurak chiqishini oshiradi. Kalsiy kanali blokatorlarida esa, aksincha, kaltsiy ionlarining sarkoplazmatik membrana orqali o‘tishini to‘sib, yurak mushaklari qisqarishini susaytiradi, shu bilan yurakning kislorod sarfini kamaytiradi.

Umumiy farmakodinamik tamoyillarga ko‘ra, yurak-qon tomir tizimiga ta’sir etuvchi har bir dori vositasi yurakning mexanik, elektr va metabolik faoliyatini muvozanat holatida ushlab turishga qaratilgan. Preparatlarning ta’siri yurakning chiqish hajmini (CO), qon tomirlar qarshiligini (TPR), qon bosimini (BP) va yurak urish chastotasini (HR) o‘zgartirish orqali baholanadi. Bu o‘zgarishlar orasidagi o‘zaro bog‘liqlik klassik farmakodinamik tenglama bilan ifodalanadi:

$$BP = CO \times TPR$$

bu yerda yurak chiqishi (CO) yurak urish chastotasi va sistolik hajmga bog'liq, qon tomir qarshiligi (TPR) esa tomir devorlarining tonusiga bevosita ta'sir ko'rsatuvchi preparatlar orqali boshqariladi. Shuning uchun har qanday farmakologik aralashuv yurakning asosiy funksional ko'rsatkichlari – inotropiya, xronotropiya, dromotropiya va batmotropiyani hisobga olgan holda baholanishi zarur.

Shuningdek, yurak va tomir tizimiga ta'sir etuvchi vositalarning klinik qo'llanilishi ularning farmakokinetik xususiyatlari – so'rilish tezligi, biologik o'zlashtirilish darajasi, metabolism va chiqarilish mexanizmlariga ham bog'liq. Yurak preparatlari ko'pincha tor terapevtik diapazonga ega bo'lgani uchun ularni dozalashda individual yondashuv talab etiladi. Shu sababli, yurak dorilarining farmakodinamik tamoyillari faqat nazariy jihatdan emas, balki klinik amaliyotda ham qat'iy nazorat ostida qo'llanilishi kerak. Bu yondashuv bemor xavfsizligini ta'minlash, nojo'ya ta'sirlarni kamaytirish va maksimal terapevtik samaradorlikka erishishning asosiy kafolatidir.

Yurak va qon tomir tizimiga ta'sir etuvchi vositalarning farmakodinamik mexanizmlari va klinik ahamiyati.

Yurak va qon tomir tizimiga ta'sir etuvchi dorilarning farmakodinamikasi ko'p bosqichli va murakkab jarayon bo'lib, u yurak mushak hujayralarining elektrofiziologik, biokimyoviy hamda molekulyar darajadagi o'zgarishlariga asoslanadi. Ushbu vositalarning har biri ma'lum bir fiziologik jarayonga — yurak qisqaruvchanligiga, yurak urish chastotasiga, o'tkazuvchanlik tizimiga, qon tomirlar tonusiga yoki gemostaz tizimiga ta'sir etish orqali terapevtik natijani ta'minlaydi. Shuning uchun farmakodinamik mexanizmlarni chuqur tushunish har bir preparatning to'g'ri tanlanishi va samarali qo'llanishi uchun zaruriy ilmiy poydevor hisoblanadi.

Yurak faoliyatiga ta'sir etuvchi asosiy vositalardan biri bo'lgan kardioaktiv glikozidlarning ta'siri Na^+/K^+ -ATFaza fermentining ingibitsiyasi orqali amalga oshadi. Bu ferment yurak mushak hujayralarining membranasida joylashgan bo'lib, uning bloklanishi natijasida hujayra ichidagi natriy miqdori ortadi, natijada natriy-kaltsiy almashinuvi ($\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchanger) sekinlashadi. Shu tufayli hujayra ichida kaltsiy ionlari to'planadi, bu esa aktin va miozin oqsillari o'rtasidagi o'zaro ta'sirni

kuchaytirib, yurak qisqaruvchanligini (inotrop ta'sirni) oshiradi. Natijada yurak chiqishi (cardiac output) ortadi, periferik qon aylanish yaxshilanadi va venoz tiqilish kamayadi. Shu bilan birga, glikozidlarning yurak ritmiga ta'siri ham ahamiyatlidir: ular atrioventrikulyar tugun o'tkazuvchanligini susaytirib, yurak urish chastotasini pasaytiradi (salbiy xronotrop ta'sir). Bu xususiyatlar yurak yetishmovchiligi, paroksizmal taxiaritmiya va atrial fibrillyatsiya holatlarida farmakoterapiya uchun asos bo'ladi.

No-glyukozid yurak stimulyatorlari (masalan, dobutamin, dopamin, milrinon) esa boshqa mexanizm orqali ta'sir qiladi. β_1 -adrenoretseptorlarni rag'batlantirish orqali ular adenilatstsiklaza fermentini faollashtiradi, bu esa hujayra ichida siklik adenozin monofosfat (cAMP) darajasining oshishiga olib keladi. Natijada kaltsiy kanallari ochiladi, sarkoplazmatik retikulumdan kaltsiy ajraladi va yurak mushaklarining qisqaruv kuchi ortadi. Shu bilan birga, yurakning energetik ehtiyoji ham ortadi, shuning uchun bu vositalar faqat og'ir yurak yetishmovchiligida qisqa muddatli terapiya uchun qo'llaniladi. Ularning ortiqcha dozasi yurak aritmiyalariga sabab bo'lishi mumkin, bu esa farmakologik nazoratning muhimligini ko'rsatadi.

Qon tomir tonusini boshqaruvchi dorilarning farmakodinamik mexanizmlari asosan silliq mushak hujayralaridagi kaltsiy ionlari kontsentratsiyasiga bog'liq. Vazodilatatorlar (nitratlar, kaltsiy kanali blokatorlari, alfa-adrenoblokatorlar) sarkoplazmatik membrana orqali kaltsiyning kirishini kamaytiradi yoki endotelial hujayralarda azot oksidi (NO) ishlab chiqarilishini rag'batlantiradi. NO guanilatstsiklaza fermentini faollashtirib, siklik guanozin monofosfat (cGMP) darajasini oshiradi, natijada silliq mushaklar bo'shashadi va tomir kengayadi. Bu jarayon yurak yuklamasini kamaytiradi, miokardning kislorodga bo'lgan ehtiyojini pasaytiradi hamda yurak ishemik kasalliklarida simptomatik yengillik beradi. Nitratlar va kaltsiy kanali blokatorlari stenokardiya, gipertenziya va yurak yetishmovchiligida eng ko'p qo'llaniladigan vositalar hisoblanadi.

Qonning reologik va ivish xususiyatlariga ta'sir etuvchi dorilar farmakodinamikasi esa boshqa mexanizmlarga asoslanadi. Antikoagulyantlar gemostaz tizimining muhim

fermenti bo'lgan trombinning faolligini kamaytiradi yoki fibrin hosil bo'lishini to'xtatadi. Masalan, geparin antitrombin III bilan kompleks hosil qilib, trombin va X-faktor faolligini bloklaydi, shu bilan tromb hosil bo'lish jarayonini to'xtatadi. Varfarin esa jigar hujayralarida K vitaminiga bog'liq koagulyatsiya faktorlarining sintezini pasaytiradi. Antitrombotsitar vositalar (aspirin, klopidoqrel) esa trombotsitlarda agregatsiyani to'xtatadi, bu esa yurak infarkti va insult xavfini kamaytiradi. Shunday qilib, bu dorilar yurak-qon tomir tizimining eng xavfli asoratlari – tromboz va emboliyani oldini olishda hal qiluvchi ahamiyatga ega.

Farmakodinamik tamoyillarning klinik amaliyotdagi ahamiyati shundaki, yurak va tomir tizimiga ta'sir qiluvchi har bir preparat o'zining molekulyar nishoniga ega. Ushbu nishonlar ferment, ion kanali, retseptor yoki mediator bo'lishi mumkin. Har bir preparatning samaradorligi va xavfsizligi aynan shu nishonning selektivligi bilan belgilanadi. Masalan, β_1 -adrenoretseptor blokatorlari (atenolol, metoprolol) yurakdagi simpatik faollikni pasaytiradi, ammo bronxial reseptorlarga kamroq ta'sir etadi, bu esa ularni bronxial astma bilan og'riq bemorlarda nisbatan xavfsiz qiladi. Aksincha, neselektiv beta-blokatorlar (propranolol) yurak bilan bir qatorda nafas yo'llariga ham ta'sir etib, bronxospazm chaqirishi mumkin. Shu sababli, zamonaviy farmakologiyada dori tanlashda selektivlik tamoyili ustuvor hisoblanadi.

Zamonaviy yurak farmakoterapiyasi konsepsiyasida kombinatsiyalangan preparatlar va dori sintezining yangi avlodi ham alohida o'rin egallaydi. Masalan, angiotenzin retseptor–neprilizin ingibitorlari (ARNI) yurak yetishmovchiligida RAAS tizimini bostirish bilan birga natriuretik peptidlar metabolizmini sekinlashtiradi. Bu yurakning yuklamasini kamaytirish va qon bosimini me'yorda saqlashda kompleks natija beradi. Shuningdek, SGLT2 ingibitorlari dastlab diabet davolash uchun yaratilgan bo'lsa-da, keyinchalik yurak yetishmovchiligi patogenezi yurakni energiya tejovchi metabolizmga o'tkazishda samarali vosita ekanligi aniqlangan. Shu bilan farmakoterapiya faqat simptomatik emas, balki patogenetik yo'nalishda rivojlanmoqda.

Xulosa sifatida aytish mumkinki, yurak va qon tomir tizimiga ta'sir qiluvchi dorilarning farmakodinamik mexanizmlari turli darajalarda — molekulyar, hujayraviy, to'qima va tizimli bosqichlarda amalga oshadi. Har bir preparat yurakning mexanik faoliyatini, tomir tonusini yoki qonning ivish qobiliyatini muvofiqlashtirish orqali fiziologik barqarorlikni ta'minlaydi. Bunday ilmiy yondashuv natijasida zamonaviy farmakoterapiya yurak kasalliklarini faqat davolash bilan cheklanmay, ularning patogenetik mexanizmlarini chuqur darajada boshqarishga imkon yaratmoqda. Bu esa kardiologik farmakologiyani tibbiyotning eng ilg'or va istiqbolli yo'nalishlaridan biriga aylantirgan.

II BOB. YURAK FAOLIYATIGA TA'SIR ETUVCHI VOSITALAR.

Yurak faoliyatiga ta'sir etuvchi vositalar farmakologiyaning alohida sohasi bo'lib, ular yurakning mexanik, elektr va metabolik faoliyatini tartibga solishga qaratilgan. Yurak mushaklarining qisqaruvchanligi, yurak urish chastotasi, ritm va o'tkazuvchanlik xususiyatlari inson hayoti uchun muhim fiziologik jarayonlar hisoblanadi. Ushbu jarayonlarning buzilishi natijasida yurak yetishmovchiligi, aritmiya, ishemiya, kardioskleroz kabi og'ir klinik holatlar rivojlanadi. Shuning uchun yurak faoliyatiga ta'sir etuvchi dorilar nafaqat simptomatik, balki patogenetik jihatdan ham yurak kasalliklarini boshqarishda markaziy o'rin egallaydi. Ular yurakning kontraktil faoliyatini oshirish, yurak chiqishini barqarorlashtirish, qon aylanish tizimini yaxshilash hamda yurak mushaklarini kislorod yetishmovchiligidan himoyalash uchun qo'llaniladi.

Yurak faoliyatiga ta'sir etuvchi dorilar farmakologik xususiyatlariga ko'ra turli mexanizmlar orqali ta'sir qiladi. Ba'zilar yurak mushaklarining qisqarish kuchini bevosita oshirsa, boshqalari yurak ritmini tartibga solish, kislorod sarfini kamaytirish yoki yurakning elektr o'tkazuvchanligini me'yorga keltirish orqali ijobiy natija beradi. Farmakodinamik nuqtai nazardan bunday vositalar yurakning to'rtta asosiy

funksional xususiyatiga ta'sir etadi: inotrop (qisqaruv kuchiga), xronotrop (urish chastotasiga), dromotrop (impuls o'tkazuvchanligiga) va batmotrop (qo'zg'aluvchanlik darajasiga). Ushbu parametrlarning o'zgarishi yurak chiqish hajmiga (cardiac output) va umumiy qon aylanish dinamikasiga bevosita ta'sir ko'rsatadi.

Yurak faoliyatiga bevosita ta'sir etuvchi dori vositalarining eng muhim guruhini kardioaktiv glikozidlar tashkil etadi. Bu moddalar o'simlik kelib chiqishli bo'lib, tarixan Digitalis purpurea, Strophanthus gratus, Convallaria majalis kabi o'simliklardan olingan. Ularning farmakodinamikasi Na^+/K^+ -ATFaza fermentini bloklash mexanizmiga asoslanadi, bu natriy ionlarining hujayra ichida to'planishiga va natriy-kaltsiy almashinuvining sekinlashishiga olib keladi. Natijada hujayra ichida kaltsiy ionlari miqdori ortib, miofibrillalardagi aktin va miozin o'rtasidagi o'zaro ta'sir kuchayadi. Bu jarayon yurak mushaklarining qisqaruvchanligini oshiradi, yurak chiqishini yaxshilaydi va yurakning energetik samaradorligini oshiradi. Shu bilan birga, kardioaktiv glikozidlar yurak ritmini sekinlashtirib, yurakning diastolik to'lish vaqtini uzaytiradi, bu esa qonning yurak qorinchalariga to'liq kelib tushishiga imkon yaratadi.

Kardioaktiv glikozidlarning eng keng qo'llaniladigan vakillari digoksin, digitoksin, strofantin va korglikon hisoblanadi. Ularning farqi farmakokinetik jihatdan – so'rilish, to'planish va chiqarilish tezligida. Digoksin o'rtacha ta'sir davomiyligiga ega, asosan buyrak orqali chiqariladi va yurak yetishmovchiligida eng ko'p qo'llanadi. Digitoksin esa uzoq ta'sirli bo'lib, jigar orqali metabolizmga uchraydi va surunkali yurak yetishmovchiligi bo'lgan bemorlarda foydali hisoblanadi. Shu bilan birga, bu preparatlarning tor terapevtik diapazoni mavjud bo'lib, dozani oshirib yuborish yurak aritmiyalariga, ko'ngil aynishi, ko'rish buzilishlari va markaziy nerv tizimi reaksiyalariga olib kelishi mumkin. Shu sababli, yurak glikozidlarining qo'llanilishi doimiy klinik nazoratni talab etadi.

Yurak faoliyatini kuchaytiruvchi yana bir guruh dorilar – bu no-glyukozid inotrop vositalardir. Ular orasida beta-adrenomimetiklar (dopamin, dobutamin),

fosfodiesteraza ingibitorlari (milrinon, amrinon) va kaltsiy sezgirlashtiruvchi preparatlar (levosimendan) mavjud. Ushbu dori vositalar yurak mushaklarida adenilatstsiklaza fermentini faollashtirish yoki cAMP darajasini oshirish orqali sarkoplazmatik retikulumdan kaltsiy ajralishini kuchaytiradi. Natijada yurak qisqaruvchanligi oshadi, yurak chiqishi ortadi va qon aylanish barqarorlashadi. Biroq, bu dorilarning uzoq muddatli qo'llanilishi yurak mushaklarida kislorod sarfining oshishiga va aritmiyalarga sabab bo'lishi mumkin. Shu bois, ularning klinik qo'llanilishi asosan o'tkir yurak yetishmovchiligi, kardiogen shok yoki reanimatsion holatlarda cheklangan muddatda amalga oshiriladi.

Farmakologik amaliyotda yurak faoliyatiga ta'sir etuvchi dorilar nafaqat yurak mushaklari darajasida, balki markaziy nerv tizimi va neyro-gumoral mexanizmlar orqali ham o'z ta'sirini namoyon qiladi. Masalan, simpatoadrenal tizim faolligini pasaytiruvchi beta-adrenoblokatorlar yurak urish chastotasini kamaytiradi, yurakning kislorodga bo'lgan ehtiyojini kamaytiradi va yurak ritmini barqarorlashtiradi. Bu dorilar yurak ishemik kasalligi, stenokardiya, gipertenziya va yurak yetishmovchiligida muhim ahamiyat kasb etadi. Shuningdek, yurak faoliyatini energiya bilan ta'minlashni yaxshilovchi metabolik preparatlar (trimetazidin, meldonium) yurak hujayralarining kislorod yetishmovchiligiga bardoshlilikini oshiradi, mitoxondrial metabolizmni optimallashtiradi va yurak to'qimalarining hayotiyiligini saqlab qoladi.

Zamonaviy yurak farmakoterapiyasi faqat simptomatik davolash bilan cheklanmay, balki yurak kasalliklarining molekulyar mexanizmlariga yo'naltirilgan. Masalan, yurak yetishmovchiligi patogenezi ishemik jarayonlar, oksidlovchi stress, mitoxondrial disfunktsiya va kardiomyositlar apoptozi asosiy o'rin tutadi. Shu sababli, yangi avlod yurak dorilari (angiotenzin retseptor–neprilizin ingibitorlari, SGLT2 ingibitorlari, endotelin reseptor blokatorlari) yurak mushaklarini strukturaviy darajada himoyalash va ularning qayta tiklanishiga yordam berish maqsadida ishlab chiqilgan. Bunday yondashuv farmakologiyani molekulyar darajada rivojlantirishning eng muhim bosqichlaridan biridir.

Yurak faoliyatiga ta'sir etuvchi vositalarning klinik ahamiyati nafaqat yurak kasalliklarini davolashda, balki ularning oldini olishda ham muhimdir. Profilaktik maqsadda yurak ritmini barqarorlashtiruvchi, antioksidant, lipid kamaytiruvchi va antitrombotsitar dorilar kombinatsiyasi yurak-qon tomir kasalliklari xavfini sezilarli kamaytiradi. Shuningdek, yurak faoliyatini farmakologik boshqarish doimo individual yondashuvni talab qiladi. Bemorning yoshi, yurakning funksional zaxirasi, birga kechuvchi kasalliklar va farmakokinetik farqlar dozalash rejimini aniqlashda asosiy omillar sifatida hisobga olinadi. Shu sababli, yurak dorilarining samaradorligi har doim klinik, laborator va instrumental nazorat bilan baholanadi.

Xulosa qilib aytganda, yurak faoliyatiga ta'sir etuvchi vositalar farmakologiyasi tibbiyotning fundamental va klinik fanlari o'rtasida ko'prik vazifasini bajaradi. Ular yurakning fiziologik faoliyatini tiklash, yurak yetishmovchiligini korreksiya qilish, aritmiyalarni bartaraf etish va yurak mushaklarini himoya qilishda beqiyos ahamiyat kasb etadi. Zamonaviy yondashuvlar yurak dorilarining farmakodinamik mexanizmlarini yanada chuqur o'rganish, ularni molekulyar nishonlarga yo'naltirish va individual terapiya tamoyillarini takomillashtirish orqali yurak kasalliklari bilan bog'liq o'lim va nogironlik ko'rsatkichlarini kamaytirishga xizmat qilmoqda. Shunday qilib, yurak faoliyatiga ta'sir etuvchi vositalar zamonaviy farmakologiyaning eng muhim va istiqbolli yo'nalishlaridan biri sifatida tibbiyot amaliyotida o'z o'rnini mustahkam egallab kelmoqda.

2.1. Kardioaktiv glikozidlar va ularning farmakodinamikasi.

Kardioaktiv glikozidlar yurak mushak to'qimasining qisqaruvchanligini maqsadli kuchaytiruvchi, shu bilan birga yurakning elektr o'tkazuv tizimi va vegetativ boshqaruviga ta'sir ko'rsatuvchi dori moddalar sinfidir. Ular tarixan o'simlik manbalaridan ajratib olingan bo'lib, eng muhimlari Digitalis turkumiga mansub o'simliklar (masalan, Digitalis purpurea va Digitalis lanata) hamda Strophanthus va Convallaria manbalaridan kelib chiqadi; klinik amaliyotda asosan digoksin va digitoksin preparatlari keng qo'llanadi. Kimyoviy tuzilishi jihatidan

kardioaktiv glikozidlar steroid yadrosi, lakton halqasi va bir yoki bir necha qand fragmentidan tashkil topgan bo'lib, glikon va aglikon qismlarining kombinatsiyasi farmakokinetik va farmakodinamik xususiyatlarni belgilaydi. Aglikon yadroning steroid tabiatli bo'lishi membrana bilan o'zaro aloqani kuchaytirs, lakton halqasi ferment bilan bog'lanish selektivligini ta'minlaydi, qand zanjiri esa eruvchanlik, to'qimalarga taqsimlanish va reseptor atrofidagi mikroo'rta muhitga moslashuvchanlikni shakllantiradi. Shu tuzilaviy xususiyatlar yig'indisi ularning yurak mushak hujayralarida aniq molekulyar nishonni nishonlashiga va tor terapevtik diapazon bilan ajralib turishiga olib keladi.

Kardioaktiv glikozidlarning asosiy farmakodinamik ta'siri kardiomyosit membranasida joylashgan natriy-kaliy-adenozin trifosfataza fermenti faoliyatini selektiv va qaytar bloklash orqali yuzaga chiqadi. Na^+/K^+ -ATFazaning ingibitsiyasi hujayra ichida natriy ionlari kontsentratsiyasining ortishiga sabab bo'ladi, natijada natriy-kaltsiy almashinuvi tashuvchisi faoliyati pasayadi va hujayra ichiga kaltsiy ionlari kirib kelishi hamda sarkoplazmatik retikulumda kaltsiyning saqlanishi kuchayadi. Kaltsiyning sarkoplazmadagi mavjudligi sistola davrida aktin-miozin kompleksining samaraliroq o'zaro ta'sirini ta'minlaydi, bu esa yurak mushaklari qisqaruv kuchining ortishiga olib keladi. Shu tarzda hosil bo'ladigan ijobiy inotrop ta'sir yurak chiqishini oshiradi, periferik to'qimalarga qon oqimini yaxshilaydi, buyrak perfuziyasini ko'paytiradi va ikkilamchi tarzda natriy hamda suvning chiqarilishini rag'batlantiradi. Mazkur hemodinamik o'zgarishlar nafaqat klinik simptomlarning yengillashishiga, balki venoz tiqilish, shish va nafas yetishmovchiligi belgilari kamayishiga ham xizmat qiladi.

Kardioaktiv glikozidlarning yurak ritmi va o'tkazuvchanlik tizimiga ta'siri bir necha o'zaro bog'liq mexanizmlar orqali namoyon bo'ladi. Vegetativ boshqaruv darajasida ular n. vagus tonusini kuchaytiradi, atrioventrikulyar tugunda depolyarizatsiya tezligini sekinlashtiradi, diastolik fazani uzaytiradi va atrioventrikulyar o'tkazuvchanlikni pasaytiradi. Buning natijasi sifatida yurak urish chastotasi pasayadi, ya'ni salbiy xronotrop ta'sir rivojlanadi; shu bilan birga atrioventrikulyar

tugun orqali impulsar o'tish tezligi kamayadi, bu salbiy dromotrop ta'sir bilan ifodalanadi. Ushbu ta'sirlar atrial fibrillyatsiya yoki atrial flutter kabi supraventrikulyar taxiaritmiyalar fonida qorinchalarning tez urishini nazorat qilishda klinik foyda beradi. Shu bilan birga, ijobiy inotrop ta'sir va vegetativ balansning vagal tomonga siljishi baroreseptor reflekslarining sezgirligini yaxshilab, simpatik tizimning kompensator ortiqcha faolligini cheklaydi; bu yurakning kislorod sarfi va energetik samaradorligiga ijobiy ta'sir ko'rsatadi.

Elektrofiziologik darajada kardioaktiv glikozidlar kardiomyositlarda harakat potentsialining ayrim fazalarini o'zgartirishi mumkin. Na^+/K^+ -ATFaza ingibitsiyasi va kaltsiyning hujayra ichida ortishi natijasida repolyarizatsiya jarayonlari qayta sozlanadi, natijada atrioventrikulyar tugun darajasida o'tkazuvchanlik sekinlashadi, Purkinje tolalari va qorinchalarda esa qo'zg'aluvchanlik chegarasi o'zgarishi kuzatiladi. Klinik amaliyotda bu elektrokardiografik ko'rsatkichlar bilan uyg'un ko'rinadi: PR oralig'ining uzayishi atrioventrikulyar o'tkazuvchanlikning sekinlashganini ko'rsatishi mumkin, ST segmentida xos konkav pastga siljish (depressiya) esa glikozid ta'sirini aks ettiradi. Shu bilan birga, farmakodinamik ta'sir kuchaysa yoki nojo'ya omillar bilan biriksa, ertasiy depolyarizatsiyalar paydo bo'lishi, ektopik o'choqlar faollashuvi va turli darajadagi aritmiyalar rivojlanishi ehtimoli ortadi; bu holat preparatning tor terapevtik oynasiga xos xususiyat bo'lib, dozalash va monitoringa qat'iy rioya etishni talab qiladi.

Kardioaktiv glikozidlarning hemodinamik ta'siri yurak chiqishini barqaror oshirishdan tashqari, old yuklama va keyingi yuklama komponentlariga ham bevosita va bilvosita ta'sir ko'rsatadi. Yurak chiqishining ortishi buyrak oqimini yaxshilaydi, natriy va suvning chiqarilishini kuchaytiradi, bu esa venoz qaytishni kamaytirib, old yuklamani pasaytiradi. Arterial tomirlar darajasida periferik qarshilikning ikkilamchi kamayishi yurakning sistolik ishini yengillashtirib, keyingi yuklamani qisqartiradi. Natijada chap qorinchaning devor kuchlanishi pasayadi, miokardning kislorodga ehtiyoji nisbatan kamayadi va koronar perfuziya yaxshilanadi. Shu bilan birga, barqaror klinik yaxshi holat uchun farmakodinamik ta'sirlar doimiy ravishda

fiziologik chegaralarda saqlanishi lozim; bu esa dozani ehtiyotkorlik bilan titrlash, elektrolit muvozanatini nazorat qilish va dori-dori o'zaro ta'sirlarini hisobga olish bilan ta'minlanadi.

Kardioaktiv glikozidlarning farmakodinamikasiga tashqi fiziologik va biokimyoviy omillar sezilarli ta'sir ko'rsatadi. Xususan, kaliyning past darajasi Na^+/K^+ -ATFazaga glikozidlarning bog'lanishini kuchaytiradi va nojo'ya elektrofiziologik oqibatlar xavfini oshiradi; aksincha, kaliyning yuqori darajasi glikozidlarning fermentga bog'lanishini raqobatli ravishda kamaytiradi. Magniy yetishmovchiligi aritmogenezga moyillikni kuchaytirishi, kaltsiyning yuqori darajasi esa sistolik kaltsiy ortishini haddan ziyod kuchaytirib aritmiyalar ehtimolini oshirishi mumkin. Shu sababli, klinik amaliyotda kaliyning, magniyning va kaltsiyning serumlardagi darajasini muntazam nazorat qilish glikozid terapiyasining xavfsizligi uchun muhim shart hisoblanadi. Bundan tashqari, buyrak faoliyatining pasayishi, keksalik, past tana massasi yoki metabolik o'zgarishlar preparatning to'qimalarda to'planishiga olib kelishi mumkin, bu esa farmakodinamik ta'sirning haddan tashqari kuchayishi va nojo'ya reaksiyalar paydo bo'lish ehtimolini oshiradi.

Kardioaktiv glikozidlardan kutiladigan klinik foyda ko'p jihatdan to'g'ri tanlangan indikatsiya, sinchkov dozalash va uzluksiz monitoringga bog'liq. Yurak yetishmovchiligi bo'lgan bemorlarda ijobiy inotrop ta'sir nafas qisilishi, tez charchash va periferik shishlar kabi simptomlarni yengillashtirishga xizmat qiladi, ayniqsa atrial fibrillyatsiya bilan birga kechayotgan holatlarda atrioventrikulyar o'tkazuvchanlikning sekinlashuvi qorinchalar tez urishini nazorat qilishda muhim rol o'ynaydi. Biroq farmakodinamik afzalliklar doimo xavfsizlik mezonlari bilan muvozanatlashtirilishi kerak: tor terapeutik diapazon, vegetativ va elektrofiziologik tizimlarga kuchli ta'sir, elektrolitlar bilan nozik o'zaro bog'liqlik sharoitida dori strategiyasini shaxsga yo'naltirilgan tarzda olib borish talab etiladi. Ushbu yondashuv yurak chiqishini oshirish, simptomlarni yengillashtirish, shifoxonaga yotishlar sonini kamaytirish va bemorning funksional holatini yaxshilashga qaratilgan barqaror natijani ta'minlaydi.

Kardioaktiv glikozidlarning klinik amaliyotda samarali va xavfsiz qo'llanishi ularning farmakodinamik xususiyatlarini chuqur tushunish bilan bir qatorda, dori-dori o'zaro ta'sirlarini ham hisobga olishni talab etadi. Ayrim dori vositalari hujayra membranalaridagi tashuvchi tizimlarga, jigar va buyrakdagi chiqarilish yo'llariga yoki elektrolit muvozanatiga ta'sir qilib, glikozidlarning to'qimalarda kontsentratsiyasini oshirishi yoki kamaytirishi mumkin; bu esa farmakodinamik ta'sirning ortishi yoki zaiflashishi, shuningdek aritmogen xavfning o'zgarishiga olib keladi. Shu sababli kardioaktiv glikozidlar bilan davolash ko'pincha individual farmakoterapevtik reja, muntazam klinik va laborator nazorat, EKG monitoringi hamda bemorni o'qitish komponentlarini o'z ichiga olgan kompleks boshqaruvni talab etadi. Bunday tizimli yondashuv farmakodinamik kuchli ta'sirga ega bo'lgan bu sinf preparatlarining foydasini maksimal darajada namoyon etib, xavfini minimal darajaga tushirishga yordam beradi.

Kardioaktiv glikozidlarning elektrofiziologik va vegetativ ta'sirlarining klinik interpretatsiyasi.

Kardioaktiv glikozidlar yurak mushaklarining elektr faolligiga va vegetativ boshqaruv tizimlariga ko'rsatadigan ta'siri farmakologik mexanizmlarning eng murakkab, ammo eng muhim sohalaridan biridir. Ularning elektrofiziologik ta'siri yurak mushak hujayralarining membrana potentsiali, depolyarizatsiya va repolyarizatsiya jarayonlarini o'zgartirish orqali amalga oshadi. Na^+/K^+ -ATFaza fermentining bloklanishi natijasida hujayra ichidagi ionlar balansining o'zgarishi yurakning elektr o'tkazuvchanligiga sezilarli ta'sir ko'rsatadi. Bu o'zgarishlar natijada yurak ritmi, yurak urish chastotasi va impuls o'tkazuv tizimining faoliyatida yangi muvozanat holatini shakllantiradi. Shuning uchun kardioaktiv glikozidlarning elektrofiziologik ta'siri ularning klinik qo'llanilishida ham, toksikologik nazoratida ham markaziy ahamiyatga ega.

Glikozidlar yurak mushaklarining harakat potentsialini shakllantiruvchi ion oqimlariga bevosita ta'sir etadi. Na^+/K^+ -ATFaza fermentining inhibatsiyasi natriy ionlarining hujayra ichida to'planishiga, kaliy ionlarining esa hujayradan chiqib

ketishiga sabab bo'ladi. Bu jarayon hujayra membranasining dam olish potentsialini o'zgartirib, depolyarizatsiyani biroz osonlashtiradi. Shu bilan birga, natriy-kaltsiy almashinuvi pasaygani sababli hujayra ichidagi kaltsiy miqdori ortadi. Kaltsiy ortiqchasi harakat potentsiali davomiyligini cho'zadi, bu esa repolyarizatsiyani sekinlashtiradi. Natijada yurak mushaklarida elektr impulslarining o'tish vaqti uzayadi, bu o'z navbatida atrioventrikulyar tugun orqali o'tish tezligining pasayishiga olib keladi. Klinika nuqtai nazaridan bu ta'sir yurak ritmini sekinlashtirish, diastolik fazani uzaytirish va yurakning energiya sarfini kamaytirish orqali yurak yetishmovchiligi va supraventrikulyar taxiaritmiyalarni korreksiya qilishda foydali natija beradi.

Yurakdagi elektrofiziologik ta'sirlarni batafsil tahlil qilganda, kardioaktiv glikozidlar bir vaqtning o'zida yurakning turli strukturalarida turlicha ta'sir namoyon etishini ko'rish mumkin. Sinus tuguni darajasida ularning ta'siri ko'pincha parasimpatik tizim faolligining ortishi bilan belgilanadi, bu yurak urish chastotasini pasaytiradi. Atrioventrikulyar tugun darajasida depolyarizatsiya tezligi sekinlashadi va refrakter davr uzayadi. Natijada atrioventrikulyar o'tkazuvchanlik sekinlashib, qorinchalar ritmi barqarorlashadi. Purkinje tolalari va qorinchalar mushaklarida esa, aksincha, kaltsiy miqdorining ortishi natijasida qo'zg'aluvchanlik darajasi oshadi. Bu ikki tomonlama ta'sir klinik jihatdan shunday talqin etiladiki, past dozalarda glikozidlar yurak ritmini barqarorlashtiradi, ammo yuqori dozalarda yoki ion disbalansi sharoitida aritmiyalarni qo'zg'atishi mumkin.

Kardioaktiv glikozidlarning vegetativ boshqaruv tizimiga ta'siri ularning yurak faoliyatini markaziy nerv tizimi orqali ham muvofiqlashtira olishini ko'rsatadi. Ular n. vagus tonusini oshiradi, baroreseptor reflekslarni kuchaytiradi va simpatik tizimning ortiqcha faolligini kamaytiradi. Vagal faollikning kuchayishi yurak urish chastotasining pasayishiga olib keladi, bu yurakning diastolik to'lish vaqtini uzaytiradi va yurak chiqishini yaxshilaydi. Baroreseptor reflekslarining kuchayishi esa qon bosimini me'yorda ushlab turishga, yurakning kislorodga bo'lgan ehtiyojini kamaytirishga xizmat qiladi. Shu bilan birga, simpatik tizimning susayishi qon

tomirlar torayishini kamaytirib, periferik qon aylanishni yaxshilaydi. Natijada yurak yuklamasi kamayadi, yurak mushaklarining ish samaradorligi ortadi va yurak yetishmovchiligi simptomlari yengillashadi.

Klinik interpretatsiya nuqtai nazaridan, glikozidlarning elektrofiziologik va vegetativ ta'sirlari bir-birini to'ldiruvchi tarzda yurak faoliyatini barqarorlashtirishga xizmat qiladi. Yurak yetishmovchiligi bo'lgan bemorlarda bu dorilar yurakning qisqaruv kuchini oshiradi, yurak urishini sekinlashtiradi, yurak chiqishini normallashtiradi va venoz tiqilishni kamaytiradi. Atrial fibrillyatsiya bilan kechuvchi holatlarda esa atrioventrikulyar tugundagi o'tkazuvchanlikning pasayishi qorinchalarning tez urishini nazorat qilish imkonini beradi. Shuningdek, yurakning vegetativ boshqaruv tizimidagi muvozanatni tiklash, ya'ni simpatik va parasimpatik faoliyat orasidagi uyg'unlikni ta'minlash, yurakning kislorod sarfini kamaytirib, ishemik jarayonlarni yengillashtiradi. Bu farmakodinamik ta'sirlar natijasida yurakning mexanik, elektr va metabolik faoliyati o'zaro muvozanat holatiga keladi.

Elektrokardiografik (EKG) o'zgarishlar kardioaktiv glikozidlarning elektrofiziologik ta'sirini amalda baholash uchun muhim diagnostik mezon hisoblanadi. EKGda PR oralig'ining uzayishi, ST segmentining pastga siljishi (ko'pincha konkav shaklda), T tishchasining tekislanishi yoki inversiyasi va QT oralig'ining qisqarishi glikozid ta'sirining tipik belgilaridir. Bunday o'zgarishlar odatda dori terapevtik darajada bo'lgan holatda kuzatiladi va klinik jihatdan xavfli emas. Ammo doza oshib ketganda yoki elektrolit muvozanati buzilganda, kech depolyarizatsiyalar, ektopik impulslar, ventrikulyar ekstrasistoliyalar, bigeminiya yoki hatto ventrikulyar taxikardiylar rivojlanishi mumkin. Shuning uchun klinik amaliyotda EKG monitoring yurak glikozidlari bilan davolashda muhim nazorat vositasi hisoblanadi.

Yurak glikozidlarining elektrofiziologik ta'siri o'z tabiatiga ko'ra doimiy dinamik muvozanatda bo'ladi. Dori vositasining dozalari, plazmadagi konsentratsiyasi, bemorning elektrolit darajalari, buyrak funksiyasi va yurakning umumiy holati o'zgarishi bilan farmakodinamik natijalar ham farq qiladi. Shu sababli har bir bemor uchun individual yondashuv, bosqichma-bosqich doza tanlash va muntazam EKG

kuzatuvi talab etiladi. Ayniqsa keksalarda, surunkali yurak yetishmovchiligi yoki buyrak faoliyati pasaygan bemorlarda yurak glikozidlarining elektrofiziologik ta'siri sezilarli darajada ortadi, bu esa terapevtik nazoratni yanada muhim qiladi. Shuningdek, yurak ritmini boshqaruvchi boshqa dorilar (beta-blokatorlar, kalsiy kanali blokatorlari, antiaritmik vositalar) bilan kombinatsiyada ehtiyotkorlik zarur, chunki ularning sinergik yoki antagonistik ta'siri yurak ritmini sezilarli o'zgartirishi mumkin. Kardioaktiv glikozidlarning elektrofiziologik va vegetativ ta'sirlarining klinik interpretatsiyasi ularning terapevtik qiymatini to'liq anglash imkonini beradi. Bu dorilar yurakning elektr o'tkazuv tizimini muvofiqlashtirib, ritmik qisqarishlarni barqarorlashtiradi, vegetativ boshqaruv tizimining balansini tiklaydi va yurak chiqishini yaxshilaydi. Biroq ularning tor terapevtik diapazoni, elektrolitlar bilan nozik muvozanati va individual sezuvchanlik omillari tufayli klinik qo'llanishda doimiy nazorat, ehtiyotkorlik va chuqur fiziologik tushuncha talab etiladi. Shu ilmiy tamoyillarni to'g'ri amalga oshirish kardioaktiv glikozidlarni yurak farmakoterapiyasida samarali va xavfsiz qo'llash imkonini beradi.

Kardioaktiv glikozidlar bilan davolashda xavfsizlik, monitoring va dori-dori o'zaro ta'sirlari.

Kardioaktiv glikozidlar yurak mushaklari faoliyatini normallashtiruvchi va yurak chiqishini oshiruvchi kuchli farmakologik vositalar bo'lib, ularning terapevtik qiymati bilan bir qatorda xavfsizlik jihatida ham nihoyatda muhimdir. Bu dori vositalari tor terapevtik diapazonga ega: terapevtik kontsentratsiya bilan toksik kontsentratsiya oralig'i juda kichik bo'lib, hatto ozgina dozaviy ortish yurakning elektrofiziologik muvozanatini buzib, hayot uchun xavfli aritmiyalarni keltirib chiqarishi mumkin. Shu sababli kardioaktiv glikozidlar bilan davolash qat'iy klinik nazorat, laborator monitoring va individual dozalash tamoyillariga asoslanadi.

Kardioaktiv glikozidlarning xavfsizligini ta'minlashda birinchi navbatda farmakokinetik xususiyatlar e'tiborga olinadi. Digoksin asosan buyrak orqali chiqariladi, shuning uchun buyrak faoliyati pasaygan bemorlarda uning plazmadagi darajasi tezda oshib ketadi. Digotoksin esa jigar orqali metabolizmga uchraydi, ammo

to'qimalarda uzoq muddat saqlanib qoladi. Shu sababli bu dorilarni qo'llashda bemorning yoshi, tana massasi, buyrak va jigar faoliyati, elektrolitlar muvozanati, yurakning funksional holati va birga qo'llanilayotgan dori vositalari hisobga olinishi zarur. Aks holda, terapevtik darajadan ozgina oshish ham toksik reaksiyalarni chaqiradi.

Kardioaktiv glikozidlarning toksik ta'siri ko'pincha ularning farmakodinamik mexanizmlari bilan bevosita bog'liq. Na^+/K^+ -ATFaza fermentining haddan ortiq bloklanishi hujayra ichida natriy va kaltsiyning ortiqcha to'planishiga olib keladi, bu esa depolyarizatsiyaning qayta-qayta yuzaga kelishiga, ya'ni ertasiy depolyarizatsiyalarga sabab bo'ladi. Shu mexanizm asosida ventrikulyar ekstrasistoliyalar, bigeminiya, polimorfik ventrikulyar taxikardiya, hatto fibrillyatsiyalar yuzaga kelishi mumkin. Bundan tashqari, atrioventrikulyar o'tkazuvchanlikning keskin pasayishi yoki to'liq bloklanishi bradikardiya va yurak pauzalariga olib keladi. Bu holatlar o'z navbatida koronar perfuziya pasayishiga, gipoksiyaga va yurak chiqishining yanada kamayishiga sabab bo'ladi. Shu bois, kardioaktiv glikozidlar bilan davolash jarayonida yurak ritmini uzluksiz EKG monitoring orqali baholash zarur.

Toksiklik belgilarini erta aniqlash klinik amaliyotda hal qiluvchi ahamiyatga ega. Yurakdan tashqari simptomlarga ko'ngil aynishi, qusish, ishtaha yo'qolishi, ko'rish buzilishlari (xususan, sarg'ish-yashil ko'rish), bosh og'rishi va holsizlik kiradi. Bu belgilar odatda plazmada digoksin darajasi 2,0 ng/ml dan oshganda kuzatiladi. Shuning uchun davolash davrida plazmadagi digoksin miqdorini muntazam nazorat qilish zarur. Toksik holatlarda darhol dori qabulini to'xtatish, elektrolitlar darajasini tekshirish va zarur hollarda maxsus antidot — digoksinni bog'lovchi antikor fragmentlari (Digoxin-specific antibody fragments) qo'llaniladi. Shu bilan birga, kaliyni vena ichiga kiritish Na^+/K^+ -ATFaza bilan raqobat orqali glikozidlarning yurakdagi ta'sirini kamaytiradi va elektrofiziologik barqarorlikni tiklaydi.

Kardioaktiv glikozidlar bilan davolashda xavfsizlikka eng katta xavf tug'diruvchi omillardan biri — elektrolitlar muvozanati. Gipokaliemiya, gipomagnezemiya va

giperkaltsiemiya glikozidlarning toksik ta'sirini keskin oshiradi. Ayniqsa diuretiklar bilan birga qo'llanilganda kaliyning yo'qolishi toksiklik xavfini ko'paytiradi. Shu sababli bunday kombinatsiyada kaliyni tejovchi diuretiklardan foydalanish yoki qo'shimcha kaliy preparatlarini berish tavsiya etiladi. Yurak glikozidlari bilan davolanayotgan bemorlarda qondagi elektrolitlar darajasi, EKG ritmi va yurak urish chastotasi muntazam tekshirib borilishi zarur.

Dori-dori o'zaro ta'sirlari ham kardioaktiv glikozidlar bilan davolashda alohida e'tibor talab etadi. Ko'plab dorilar glikozidlarning plazmadagi konsentratsiyasini oshirishi yoki kamaytirishi, ularning to'qimalarda taqsimlanishiga va chiqarilishiga ta'sir etishi mumkin. Masalan, amiodaron, verapamil, kinidin, eritromitsin, spironolakton, triamteren, siklosporin kabi preparatlar digoksinning plazmadagi miqdorini oshiradi. Aksincha, antatsidlar, rifampitsin, kolestiramin, fenitoin kabi dorilar uning so'rilishini kamaytiradi. Beta-adrenoblokatorlar yoki kalsiy kanali blokatorlari bilan birgalikda qo'llanilganda bradikardiya va o'tkazuvchanlik bloklari xavfi ortadi. Shu sababli kardioaktiv glikozidlar ko'pincha kombinatsiyalangan terapiyada ehtiyotkorlik bilan, doza bosqichma-bosqich oshirilgan holda qo'llanadi.

Monitoring tizimi kardioaktiv glikozidlar bilan davolashda klinik xavfsizlikning poydevoridir. U yurak faoliyati, qon elektrolitlari, buyrak funksiyasi, plazmadagi dori kontsentratsiyasi va klinik simptomlar majmuasini uzluksiz nazorat qilishni o'z ichiga oladi. EKG monitoring yurak ritmidagi eng kichik o'zgarishlarni aniqlash imkonini beradi, laborator tahlillar esa toksik darajalarni erta bosqichda qayd etish imkonini yaratadi. Shu bilan birga, bemorni o'qitish ham muhim ahamiyatga ega: bemor dori qabul qilish rejimi, doza o'zgarishining mumkin bo'lmaganligi, simptomlar paydo bo'lganda zudlik bilan shifokorga murojaat qilish zarurligidan xabardor bo'lishi kerak.

Farmakologik amaliyotda xavfsizlikni oshirish maqsadida individual dozalash tamoyili keng qo'llaniladi. Dastlabki davolash davrida kichik dozalardan boshlab, yurak ritmi va plazmadagi kontsentratsiyani nazorat qilgan holda terapevtik darajaga erishiladi. Shundan so'ng dori ta'siri barqarorlashgach, doza ehtiyotkorlik bilan

saqlanadi. Bu tamoyil yurakning ortiqcha yuklanishiga yo‘l qo‘ymaydi, toksiklik xavfini kamaytiradi va uzoq muddatli davolashning samaradorligini oshiradi.

Xulosa qilib aytganda, kardioaktiv glikozidlar bilan davolashda xavfsizlik va monitoring mexanizmlarini to‘g‘ri tashkil etish ularning terapevtik qiymatini maksimal darajada namoyon etadi. Ularning kuchli inotrop ta’siri yurak faoliyatini tiklashda beqiyos bo‘lsa-da, tor terapevtik oraliq, elektrolitlarga yuqori sezuvchanlik va dori-dori o‘zaro ta’sirlari ularni yuqori darajadagi klinik mas’uliyat bilan qo‘llashni talab qiladi. Shaxsga yo‘naltirilgan terapiya, muntazam EKG va laborator monitoring, dori rejimiga qat’iy rioya qilish, shuningdek, bemorni doimiy ravishda ma’lumot bilan ta’minlash ushbu sinf preparatlarining xavfsiz va samarali qo‘llanishini ta’minlaydi. Shu tarzda yurak glikozidlari hozirgi zamon kardiologik farmakoterapiyasida o‘zining ahamiyatini saqlab, yurak yetishmovchiligi va aritmiyalarni kompleks davolashda muhim o‘rin tutadi.

2.1.1. Digitalis va uning hosilalari (Digoksin, Digitoksin).

Digitalis va uning hosilalari yurak farmakoterapiyasida eng qadimiy, sinovdan o‘tgan va hozirgacha o‘z klinik ahamiyatini yo‘qotmagan dori vositalaridir. Ular kardioaktiv glikozidlar sinfiga kirib, yurak mushaklarining qisqaruvchanligini oshirish, yurak chiqishini yaxshilash va yurak ritmini me’yorga keltirish xususiyatiga ega. Digitalis o‘simligi (Digitalis purpurea – binafsha foxglove) tarkibidagi faol moddalarning farmakologik xususiyatlari XVIII asr oxirida ingliz shifokori Uilyam Vizering tomonidan aniqlangan. U yurak yetishmovchiligi va shish bilan og‘rigan bemorlarni foxglove damlamasi bilan davolab, bemorlarning ahvoli yaxshilanganini kuzatgan. 1785-yilda Vizeringning ilmiy kuzatuvlari tibbiyot tarixida yurak glikozidlarining farmakologik kashfiyotiga asos bo‘ldi. Keyinchalik Digitalis lanata o‘simligidan olingan digoksin va digitoksin moddalarining farmakologik xususiyatlari chuqur o‘rganilib, klinik amaliyotga joriy etildi.

Digitalis preparatlari kimyoviy tuzilishiga ko‘ra steroid yadro, beqaror lakton halqasi va bir nechta qand komponentlaridan tashkil topgan. Steroid yadrosi yurak mushak

hujayralari membranasi bilan o‘zaro aloqani kuchaytiradi, lakton halqasi esa fermentlar bilan selektiv bog‘lanishni ta‘minlaydi. Qand zanjiri esa preparatning eruvchanligi, biologik o‘zlashtirilishi va farmakokinetik xususiyatlarini belgilaydi. Aynan shu tuzilaviy farqlar digoksin va digitoksinning klinik farqlarini keltirib chiqaradi. Digoksin suvda yaxshi eriydi, jigarda qisman metabolizmga uchraydi va asosan buyrak orqali chiqariladi. Digitoksin esa yog‘da yaxshi eriydi, jigar orqali to‘liq metabolizmga uchraydi, yarim parchalanish davri uzoq (taxminan 5–7 kun) bo‘lgani sababli to‘qimalarda to‘planishga moyil. Shu bois digoksin qisqa muddatli, digitoksin esa surunkali yurak yetishmovchiligida qo‘llash uchun tavsiya etiladi.

Digitalis preparatlarining farmakodinamikasi yurak mushak hujayralarida Na^+/K^+ -ATFaza fermentini selektiv bloklashga asoslanadi. Bu ferment kardiomyosit membranasi asosiy ion nasosi bo‘lib, natriy va kaliy ionlarining hujayra ichiga va tashqarisiga almashinuvini ta‘minlaydi. Glikozidlar fermentga bog‘langanda natriy ionlarining hujayra ichida to‘planishi sodir bo‘ladi, natriy-kaltsiy almashinuvi pasayadi, natijada hujayra ichidagi kaltsiy miqdori ortadi. Bu kaltsiy sarkoplazmatik retikulumda to‘planadi va yurak mushaklarining sistola davridagi qisqaruvchanligini kuchaytiradi. Shuning natijasida yurak chiqishi ortadi, qon aylanish yaxshilanadi, venoz tiqilish kamayadi va buyrak perfuziyasi yaxshilanadi. Natijada diurez kuchayadi, shishlar kamayadi va yurak yetishmovchiligi simptomlari yengillashadi.

Digitalis preparatlarining yurak ritmiga ta‘siri ham klinik ahamiyatga ega. Ular yurakning o‘tkazuvchanlik tizimiga ta‘sir qilib, sinus tugunidagi impuls hosil bo‘lish chastotasini kamaytiradi, atrioventrikulyar tugun o‘tkazuvchanligini sekinlashtiradi va diastolik fazani uzaytiradi. Bu yurak urish chastotasining pasayishiga (salbiy xronotrop ta‘sir), atrioventrikulyar o‘tkazuvchanlikning sekinlashishiga (salbiy dromotrop ta‘sir) va yurakning diastolik to‘lish vaqtining ortishiga olib keladi. Shu ta‘sirlar natijasida yurakning energiya sarfi kamayadi, miokardning kislorodga bo‘lgan ehtiyoji pasayadi va yurakning ish samaradorligi yaxshilanadi. Ayni paytda, yurak chiqishining ortishi periferik qon aylanishni yaxshilaydi, bu esa yurak yetishmovchiligidagi kompensator mexanizmlarni barqarorlashtiradi.

Digitalis va uning hosilalarining vegetativ tizimga ta'siri ham muhimdir. Ular parasimpatik nerv tizimi, ayniqsa n. vagus faoliyatini kuchaytiradi, simpatik faollikni kamaytiradi, baroreseptor reflekslarni normallashtiradi. Bu yurak ritmini tinchlantiradi, yurak urishini fiziologik me'yorga yaqinlashtiradi va yurak ritmining beqarorligini kamaytiradi. Shu bilan birga, yurak chiqishining yaxshilanishi va periferik qarshilikning pasayishi arterial bosimni barqarorlashtiradi. Klinika nuqtai nazaridan, bunday o'zgarishlar yurak yetishmovchiligi, paroksizmal supraventrikulyar taxiaritmiyalar, atrial fibrillyatsiya va flutter holatlarida samarali hisoblanadi.

Digitalis preparatlari klinik qo'llanilganda yurak elektrofiziologiyasida xos o'zgarishlar kuzatiladi. Elektrokardiogrammada (EKG) PR oralig'ining uzayishi, ST segmentining pastga siljishi, T tishchasining tekislanishi yoki teskari yo'nalishga o'tishi tipik belgilar sifatida qayd etiladi. Bu belgilar dori vositasining terapevtik ta'sir doirasida kuzatiladi. Ammo dozasi oshib ketgan hollarda yoki elektrolitlar muvozanati buzilganda ventrikulyar ekstrasistoliyalar, atrioventrikulyar bloklar, bigeminiya, ventrikulyar taxikardiya va hatto fibrillyatsiyalar rivojlanishi mumkin. Shuning uchun digitalis preparatlari bilan davolashda EKG monitoring, qon plazmasida dori kontsentratsiyasini o'lchash va elektrolitlar muvozanatini nazorat qilish majburiy hisoblanadi.

Farmakokinetik jihatdan digoksin tez so'riladi, og'iz orqali qabul qilinganda biokirishuvchanligi 60–80 foiz atrofida, vena ichiga yuborilganda esa to'liq bo'ladi. Uning ta'siri 30–60 daqiqada boshlanadi, maksimal ta'sir 2–6 soatda kuzatiladi, yarim parchalanish davri esa o'rtacha 36–48 soatni tashkil etadi. Digitoksin esa og'iz orqali qabul qilinganda deyarli to'liq so'riladi, ammo jigarda sekin metabolizmga uchraydi, yarim parchalanish davri 5–7 kun bo'lgani uchun organizmda to'planadi. Shu sababli digitoksin uzoq muddatli davolashda ehtiyotkorlik bilan, bemor nazorati ostida qo'llanadi.

Digitalis preparatlarining terapevtik samarasi ularning dozasi bilan uzviy bog'liq. Kichik dozalarda ular yurakning vegetativ regulyatsiyasiga ta'sir etib, simpatik faollikni kamaytiradi va yurak urish chastotasini me'yorga keltiradi. O'rta dozalarda

inotrop ta'sir ustun bo'lib, yurak chiqishini oshiradi, yurak mushaklarining qisqaruvchanligini kuchaytiradi. Ammo yuqori dozalarda ularning elektrofiziologik ta'siri ortiqcha kuchayadi, natijada aritmiyalar va o'tkazuvchanlik bloklari rivojlanishi mumkin. Shu sababli digitalis bilan davolashda har bir bemor uchun individual dozani aniqlash va ularni klinik hamda laborator nazorat ostida saqlash zarur.

Digitalis va uning hosilalari yurak farmakologiyasi tarixida beqiyos ahamiyatga ega bo'lgan moddalar bo'lib, hozirgacha yurak yetishmovchiligi va aritmiyalarni davolashda asosiy vositalardan biri sifatida qo'llanilmoqda. Ularning farmakodinamik ta'siri yurak mushaklarining qisqaruvchanligini oshirish, yurak urishini tartibga solish, vegetativ balansni tiklash va yurak chiqishini yaxshilashga qaratilgan. Ammo tor terapevtik diapazon, elektrolit muvozanatiga yuqori sezuvchanlik va individual farqlar ularni klinik amaliyotda faqat sinchkov nazorat ostida qo'llashni talab qiladi. Shunday bo'lsa-da, Digitalis preparatlari yurak farmakoterapiyasining klassik va zamonaviy asoslaridan biri sifatida o'z ahamiyatini saqlab kelmoqda.

Digitalis preparatlarining farmakokinetik va klinik qo'llanilish xususiyatlari.

Digitalis preparatlarining farmakokinetik profili ularning klinik qo'llanilish strategiyasini belgilaydigan asosiy omil bo'lib, digoksin va digitoksin o'rtasidagi muhim farqlar dori tanlash, dozalash, monitoring va kombinatsion terapiya rejasini individualizatsiya qilishga majbur etadi; digoksin odatda suvda yaxshi erishi va buyrak orqali chiqarilishi tufayli plazmadagi kontsentratsiyasi buyrak klirensi bilan yaqin bog'langan holda tebransa, digitoksin yog'da yaxshi erishi, jigar orqali keng metabolizmga uchrashi va oqsillarga yuqori darajada bog'lanishi sababli to'qimalarga chuqur va uzoq muddatli taqsimlanish xususiyatiga ega bo'ladi, natijada digoksinda yarim parchalanish davri odatda o'rta muddatli, digitoksinda esa uzoq muddatli bo'lgan kinetik model kuzatiladi, bu esa digoksinni buyrak funksiyasi asosan saqlangan, tezroq nazorat talab qilinadigan holatlarga, digitoksinni esa buyrak yetishmovchiligi bor, lekin jigar funksiyasi nisbatan barqaror bemorlarga

ehtiyotkorlik bilan moslashtirish g'oyasini kuchaytiradi; shu bilan birga, har ikki preparatning terapevtik oynasi torligi, to'qimalar bilan murakkab muvozanatli bog'lanish jarayoni va plazmadagi darajalarni talqin qilishda tarqalish fazasi tugaganini kutish zarurati klinik monitoringni ajralmas shartga aylantiradi.

Og'iz orqali qabul qilinganda digoksin biofoydalanishi farmatsevtik shakl va oshqozon-ichak muhitiga sezgir bo'lib, tabletkalardagi yordamchi moddalarga, gastrik pHga, peristaltikaga, ichak mikrobiotasining fermentativ faolligiga bog'liq tarzda o'zgaradi, shu sababli turli generiklar o'rtasida biokirishuvchanlik tafovutlari klinik samaraga ta'sir etishi mumkin; ichakdan so'rilishi odatda tez, biroq birlamchi tarqalish fazasi davomida dori kardiomyositlar, skelet mushaklari va buyrak to'qimalariga faol o'tadi, aynan shuning uchun terapevtik darajani baholashda dori yuborilganidan so'ng yetarlicha vaqt o'tishi talab qilinadi, chunki erta o'lchovlar plazmadagi konsentratsiyani sun'iy baland ko'rsatib, noto'g'ri talqinga olib kelishi mumkin; digoksin peroral so'rilishda odatda barqarorroq bo'lib, yuqori darajada oqsillarga bog'lanishi tufayli taqsimlanish hajmi o'rtacha ko'rsatkichlarda saqlansa-da, re-distributsiya sekin kechadi, shuning uchun barqaror holatga erishish ko'proq vaqt oladi va doza o'zgartirishlarining kechikkan ta'siri klinik qarorlarni bosqichli tarzda qabul qilishni talab etadi.

Taqsimlanish bosqichida digoksin hujayra membranalaridagi tashuvchi tizimlar, xususan P-glikoprotein bilan o'zaro ta'sirga kirishadi, bu esa ichakdan so'rilish, buyrak naychalaridan sekretsia va safro-ichak aylanishiga ta'sir ko'rsatishi mumkin; P-glikoproteinni ingibitsiya qiluvchi yoki induktsiya qiluvchi dorilar bilan birga qabul qilinganda plazmadagi daraja kutilmagan tarzda o'zgarishi ehtimoli yuqori bo'ladi, shuning uchun bunday kombinatsiyalarda klinik kuzatuv va zarur hollarda dozani qayta titrlash talab etiladi; digoksinning yuqori oqsilga bog'lanish koeffitsienti tomir ichidagi erkin fraktsiyani kichik saqlaydi, biroq bog'lanish joylari raqobatli tarzda to'silsa yoki gipoalbuminemiya yuzaga kelsa, erkin fraktsiya nisbatan tez ortib, farmakodinamik ta'sir kuchayishi mumkin, demak, o'tkir yallig'lanish,

gepatopatiyalar, kekxa yosh, kaxeksiya va nefrotik sindrom kabi holatlarda klinik ehtiyotkorlik zarur bo‘ladi.

Metabolizm va chiqarilish bosqichlarida digoksin asosan buyraklar orqali o‘zgarmagan holda elimatsiyalanadi, shu sababli glomerulyar filtratsiya tezligi pasaygan sayin uning klirensi sekinlashadi, plazmadagi darajasi asta-sekin ortadi va barqaror holatga erishish uzayadi, shuning uchun buyrak yetishmovchiligida doza va yuborish intervali individual hisoblanadi, nazorat o‘lchovlari esa klinik holat barqarorlashguncha ko‘proq chastotada amalga oshiriladi; digitoksin metabolizmi jigarda oksidlanish va kon’yugatsiya yo‘llari orqali kechadi, metabolitlari safro orqali chiqarilib, ichakda qisman qayta so‘riladi, bu esa safro-ichak resirkulyatsiyasi orqali “dumli” ta’sirni kuchaytirishi va doza o‘zgartirishlariga kechikkan javob berilishini keltirib chiqaradi, shu bois jigar funksiyasi buzilgan bemorlarda dozani bosqichli ravishda, kengaytirilgan monitoring ostida moslashtirish maqsadga muvofiq bo‘ladi; klinik amaliyotda digoksin uchun barqaror holatga erishish odatda bir necha kun talab qilsa, digitoksinda bu muddat ancha uzun bo‘lib, terapevtik ta’sirning to‘liq bahosini erta davrda berish noto‘g‘ri qarorlarga olib kelishi mumkin.

Klinik qo‘llanilish tamoyillari nuqtai nazaridan, digoksin odatda yurak yetishmovchiligi fonida minut hajmini yaxshilash, shish va kongesiyanı kamaytirish, shuningdek atrial fibrillyatsiya yoki flutter bilan kechuvchi holatlarda qorinchalar ritmini nazorat qilish maqsadida tanlanadi, bunda atrioventrikulyar tugun o‘tkazuvchanligining sekinlashishi klinik foyda beradi; digitoksin esa surunkali, uzoq muddatli boshqaruvga ehtiyoj bo‘lgan, ammo buyrak klirensi cheklangan bemorlarda ko‘rib chiqilishi mumkin, biroq jigar metabolizmi bilan bog‘liq nozikliklar, yuqori oqsilga bog‘lanish va uzoq yarim parchalanish davri uning nazoratini murakkablashtiradi, shu bois bemor tanlovida komorbiditetlar, birga qabul qilinayotgan dorilar, laborator resurslar va kuzatuv imkoniyatlari hisobga olinadi; har ikkala preparat bilan terapiyada elektrolit muvozanati, xususan kaliy va magniy darajalarini fiziologik chegarada ushlab turish dori xavfsizligi va samaradorligi uchun

tayanch shartdir, chunki gipokaliemiya va gipomagnezemiya aritmogen potentsialni keskin oshiradi.

Dozalash strategiyasi ikki bosqichda quriladi: dastlab maqsadli klinik va hemodinamik javobga tezroq erishish koʻzda tutilgan soddalashtirilgan yuklovchi rejim qoʻllanilishi mumkin, undan soʻng individual xususiyatlar, koʻrsatkichlar va laborator natijalarga asoslangan qoʻllab-quvvatlovchi doza bosqichi bilan barqaror nazoratga oʻtiladi; bu jarayonda dozani aniqlash tana massasi, yosh, jinsiy farqlar, buyrak va jigar funksiyasi, kardiak ritm holati, yurak kontraktil zaxirasi, shuningdek dori-dori oʻzaro taʼsirlari mavjudligi inobatga olingan holda amalga oshiriladi, koʻpincha pastdan yuqoriga tamoyiliga amal qilinadi va klinik belgilar barqaror boʻlgach, minimal samarali doza tanlab saqlanadi; dori qabul qilish rejimiga rioya qilish, preparatlar almashinuvida bir xil farmatsevtik shaklni saqlash va generiklar oʻzgarganda monitoringni vaqtincha kuchaytirish bilan bogʻliq yoʻriqnomalar bemorga batafsil tushuntiriladi.

Terapevtik monitoring yurak glikozidlari bilan davolashning ajralmas qismi boʻlib, plazmadagi dori darajalarini baholash, EKG koʻrsatkichlarini kuzatish, elektrolitlar, kreatinin va jigar fermentlarini tekshirishdan iborat muntazam algoritmgaga tayanadi; digoksin darajasini talqin qilishda namunani tarqalish fazasi yakunlangach olish zarurligi, klinik javob bilan laborator koʻrsatkichni har doim birgalikda baholash va individual sezuvchanlik farqlarini inobatga olish mutlaq qoidalar sirasiga kiradi, chunki baʼzi bemorlarda toksiklik belgilarisiz nisbatan balandroq koʻrsatkichlar yoki aksincha, klinik nojoʻya belgilar bilan past koʻrsatkichlar uchrashi mumkin; digitoksin monitoringida yuqori oqsil bogʻlanishi va kechikkan metabolik taʼsirlar sabab talqin yanada ehtiyotkorlik bilan amalga oshiriladi, shuning uchun klinik belgilarga tayanish va bosqichli qayta baholash taktikasi muhim oʻrin egallaydi.

Klinik xavfsizlik masalalarini koʻrib chiqishda ayrim guruhlar alohida eʼtiborga loyiq: keksalarda miokard sezuvchanligi, buyrak klirensi va elektrolit tebranishlariga moyillik yuqori boʻlgani bois doza odatda pastroq diapazonda saqlanadi va monitoring chastotasi oshiriladi; pediatrik amaliyotda farmakokinetik parametrlar

yoshga qarab sezilarli farq qilishi, shuningdek o'sish, metabolik o'zgarishlar va dori-dori o'zaro ta'sirlari nazoratini murakkablashtirishi mumkin, shu sababli tajribali mutaxassislar tomonidan aniq protokollarga amal qilinadi; homiladorlik va laktatsiya davrida preparat tanlash, doza va monitoring masalalarida fetoplatsentar o'tish hamda chaqaloqda potensial bradikardiya yoki oziqlanish bilan bog'liq xavflar ko'zda tutiladi va zarur hollarda alternativ boshqaruv variantlari muhokama qilinadi; og'ir elektrolit disbalansi, o'tkir miokard ishemiyasi, rivojlangan o'tkazuvchanlik bloklari, bo'shliqlararo o'tkazuvchan yo'llar bilan kechuvchi supraventrikulyar aritmiyalar, xususan atrial fibrillyatsiya bilan Valfen-Parkinson-White sindromi mavjud bo'lgan holatlarda glikozidlar kamida katta ehtiyotkorlik bilan, ko'pincha esa butunlay rad etilib, boshqa farmakologik strategiyalar tanlanadi.

Kombinatsion terapiyada digitalis preparatlari ko'pincha beta-adrenoblokatorlar, kalsiy kanali blokatorlari, diuretiklar, vazodilatatorlar, renin-angiotenzin-aldosteron tizimi modulyatorlari va antitrombotsitar vositalar bilan birgalikda qo'llanadi, bunda ijobiy sinergiya orqali simptomlar yengillashadi, yurak chiqishi barqarorlashadi, hospitalizatsiyalar kamayadi; shu bilan birga, bir qator dori vositalari digoksin yoki digitoksinning farmakokinetikasiga ta'sir etishi, P-glikoprotein orqali tashilish bosqichini o'zgartirishi yoki ichak so'rilishini kamaytirishi mumkin, shuning uchun yangi dori qo'shilganda yoki almashtirilganda erta davrda nazorat kuchaytiriladi, klinik va laborator parametrlarga ko'ra dozaga aniqlik kiritiladi va bemorga aniq ogohlantirishlar beriladi; dori vositalari qatoriga antatsid va kation almashuvchi qatronlar kirganda peroral glikozidlarni vaqt bo'yicha ajratib qabul qilish orqali so'rilishdagi o'zaro ta'sirlar minimallashtiriladi, antibiotiklar ichak mikrobiotasiga ta'sir qilib biokirishuvchanlikni o'zgartirish ehtimoli borligi eslatiladi, antiaritmiklar va antianginal vositalar bilan kombinatsiyada elektrofiziologik potentsial qo'shilishlar e'tiborda ushlanadi.

Klinik amaliyotda digitalis preparatlari bilan muvaffaqiyatli terapiyaning asosi shaxsga yo'naltirilgan boshqaruvdir, u aniq indikatsiyalarni to'g'ri tanlash, ehtiyotkor dozalash, muntazam monitoring, elektrolitlar va qon ko'rsatkichlarini fiziologik

diapazonda saqlash, dori rejimiga rioya qilishni ta'minlash, bemorni alomatlar va xavf belgilarini erta tanish bo'yicha o'qitish, shuningdek dori-dori o'zaro ta'sirlari paydo bo'lishi ehtimolida tezkor rejalashtirilgan taktikani ishga tushirishdan iborat bo'ladi; ana shunday tizimli, izchil va ehtiyotkor yondashuv digoksin va digitoksinning ijobiy inotrop, xronotrop va dromotrop ta'sirlaridan maksimal klinik foyda olish, shu bilan birga tor terapevtik oraliqdan kelib chiqadigan xavflarni minimal darajaga tushirish imkonini beradi, natijada yurak yetishmovchiligi va yurak ritmi bilan bog'liq kasalliklar kechishini barqarorlashtirish, bemorning funksional sinfini yaxshilash va qayta shifoxonaga yotishlar chastotasini kamaytirish kabi maqsadlarga erishish mumkin bo'ladi.

Digitalis preparatlarining nojo'ya ta'sirlari, xavfsizlik va toksiklikni boshqarish strategiyalari.

Digitalis va uning hosilalari, xususan digoksin va digitoksin, yurak yetishmovchiligi va aritmiyalarni davolashda o'zining samaradorligi bilan birga, tor terapevtik diapazoni sababli klinik amaliyotda eng ehtiyotkorlik bilan qo'llanilishi lozim bo'lgan dori vositalaridan hisoblanadi. Ularning plazmadagi terapevtik kontsentratsiyasi bilan toksik kontsentratsiyasi o'rtasidagi farq juda kichik bo'lgani uchun, hatto kichik dozaviy ortish yoki organizmda dori to'planishi og'ir toksik reaksiyalarni chaqirishi mumkin. Shu sababli digitalis preparatlarining xavfsizligi masalasi ularning farmakoterapiyasida hal qiluvchi ahamiyatga ega bo'lib, monitoring, elektrolit muvozanatini saqlash, dori-dori o'zaro ta'sirlarini hisobga olish va toksiklikni erta aniqlash klinik muvaffaqiyatning asosiy omillaridir.

Digitalis toksikligining patofiziologik asosi ularning asosiy ta'sir mexanizmi — Na^+/K^+ -ATFaza fermentini bloklash bilan chambarchas bog'liq. Fermentning haddan ortiq ingibitsiyasi natijasida kardiomyositlarda natriy va kaltsiy ionlarining patologik darajada to'planishi sodir bo'ladi. Bu esa harakat potentsialining repolyarizatsiya fazasini uzaytiradi, ertasiy depolyarizatsiyalarni keltirib chiqaradi va yurak mushaklarida ektopek fokuslar hosil bo'lishiga sabab bo'ladi. Buning natijasida turli xil aritmiyalar, jumladan ventrikulyar ekstrasistoliyalar, bigeminiya, polimorfik

ventrikulyar taxikardiya, atriioventrikulyar bloklar va hatto fibrillyatsiyalar paydo bo'ladi. Shuningdek, yurakning elektr o'tkazuvchanligi sekinlashishi, bradikardiya, yurak pauzalari va yurak chiqishining kamayishi ham kuzatiladi. Bularning barchasi klinik jihatdan yurakning elektr tizimi beqarorlashuvi va miokard kontraktil faoliyatining sustlashuvi bilan ifodalanadi.

Digitalis toksikligining klinik belgilari nafaqat yurak bilan cheklanmay, balki markaziy asab tizimi, oshqozon-ichak trakti va ko'rish analizatori faoliyatida ham o'z aksini topadi. Yurakdan tashqari simptomlarga ko'ngil aynishi, qusish, ishtaha yo'qolishi, holsizlik, bosh aylanishi, uyquchanlik, gallyutsinatsiyalar, ko'rishdagi xira tuslar (xususan, sarg'ish-yashil ranglarni ko'rish) kiradi. Ushbu belgilar ko'pincha plazmada digoksin miqdori 2,0 ng/ml dan oshganda kuzatiladi, biroq ayrim bemorlarda individual sezuvchanlik yuqori bo'lgani uchun bu belgilar pastroq darajalarda ham paydo bo'lishi mumkin. Shu sababli toksik holatlarni erta aniqlashda klinik simptomlar va laborator ko'rsatkichlar birgalikda baholanishi zarur.

Toksiklikka olib keluvchi asosiy predispozitsion omillar — elektrolit muvozanatining buzilishi, xususan gipokaliemiya, gipomagnezemiya va giperkaltsiemiya, shuningdek buyrak yoki jigar faoliyatining pasayishi, keksa yosh, past tana massasi, diuretiklar yoki antiaritmik vositalar bilan birgalikdagi terapiya hisoblanadi. Gipokaliemiya natijasida Na^+/K^+ -ATFazaga glikozidlarning bog'lanishi kuchayadi va toksiklik xavfi keskin ortadi. Shu sababli digitalis preparatlari bilan davolashda kaliyning normal darajada ushlab turilishi asosiy himoya choralaridan biridir. Diuretiklar, ayniqsa loop va tiazid sinfidagilarning uzoq muddatli qo'llanilishi kaliyning siydik orqali yo'qotilishini oshirib, toksiklik xavfini kuchaytiradi. Bunday hollarda kaliyni tejovchi diuretiklar (masalan, spironolakton, eplerenon) yoki kaliy qo'shimchalari buyuriladi.

Digitalis toksikligini klinik jihatdan boshqarish bir necha bosqichdan iborat. Eng avvalo, preparat qabul qilish darhol to'xtatiladi, yurak ritmi va EKG monitoring boshlanadi, bemorning hayotiy ko'rsatkichlari barqarorlashtiriladi. Qon zardobida digoksin yoki digitoksin miqdori aniqlanadi. Agar bu daraja terapevtik chegaradan yuqori bo'lsa yoki klinik belgilar og'ir bo'lsa, maxsus antidot — digoksin-spetsifik

antikor fragmentlari (Digoxin-specific antibody fragments, Fab) qo'llaniladi. Ushbu preparat glikozid molekulalarini bog'lab, ularni faol bo'lmagan kompleksga aylantiradi va buyrak orqali chiqarilishiga yordam beradi. Shu bilan birga, gipokaliemiya aniqlansa, vena ichiga kaliy eritmalari ehtiyotkorlik bilan yuboriladi, ammo giperkaltsiemiya mavjud bo'lsa, kaliy kiritish ehtiyotkorlik bilan amalga oshiriladi. Ventrikulyar aritmiyalar rivojlangan hollarda lidokain yoki feni-toin qo'llanilishi tavsiya etiladi, lekin antiaritmik preparatlar ehtiyotkorlik bilan tanlanadi, chunki ba'zilar glikozidlarning elektrofiziologik ta'sirini kuchaytirishi mumkin.

Yurak glikozidlari bilan davolashda xavfsizlikni ta'minlash uchun muntazam monitoring eng muhim shart hisoblanadi. EKG nazorati yurak ritmindagi eng kichik o'zgarishlarni aniqlash imkonini beradi. Plazmadagi digoksin darajasi muntazam o'lganib, terapevtik interval 0,5–1,5 ng/ml atrofida saqlanishi kerak. Shu bilan birga, qon elektrolitlari, buyrak funksiyasi (kreatinin klirensi), jigar fermentlari, yurak urish chastotasi va arterial bosim muntazam kuzatib boriladi. Keksalarda va buyrak yetishmovchiligi bo'lgan bemorlarda nazorat oralig'i qisqartiriladi, doza esa minimal samarali darajada saqlanadi.

Toksiklikni oldini olish uchun bemorni o'qitish ham katta ahamiyatga ega. Bemor dori qabul qilish tartibini buzmasligi, o'z-o'zidan doza o'zgartirmasligi, qabul vaqtini o'tkazib yubormasligi lozim. Shuningdek, bemor o'zida qusish, yurak urishining sekinlashuvi, bosh aylanishi, ranglarni g'alati ko'rish kabi belgilarni sezsa, darhol shifokorga murojaat qilishi zarurligi haqida ogohlantiriladi. Shu bilan birga, digitalis bilan davolanayotgan bemorlar muntazam laborator tekshiruvlardan o'tib turishlari shart.

Yurak glikozidlarining toksikligini kamaytirish bo'yicha zamonaviy tadqiqotlar individual farmakogenetik yondashuvlar va molekulyar biomarkerlar orqali monitoringni takomillashtirishga qaratilgan. Ayrim genetik polimorfizmlar, xususan P-glikoproteinni kodlovchi gen (ABCB1) variantlari glikozidlarning so'rilishi, to'qimalarga tarqalishi va chiqarilish tezligini o'zgartirishi mumkin. Kelajakda bu ma'lumotlar asosida dori dozasi bemorning genetik profiliga moslab tanlanishi

mumkin bo‘ladi. Shu tarzda, farmakogenomik yondashuv yurak glikozidlari bilan terapiyada xavfsizlikni oshirish va nojo‘ya ta’sirlarni kamaytirishda istiqbolli yo‘nalish sifatida qaralmoqda.

Digitalis preparatlari yuqori terapevtik ahamiyatga ega bo‘lishiga qaramay, ularning toksiklik xavfi klinik amaliyotda har doim mavjud. Shu sababli ular bilan davolashda kompleks yondashuv talab qilinadi: dozani individual tanlash, elektrolit muvozanatini saqlash, EKG va laborator monitoringni doimiy olib borish, dori-dori o‘zaro ta’sirlarini hisobga olish, bemorni o‘qitish va toksiklik belgilarini erta aniqlash. Faqat shunday sharoitda Digitalis va uning hosilalari yurak yetishmovchiligi hamda yurak ritmi buzilishlarini nazorat qilishda xavfsiz, barqaror va samarali vosita sifatida xizmat qila oladi.

2.1.2. Kardioaktiv glikozidlarning toksikligi, farmakokinetik xususiyatlari va antidotlar

Kardioaktiv glikozidlarning toksikligi ularning yuqori biologik faolligi, tor terapevtik oraliq va yurak mushaklari elektrofiziologiyasiga bevosita ta’siri bilan chambarchas bog‘liq bo‘lgan murakkab farmakologik muammo hisoblanadi. Ushbu dorilar organizmda terapevtik kontsentratsiya bilan toksik kontsentratsiya oralig‘ida juda kichik farq bilan ta’sir ko‘rsatadi, shuning uchun ularni qo‘llashda klinik ehtiyotkorlik, laborator monitoring va individual dozani aniq hisoblash asosiy talab sanaladi. Yurak glikozidlarining toksik ta’siri ko‘pincha ularning asosiy farmakodinamik mexanizmi — Na^+/K^+ -ATFaza fermentining bloklanishi bilan bevosita bog‘liqdir. Fermentning haddan ortiq ingibitsiyasi natijasida hujayra ichidagi natriy miqdori ortadi, natriy-kaltsiy almashinuvi pasayadi va kaltsiyning hujayra ichida to‘planishi yuz beradi. Bu esa kardiomyositlarda ortiqcha qo‘zg‘aluvchanlik, ertasiy depolyarizatsiyalar va ektopik impulslar paydo bo‘lishiga olib keladi. Natijada yurak ritmining buzilishi, ya’ni ventrikulyar va supraventrikulyar aritmiyalar rivojlanadi.

Toksiklik rivojlanish mexanizmlarining asosida yurak mushak hujayralaridagi ion muvozanatining buzilishi, elektrolitlar o'rtasidagi fiziologik nisbatlarning o'zgarishi va vegetativ boshqaruv tizimlarining izdan chiqishi yotadi. Na^+/K^+ -ATFazani ortiqcha bloklash miokard membranasining potentsialini o'zgartirib, depolyarizatsiya jarayonini osonlashtiradi, shu bilan birga refrakter davrni qisqartiradi. Bunday o'zgarishlar yurakning elektr o'tkazuv tizimi orqali impulslarning tartibsiz tarqalishiga sabab bo'ladi. Shu bilan birga, vagal tonusning kuchayishi sinus tugunining faoliyatini sekinlashtiradi va atrioventrikulyar tugun o'tkazuvchanligini pasaytiradi. Bu ikki yo'nalishdagi ta'sir — elektr qo'zg'aluvchanlikning ortishi va o'tkazuvchanlikning susayishi — o'zaro birlashib, aritmiyalar, bradikardiyalar va hatto yurak to'xtashiga olib keladigan xavfli elektrofiziologik muvozanatsizlikni keltirib chiqaradi.

Klinik amaliyotda kardioaktiv glikozidlar bilan bog'liq toksik reaksiyalar ikki toifaga bo'linadi: o'tkir va surunkali intoksikatsiyalar. O'tkir toksiklik asosan preparatning yuqori dozasi qisqa vaqt ichida yuborilganda yuz beradi. Bunday hollarda bemorda tezda og'ir bradikardiya, yurak ritmining keskin buzilishi, bosh aylanishi, ko'ngil aynishi, qusish va ongni yo'qotish holatlari kuzatiladi. Surunkali toksiklik esa dori organizmda asta-sekin to'planib, uning barqaror kontsentratsiyasi terapevtik darajadan biroz oshganda yuz beradi. Surunkali intoksikatsiyada yurak aritmiyalari asta-sekin rivojlanadi, bemorda charchoq, nafas qisilishi, shishlar, ishtahaning pasayishi va ko'rishdagi o'zgarishlar (ranglarni sarg'ish-yashil tusda ko'rish) kuzatiladi. Ayniqsa keksalarda, buyrak funksiyasi pasaygan bemorlarda va diuretiklar bilan birgalikda davolanishda bunday toksiklik holatlari tez-tez uchraydi.

Yurak glikozidlarining toksik ta'sirini kuchaytiruvchi omillar orasida eng muhimlari — elektrolit muvozanatining buzilishi, gipokaliemiya, gipomagnezemiya, giperkaltsiemiya, buyrak yoki jigar faoliyatining pasayishi, yurak ishemik kasalliklari, gipoksiya va keksalikdir. Gipokaliemiya Na^+/K^+ -ATFazaga glikozidlarning bog'lanishini kuchaytiradi, bu esa toksiklik xavfini bir necha barobar oshiradi. Shuningdek, kaliyni siydik bilan chiqaruvchi diuretiklar (masalan, furosemid,

tiazidlar) bilan birgalikda qo'llash glikozidlarning yurakdagi ta'sirini kuchaytiradi va toksik reaksiyalarni keltirib chiqaradi. Shu sababli yurak glikozidlarini buyurishda bemorning elektrolit muvozanatini doimiy nazorat qilish, kaliyning fiziologik darajada bo'lishini ta'minlash majburiy hisoblanadi.

Yurak glikozidlarining toksik ta'siri klinik jihatdan turlicha ko'rinadi. Yurak belgilariga ventrikulyar ekstrasistoliyalar, bigeminiya, atrioventrikulyar bloklar, bradikardiya va ba'zida yurakning to'liq to'xtashi kiradi. Yurakdan tashqari belgilar sifatida ko'ngil aynishi, qusish, ishtaha yo'qolishi, qorinda og'riq, holsizlik, bosh aylanishi, uyquchanlik, gallyutsinatsiyalar va ko'rishdagi rang o'zgarishlari (xususan, "xloropsiya" — yashil tUSDagi ko'rish) qayd etiladi. Bunday belgilar paydo bo'lganida toksiklik ehtimoli yuqori bo'ladi va zudlik bilan laborator tekshiruvlar o'tkazish zarur.

Toksiklikni erta aniqlash va oldini olishda yurak elektrofiziologik monitoringi asosiy rol o'ynaydi. Elektrokardiogrammada (EKG) PR oralig'ining uzayishi, ST segmentining pastga siljishi, T tishchasining tekislanishi yoki inversiyasi kuzatiladi. Toksiklik paydo bo'lganda esa EKGda ko'p hollarda ventrikulyar aritmiyalar, atrioventrikulyar bloklar va PR oralig'ining keskin uzayishi kuzatiladi. Shu sababli EKG monitoring yurak glikozidlari bilan davolashda nafaqat diagnostik, balki profilaktik ahamiyatga ham ega.

Farmakokinetik jihatdan glikozidlarning toksikligi ularning organizmda uzoq saqlanishi va sekin chiqarilishi bilan ham izohlanadi. Digoksinning yarim parchalanish davri o'rtacha 36–48 soatni, digitoksinnik esa 5–7 kunni tashkil etadi. Shuning uchun preparatni tez-tez yoki yuqori dozalarda qabul qilish organizmda dori to'planishiga olib keladi. Bu ayniqsa keksalarda, buyrak funksiyasi pasaygan yoki jigar metabolizmi sust bo'lgan bemorlarda tez yuz beradi. Shu bois buyrak klirensini aniqlash, kreatinin darajasini baholash va dori dozasini individual moslashtirish toksiklik xavfini kamaytirishning eng samarali choralaridan biridir.

Yurak glikozidlarining farmakodinamik kuchli ta'siri, ularning elektrofiziologik tizimga ta'sir qilish sezuvchanligi va metabolik o'zgaruvchanligi sababli klinik

amaliyotda xavfsizlik choralarini qat'iy rioya qilish talab etiladi. Ularning toksikligi nafaqat doza oshishidan, balki boshqa dorilar bilan o'zaro ta'sir natijasida ham yuzaga kelishi mumkin. Masalan, amiodaron, verapamil, kinidin, eritromitsin va spironolakton kabi preparatlar digoksinning plazmadagi kontsentratsiyasini oshirib, toksiklikni kuchaytiradi. Shu sababli har qanday yangi dori terapiyasini boshlashdan oldin glikozid bilan farmakokinetik o'zaro ta'sir ehtimoli baholanadi.

Xulosa qilib aytganda, kardioaktiv glikozidlarning toksikligi ularning yuqori biologik faolligi, tor terapevtik oraliq va murakkab farmakodinamik xususiyatlari bilan bevosita bog'liq. Bunday dori vositalarini qo'llashda asosiy klinik maqsad — terapevtik ta'sirni saqlab qolgan holda toksiklik xavfini minimal darajaga tushirishdir. Bunga faqat kompleks yondashuv — dozani ehtiyotkorlik bilan tanlash, EKG monitoring, elektrolit nazorati, dori-dori o'zaro ta'sirlarini hisobga olish, bemorni ogohlantirish va toksiklik belgilarini erta aniqlash orqali erishish mumkin. Shu tamoyillarga amal qilingan holda yurak glikozidlari klinik amaliyotda samarali va xavfsiz dori sifatida qo'llanilaveradi.

Kardioaktiv glikozidlarning farmakokinetik mexanizmlari va ularni boshqarish prinsiplari

Kardioaktiv glikozidlarning klinik samaradorligi va xavfsizligi ularning farmakokinetik xususiyatlarini chuqur anglashga bevosita bog'liq bo'lib, dori tanlash, dozalash, monitoring va kombinatsion terapiya bo'yicha qarorlar aynan so'rilish, taqsimlanish, metabolizm va chiqarilish bosqichlaridagi murakkab jarayonlar asosida qabul qilinadi. Digoksin va digitoksin ushbu sinfning eng ko'p qo'llaniladigan vakillari sifatida farmakokinetik profillari bilan sezilarli darajada farq qiladi: digoksin suvda nisbatan yaxshi eriydi va asosan buyrak orqali o'zgarmagan holda elimatsiyalanadi, digitoksin esa yog'da yaxshi eriydi, jigar orqali metabolizmga uchraydi va kuchli oqsilga bog'lanish hamda enterohepatik resirkulyatsiya tufayli uzoq ta'sir qiladi. Shuning uchun farmakokinetik boshqaruv prinsiplari har bir preparat uchun alohida moslashtirilishi, bemorning fiziologik va patofiziologik holati,

birga kechuvchi kasalliklar hamda birgalikda qabul qilinayotgan dorilar kontekstida qayta baholanib borilishi kerak.

Soʻrilish bosqichida digoksinning biofoydalanishi farmatsevtik shakl, oshqozon-ichak muhitining pH koʻrsatkichlari, peristaltika, shilliq qavat oʻtkazuvchanligi va ichak mikrobiotasining tarkibi bilan belgilanadi. Peroral qabul qilinganda tabletkalar oʻrtasida biokirishuvchanlikning maʼlum farqlari boʻlishi mumkinligi va preparatlar oʻrtasida almashinishda terapevtik darajalar tebranishi ehtimoli mavjudligi klinik amaliyotda yuqori eʼtibor talab qiladi. Ayrim ichak bakteriyalari digoksinni qaytarilish reaksiyalari orqali inaktiv shakllarga aylantirishi mumkin, bu esa biofoydalanishni pasaytiradi va dozalashda nozik titrlash zaruratini oshiradi. Digoksinning peroral soʻrilishi odatda barqarorroq boʻlib, yuqori darajadagi oqsilga bogʻlanish tarqalish dinamikasini sekinlashtirsa-da, plazmadagi erkin fraktsiyaning nisbatan kichikligi farmakodinamik javobni kechiktiruvchi omil sifatida namoyon boʻladi. Soʻrilish bosqichini boshqarishda oshqozon-ichak faoliyatini izdan chiqaruvchi omillarni kamaytirish, antatsidlar va kation almashuvchi qatronlar bilan qabul vaqtini ajratish, shuningdek, antibiotiklar berilayotganda ichak mikrobiotasiga taʼsir tufayli yuzaga keladigan oʻzgarishlarni hisobga olish muhimdir.

Taqsimlanish bosqichi kardioaktiv glikozidlar klinik farmakokinetikasining markaziy halqasidir. Digoksin katta tarqalish hajmiga ega boʻlib, asosan skelet mushaklari va yurak toʻqimasida toʻplanadi; oqsilga bogʻlanish darajasi nisbatan past boʻlsa-da, toʻqima bogʻlanishi yuqori boʻlgani sabab plazmadagi daraja oʻzgarishi har doim ham farmakodinamik taʼsirning tezkor koʻrsatkichi boʻlavermaydi. Digoksin kuchli oqsilga bogʻlanadi va toʻqimalarga sekin tarqaladi; shu bois barqaror holatga chiqish va dori rejimini baholash koʻproq vaqt talab etadi. Bu bosqichni nazorat qilishda P-glikoprotein tashuvchi tizimining roli alohida boʻlib, digoksin ushbu transportyorning klassik substrati sifatida ichak soʻrilishi, buyrak naychalaridan sekretiya va miyada gematoensefalik toʻsiqdan oʻtish jarayonlarida P-glikoproteinga bogʻliq modulyatsiyaga uchraydi. P-glikoproteinni ingibitsiya qiluvchi dorilar digoksinning plazmadagi darajasini oshirishi, induktorlar esa kamaytirishi mumkin; shuning uchun

yangi dori qo'shilganda yoki almashtirilganda erta davrda terapevtik monitoring kuchaytiriladi, kerak bo'lsa doza qayta titrlanadi. Tarqalish fazasini amaliy boshqarishda plazma namunalarini dori qabul qilingandan keyin yetarlicha kech (odatda bir necha soat o'tib) olish tamoyili muhim, chunki tarqalish tugamasdan olingan erta namuna kontsentratsiyani sun'iy ravishda yuqori ko'rsatib, noto'g'ri talqinga olib kelishi mumkin.

Metabolizm va biotransformatsiya mexanizmlari glikozidlar o'rtasida keskin farqlanadi. Digoksin oz qismda jigar orqali metabolizmga uchrasa-da, klinik ahamiyatli yo'li asosan o'zgarmagan holda buyrak orqali chiqarilishdir; demak, glomerulyar filtratsiya pasayishi bilan digoksin klirensi sekinlashadi va plazmadagi daraja ortadi. Digitoksin jigar mikrosomal fermentlari ishtirokida keng biotransformatsiyaga uchrab, metabolitlari safro orqali chiqariladi va ichakda qisman qayta so'riladi, ya'ni enterohepatik resirkulyatsiya kuzatiladi. Bu mexanizm digitoksinda uzoq yarim parchalanish davrini shakllantiradi va doza o'zgartirishlariga kechikkan javobni keltirib chiqaradi; amaliy jihatdan bu bosqichda klinik baholash intervallari kengaytiriladi va qarorlar bosqichma-bosqich qabul qilinadi. Metabolizmga bog'liq o'zaro ta'sirlar ehtimoli ham turlicha: jigar fermentlarini ingibitsiya qiluvchi dorilar digitoksin darajasini oshirishi, induktorlar esa kamaytirishi mumkin; digoksinda esa P-glikoprotein bilan o'zaro ta'sir ko'proq klinik ahamiyat kasb etadi.

Chiqarilish mexanizmlari va ularni boshqarish prinsiplari dozani individualizatsiya qilishning poydevori hisoblanadi. Digoksin elimatsiyasi buyrak klirensiga bog'liq bo'lgani sabab, kreatinin klirensi kamayishi bilan doza pasaytiriladi yoki yuborish oralig'i uzaytiriladi; barqaror holatga chiqish vaqti ham cho'ziladi, shuning uchun terapevtik monitoring dastlabki haftalarda ko'proq chastotada olib boriladi. Hemodializ digoksinni sezilarli darajada chiqarib yubora olmaydi, chunki dori tarqalish hajmi katta va to'qimalarga chuqur bog'langan bo'ladi; shuning uchun dializga tayanib, intoksikatsiyani tuzatish taktikasini tanlash asossizdir. Digitoksin asosan jigar orqali chiqariladigan dori sifatida buyrak yetishmovchiligida nisbatan

barqarorroq bo'lishi mumkin, biroq jigar faoliyati buzilganda yoki enterohepatik resirkulyatsiya o'zgargan holatlarda uning klirensi sezilarli darajada kamayishi ehtimoli mavjud; bunday vaziyatlarda dozani bosqichma-bosqich kamaytirish, klinik va laborator nazoratni kengaytirish, resirkulyatsiyani kamaytiruvchi choralarni ko'rib chiqish maqsadga muvofiq bo'ladi.

Terapevtik dori monitoringi farmakokinetik boshqaruvning ajralmas qismi bo'lib, plazmadagi dori darajalarini to'g'ri talqin qilish uchun namuna olishning vaqtiga qat'iy rioya qilinadi. Digoksin uchun namuna qoida tariqasida dozadan kamida 6–8 soat o'tib olinadi, chunki tarqalish fazasi yakunlanmaguncha olingan namuna noto'g'ri yuqori ko'rsatishi mumkin; klinik amaliyotda ko'pincha ertalabki doza oldidan olingan trough daraja baholashga qulay bo'ladi. Talqinda laborator ko'rsatkich har doim klinik javob bilan birga baholanadi, chunki individual sezuvchanlik farqlari mavjud: ayrim bemorlar pastroq darajalarda ham yaxshi klinik foyda ko'rsatishi yoki aksincha, yuqoriroq darajalarda toksiklik belgilari bo'lmasligi mumkin. Digoksin monitoringida yuqori oqsilga bog'lanish, sekin tarqalish va enterohepatik aylanish tufayli barqaror holatga erishish ko'proq vaqt oladi; shu sababli namuna olish intervallari kengroq rejalashtiriladi va doza o'zgarishining to'liq ta'siri kechikib namoyon bo'lishi hisobga olinadi.

Maxsus populyatsiyalarda farmakokinetik boshqaruv alohida yondashuvni talab qiladi. Keksalarda buyrak klirensi fiziologik pasaygan bo'lishi, tana tarkibida yog' ulushining ortishi, mushak massasining kamayishi va plazma oqsillarining o'zgarishi dori taqsimlanishi hamda elimatsiyasini sezilarli ta'sirga uchratadi; shu bois doza odatda pastdan boshlanadi, titrlash sekin olib boriladi va monitoring chastotasi oshiriladi. Pediatrik amaliyotda yoshga qarab so'rilish, tarqalish va elimatsiya parametrlarining keskin farqlari qayd etiladi; prematurlarda va chaqaloqlarda buyrak va jigar funksiyasi yetilmagan bo'lgani uchun dozani hisoblash maxsus jadval va protokollarga tayanadi, klinik va EKG nazorat doimiy yuritiladi. Homiladorlikda gemodinamik va nefrologik o'zgarishlar dori farmakokinetikasini o'zgartirishi mumkin; ona sutiga o'tish ehtimoli, chaqaloqda bradikardiya xavfi, laktatsiya davrida

klirik kuzatuv zarurati ehtiyotkorlik bilan baholanadi. Og'ir semirishda tarqalish hajmini baholashda ideal yoki oraliq tana massalaridan foydalanish, sarkopeniyada esa mushak massasining kamayishi fonida digoksinning to'qimaviy bog'lanishini qayta ko'rib chiqish dori tanlash va dozalashda amaliy ahamiyatga ega bo'ladi.

Dori-dori o'zaro ta'sirlarini farmakokinetik boshqaruvning markaziy elementi sifatida ko'rib chiqish zarur. P-glikoprotein ingibitorlari digoksin darajasini oshirishi, induktorlar kamaytirishi mumkin; ichakda bog'lovchi preparatlar so'rilishni pasaytiradi, antibiotiklar mikrobiota orqali biokirishuvchanlikka ta'sir ko'rsatadi. Jigar fermentlariga ta'sir etuvchi dorilar digoksin klirensini o'zgartiradi; antatsidlar bilan vaqt bo'yicha ajratish, qatronlar bilan qabul orasida interval saqlash, yangi dori qo'shilganda yoki bekor qilinganda erta monitoring o'tkazish, klinik holatga qarab dozani qayta titrlash ushbu bosqichdagi asosiy amaliy choralar hisoblanadi. Shuningdek, elektrolitlar bilan bog'liq o'zaro ta'sirlar, xususan kaliyni yo'qotuvchi diuretiklar bilan kombinatsiyada gipokaliemiya xavfi, aritmogen potentsialni kuchaytirishi mumkinligi doimo yodda tutiladi; kaliyni tejovchi dori yoki qo'shimcha kaliy tuzlari bilan balansni saqlash, magniy yetishmovchiligi aniqlansa, uni tuzatish toksiklikning oldini olishda samarali hisoblanadi.

Dozalash strategiyasi farmakokinetik parametrlar asosida ikki bosqichda quriladi. Birinchisi, klinik va hemodinamik maqsadga tezroq erishish uchun ehtiyotkor yuklovchi bosqich bo'lib, bemorning xavfsizlik profili, aritmogen risk va kuzatuv imkoniyatlari inobatga olinadi; ikkinchisi, barqaror holatni saqlashga qaratilgan qo'llab-quvvatlovchi bosqich bo'lib, unda minimal samarali doza tamoyiliga rioya qilinadi va monitoring natijalariga ko'ra kichik qadamlar bilan titrlash olib boriladi. Preparatlar o'zgartirilsa yoki generiklar orasida almashish yuz bersa, bioekvivalentlik tafovutlari ehtimoli sababli o'tish davrida nazorat kuchaytiriladi. Bemorni o'qitish ham farmakokinetik boshqaruvning muhim bo'g'ini bo'lib, qabul rejimiga qat'iy rioya qilish, dozani mustaqil o'zgartirmaslik, o'tkazib yuborilgan doza o'rnini to'ldirish qoidalarini to'g'ri bajarish va erta toksiklik belgilarini tanish bo'yicha aniq ko'rsatmalar beriladi.

Kardioaktiv glikozidlarning farmakokinetik mexanizmlarini to'liq anglash va ularni amaliy boshqarish prinsiplari dori samaradorligini maksimal darajada namoyon etish, toksiklik xavfini esa minimal darajaga tushirish imkonini beradi. Bunda so'rilishning o'zgaruvchan omillarini nazorat qilish, tarqalish fazasini hisobga olib monitoring vaqtini to'g'ri tanlash, metabolizm va chiqarilish yo'llariga mos dozani individualizatsiya qilish, P-glikoprotein va jigar fermentlari bilan o'zaro ta'sirlarni boshqarish, maxsus populyatsiyalarda ehtiyotkor strategiyalarni qo'llash hamda muntazam laborator va klinik nazoratni yo'lga qo'yish hal qiluvchi ahamiyatga ega bo'ladi. Shu tarzda farmakokinetik boshqaruvning izchil qo'llanilishi kardioaktiv glikozidlar bilan davolashni barqaror, xavfsiz va klinik jihatdan samarali darajada ushlab turadi.

Antidotlar, toksiklikni davolash algoritmlari va maxsus klinik holatlar.

Kardioaktiv glikozidlar bilan bog'liq toksiklikni boshqarish dori farmakodinamikasi, farmakokinetikasi va klinik fiziologiya qonuniyatlarini uzviy bog'lagan ko'p bosqichli yondashuvni talab etadi; amaliy protokolning markazida hayotiy ko'rsatkichlarni barqarorlashtirish, aritmiyalarni xavfsiz nazorat qilish, elektrolit disbalansini tuzatish, zaharlanish manbasini cheklash hamda maqsadli antidotlarni o'z vaqtida qo'llash tamoyillari turadi. Eng samarali spesifik antidot digoksin molekulalarini yuqori affinitet bilan bog'laydigan Fab tipidagi antikor fragmentlari bo'lib, ular erkin digoksinni funksional jihatdan inaktiv kompleksga aylantiradi va buyrak orqali chiqarilishini tezlashtiradi; shu yo'l bilan Na^+/K^+ -ATFaza ustidan ortiqcha tormozlovchi ta'sir bartaraf etiladi, membrana elektrofiziologik barqarorligi tiklanadi va aritmogen potensial keskin kamayadi. Klinik amaliyotda antidotga ehtiyojni belgilovchi belgilar sifatida og'ir bradikardiya, yuqori darajali atrioventrikulyar bloklar, davolashga javob bermaydigan ventrikulyar aritmiyalar, gemodinamik beqarorlik, o'tkir zaharlanish fonida giperkaliemiya va boshqa hayot uchun xavfli ko'rinishlar ko'rsatiladi.

Spesifik antidot dozasi ikki yo'l bilan hisoblanadi: agar yutilgan digoksin miqdori taxminan ma'lum bo'lsa, yutilgan mg miqdori 0,8 koeffitsient bilan (o'rtacha

biofoydalanish) tuzatiladi va har bir 40 mg Fab vial taxminan 0,5 mg digoksinni bog‘lashini inobatga olgan holda viallar soni aniqlanadi; formulaviy ifodada bu yondashuv viallar soni $\approx (\text{yutilgan digoksin mg} \times 0,8) \div 0,5$ ko‘rinishida qo‘llanadi. Agar yutilgan miqdor noma’lum bo‘lsa, ammo plazmadagi barqaror holat darajasi o‘lchangan bo‘lsa, tana massasi va taqsimlanish hajmiga tayangan hisob ishlatiladi; amaliyotda qulay soddalashtirilgan formula sifatida viallar soni $\approx (\text{serum digoksin ng/ml} \times \text{tana massasi kg}) \div 100$ qo‘llanadi, bu Vd ning o‘rtacha qiymatlari hisobga olingan holda klinik qaror qabul qilishni tezlashtiradi. Og‘ir o‘tkir zaharlanish holatlarida, ayniqsa gemodinamik beqarorlik yoki og‘ir aritmiyalar kuzatilganda, dastlab empirik tarzda 5–10 viallarni yuborish, so‘ng klinik javobga qarab qo‘shimcha dozani rejalashtirish taktik jihatdan maqsadga muvofiq bo‘ladi. Fab yuborilgach, rutinda qo‘llanadigan immunoanalitik testlar Fab-bilan bog‘langan digoksinni ham aniqlashi mumkinligi sababli, serumdagi “digoksin darajasi” vaqtincha noto‘g‘ri yuqori ko‘rinadi; shuning uchun keyingi baholash klinik dinamikaga, yurak ritmi va kaliy ko‘rsatkichlariga tayangan holda olib boriladi.

Zaharlanish manbasini cheklash va so‘rilishni kamaytirish dastlabki yordamning yana bir muhim ustunidir. Vaqt oynasi erta bo‘lsa, bir martalik faollashtirilgan ko‘mir berish maqsadga muvofiqdir; digoksin va ayrim glikozidlar uchun enterohepatik resirkulyatsiya sezilarli bo‘lgan hollarda ko‘p martalik ko‘mir rejimi (interval bilan takroriy dozalash) qo‘llanilganda dori ichak bo‘shlig‘iga chiqarilgan metabolitlarini bog‘lab, qayta so‘rilishni kamaytirishi mumkin. Gastrik lavaj zamonaviy protokollarda cheklangan ko‘rsatmaga ega bo‘lib, faqat juda erta va hayot uchun xavfli miqdor yutilgan, aspiratsiya xavfi boshqariladigan sharoitdagina ko‘rib chiqiladi. Polietilen-glikol asosidagi butun ichak yuvish usuli faqat juda katta miqdor yutilgan va kengaytirilgan dekontaminatsiya talab etilgan vaziyatlarda maxsus sharoitda qo‘llanadi; hemodializ va gemoperfuziya esa glikozidlarning katta taqsimlanish hajmi va to‘qimalarga chuqur bog‘lanishi sababli odatda samarasiz hisoblanadi.

Aritmiyalarni boshqarish xavfsizlik tamoyillari bo'yicha qat'iy algoritmgaga tayanadi. Simptomatik bradikardiya yoki o'tkazuvchanlik bloklarida atropin standart dozada sinab ko'riladi; javob yetarli bo'lmasa, vaqtinchalik transkutan yoki transvenoz kardiostimulyatsiya ko'rib chiqiladi, biroq manipulyatsiya paytida aritmogenlik xavfi kamaytirilishi, elektrolitlar oldindan tuzatilishi lozim. Ventrikulyar aritmiyalar uchun lidokain yoki fenitoin ko'p hollarda afzal topiladi, chunki ular glikozidga xos elektrofiziologik beqarorlikni kuchaytirmasdan aritmogen o'choqlarni bostira oladi; sinf IA va ayrim III antiaritmiklar glikozid toksikligida repolyarizatsiya dinamikasini noxush tomonga siljitishi mumkinligi sababli ehtiyotkorlik bilan yoki umuman qo'llanmasligi kerak. Gemodinamik beqaror aritmiya holatida sinxronlashtirilgan past energiyali kardioverziya oxirgi chora sifatida baholanadi, chunki glikozid toksikligida elektr terapiya o'zi ham fibrillyatsiya yoki og'ir aritmiyalarni qo'zg'ashi ehtimoli bor; shuning uchun avvalo antidot va elektrolit tuzatish ustuvor hisoblanadi.

Elektrolit disbalansini tuzatish toksiklikni kamaytirishning asosiy shartidir. Gipokaliemiya glikozidlarning Na^+/K^+ -ATFaza bilan bog'lanishini kuchaytirib, aritmogen potensialni oshiradi; shu bois kaliy fiziologik oraliqqa ehtiyotkor tomir ichiga kiritish orqali qaytariladi, tezkor infuziyalardan qochiladi va EKG nazorati ostida bosqichli tuzatish amalga oshiriladi. Gipomagnezemiya aniqlansa, magniy sulfatini tomir ichiga ehtiyotkor dozada berish ventrikulyar ektopiya va polimorf aritmiyalarga moyillikni kamaytirishi mumkin. O'tkir digoksin zaharlanishi bilan birga kechayotgan giperkaliemiya yomon prognoz belgisidir va u birinchi navbatda Fab yuborilishiga ko'rsatma bo'ladi; kaliyni tezkor pasaytirish uchun insulin-glyukoza infuziyasi ko'rib chiqilishi mumkin. Tomir ichiga kaltsiy berish masalasi bahsli bo'lib, o'tkir digoksin toksikligida ko'p protokollarda kaltsiyni qo'llash tavsiya etilmaydi; prioritet chora sifatida Fab yuborish, glyukoza-insulin bilan kaliyni hujayra ichiga ko'chirish va kislota-ishqor muvozanatini barqarorlashtirishga e'tibor qaratiladi.

Antidot yuborilgach monitoring strategiyasi klinik ko'rsatkichlar, ritm nazorati va metabolik parametrlar dinamikasiga tayanadi. Fab yuborilishidan keyin zardobdagi

“digoksin” darajalari immunoanalitik aniqlashning xususiyati sababli ma’lum muddat chalg’ituvchi bo’lib qolishi mumkin, shu davrda klinik yaxshilanish, yurak urish chastotasi, o’tkazuvchanlik, aritmiya chastotasi, arterial bosim, diurez va qondagi kaliy darajasi asosiy baholash mezonlari sifatida tanlanadi. Qon zardobidagi kaliy davomli nazorat qilinadi, chunki og’ir o’tkir zaharlanishda Fab yuborilishidan so’ng Na^+/K^+ -ATFaza faoliyatining tiklanishi bilan kaliy hujayra ichiga qaytadi va gipokaliemiya rivojlanishi mumkin; bu holat o’z vaqtida to’g’rilanmasa, yangi aritmiyalar xavfini oshiradi.

Digitoksin bilan zaharlanishda spesifik Fabning samaradorligi digoksindagidek to’liq isbotlangan darajada emas; amaliyotda asosiy e’tibor kengaytirilgan dekontaminatsiyaga, ko’p martalik faollashtirilgan ko’mirga, elektrolitlar va ritmni qat’iy nazorat qilishga qaratiladi; ayrim holatlarda Fabning kross-reaktiv bog’lanishi tufayli klinik foyda kuzatilishi mumkin, ammo qaror individual klinik kontekst asosida qabul qilinadi va uzoq yarim parchalanish davri sabab monitoring davri kengaytiriladi. Buyrak yetishmovchiligi, keksa yosh, past tana massasi, gipoksiya, o’tkir koronar sindromlar va o’tkazuvchanlik tizimi anomaliyalarida toksiklik rivojlanish xavfi yuqoriroq bo’lgani uchun, bu guruhlarda antidotga o’tish chegaralari pastroq, monitoring chastotasi esa yuqoriroq bo’lishi lozim; pediatrik amaliyotda doza hisoblari tana massasiga qat’iy bog’lab, maxsus jadval va protokollarga muvofiq amalga oshiriladi, homiladorlik va laktatsiyada esa ona va homila xavfsizligi doirasida antidotning foyda-xavf nisbati individual baholanadi.

Dori-dori o’zaro ta’sirlarini inobatga olgan holda toksiklikni oldini olish strategiyasi muhim profilaktik qatlamni tashkil etadi. P-glikoprotein ingibitorlari (ba’zi antiaritmiklar, kalsiy kanal blokatorlari va boshqa preparatlar) digoksin darajasini oshirishi, induktorlar esa kamaytirishi mumkin; antibiotiklar ichak mikrobitasini o’zgartirib biofoydalanishni oshirishi yoki pasaytirishi ehtimoli bor. Antatsidlar va qatronlar so’rilishni kamaytirishi tufayli peroral glikozidlar ular bilan vaqt bo’yicha ajratib qabul qilinadi. Diuretiklar bilan kombinatsiyada elektrolit nazorati kuchaytiriladi; kaliyni tejovchi vositalar yoki qo’shimcha kaliy tuzlari bilan balans

ushlab turiladi, magniy yetishmovchiligi aniqlansa, u izchil tuzatiladi. Bemorni o'qitish profilaktikaning ajralmas qismidir: dori qabul qilish jadvali, doza o'zgartirmaslik, o'tkazib yuborilgan dozani to'ldirish qoidalari, ko'ngil aynishi, qusish, ranglarni g'alati ko'rish, bosh aylanishi, hushdan ketish, yurak urishining sezilarli sekinlashishi kabi belgilar paydo bo'lsa, zudlik bilan murojaat qilish zarurligi aniq tushuntiriladi.

Xulosa qilib aytganda, kardioaktiv glikozidlar toksikligini davolash algoritmi hayotiy ko'rsatkichlarni barqarorlashtirish, aritmiyalarni fiziologik xavfsiz diapazonda nazorat qilish, elektrolitlarni ehtiyotkorlik bilan tuzatish, so'rilishni cheklash, maqsadli antidotni o'z vaqtida yuborish va Fabdan keyingi monitoringni klinik mezonlar asosida olib borishdan iborat bo'ladi. Ushbu izchil, bosqichma-bosqich va fiziologik asoslangan yondashuv og'ir asoratlarning oldini olish, yurak ritmini barqarorlashtirish, hemodinamikani tiklash va bemorning qisqa hamda o'rta muddatli prognozini yaxshilashga xizmat qiladi.

2.2. Yurak glikozidlariga o'xshash ta'sirga ega no-glikozid dorilar

Yurak glikozidlariga o'xshash ta'sirga ega bo'lgan no-glikozid dorilar farmakoterapiya sohasida yurak yetishmovchiligi va miokard disfunktsiyalarini boshqarishda yangi bosqichni boshlab bergan preparatlar sinfini tashkil etadi. Ular tarkibida klassik glikozidlarga xos steroid yadro yoki qand zanjiri mavjud bo'lmasa-da, farmakodinamik jihatdan yurak mushaklarining inotrop faolligini oshirish, yurak chiqishini yaxshilash va gemodinamik barqarorlikni tiklash kabi o'xshash samaralarni yuzaga keltiradi. Mazkur dori vositalari turli kimyoviy guruhlariga mansub bo'lsa-da, ularning umumiy terapevtik maqsadi yurak qisqaruvchanligini oshirish va kislorod iste'molini kamaytirish o'rtasida fiziologik muvozanatni saqlashdir. No-glikozid yurak stimulyatorlari, ayniqsa, kardioaktiv glikozidlarning tor terapevtik oraliq, toksiklik va to'planish xavfi bilan bog'liq cheklovlarini bartaraf etish maqsadida ishlab chiqilgan. Ularning asosiy klinik ustunliklari orasida tez ta'sir boshlanishi,

dozani aniq nazorat qilish imkoniyati, qisqa yarim parchalanish davri va toksik asoratlarning xavfining pastligi mavjud.

No-glikozid yurak stimulyatorlari farmakologik jihatdan bir necha guruhlariga bo'linadi: fosfodiesteraza (PDE) ingibitorlari (milrinon, inamrinon), adenilat-siklaza tizimi stimulyatorlari (dobutamin, dopamin), natriy-kanal modulyatorlari (levosimendan) va sarkoplazmatik kaltsiy bog'lovchi oqsillarni sensitize qiluvchi agentlar (kaltsiy-sensitizatorlar). Ushbu dorilar yurak mushaklarining qisqaruvchanligini oshirishni turli molekulyar mexanizmlar orqali amalga oshiradi. PDE-III ingibitorlari yurak hujayralarida cAMP darajasini oshirib, kaltsiy oqimini kuchaytiradi, shu orqali ijobiy inotrop ta'sir ko'rsatadi. Dobutamin esa β_1 -adrenoretseptorlarni stimulyatsiya qilib, yurak qisqarishini kuchaytiradi, shu bilan birga periferik qarshilikni kamaytirib, yurak chiqishini oshiradi. Levosimendan o'ziga xos mexanizmga ega bo'lib, miokard hujayralaridagi troponin C bilan o'zaro ta'sirda kaltsiyni sezuvchanligini oshiradi, natijada yurak qisqaruvchanligi kuchayadi, ammo kislorod iste'moli ortmaydi. Bu mexanizm yurakning energiya sarfini oshirmasdan kontraktil faoliyatni yaxshilash imkonini beradi, shu sababli levosimendan zamonaviy yurak yetishmovchiligi terapiyasida alohida o'rin tutadi.

Yurak glikozidlariga nisbatan no-glikozid dorilarning eng muhim afzalliklaridan biri ularning farmakokinetik barqarorligi va fiziologik regulatsiya mexanizmlariga integratsiyalashgan ta'siridir. Masalan, dobutamin va dopamin endogen katexolaminlarning sinergetik analoglari sifatida organizmda tabiiy retseptorlar bilan o'zaro muvofiq ishlaydi, bu esa ularning doza-ta'sir munosabatini nazorat qilishni osonlashtiradi. Fosfodiesteraza ingibitorlari yurak mushaklari va qon tomir silliq mushaklarida ikkilamchi xabarchi tizimlarni modulyatsiya qilib, yurak chiqishini oshiradi va venoz tiqilishni kamaytiradi. Bu sinf dorilari qisqa muddatli gemodinamik dekompensatsiyalar, og'ir yurak yetishmovchiligi yoki kardioxirurgik amaliyotlardan so'ng kuzatiladigan o'tkir miokard disfunktsiyalarida ishlatiladi. Kaltsiy-sensitizatorlar esa yurak energetik zaxiralarini tejab, sistolik samarani oshiradi, shu

bilan birga diastolik relaksatsiyani buzmasdan yurak siklining fiziologik ritmini saqlab qoladi.

Klinik jihatdan yurak glikozidlariga o'xshash ta'sirga ega no-glikozid vositalar yurak yetishmovchiligida, ayniqsa miokard kontraktil funksiyasining keskin pasaygan, lekin yurak ritmi va o'tkazuvchanligi nisbatan saqlangan hollarda qo'llanadi. Ular intensiv terapiya sharoitida qisqa muddatli inotrop qo'llab-quvvatlashni ta'minlab, yurak chiqishini tezda normallashtirish, qon bosimini barqarorlashtirish, organ perfuziyasini tiklash va kislorod etkazib berish samaradorligini oshirish imkonini beradi. Ayrim preparatlar, xususan levosimendan, yurakning end-diastolik bosimini kamaytiradi, sistolik chiqishni oshiradi va o'pka arterial bosimini pasaytiradi. Shu bilan birga, yurak glikozidlaridan farqli ravishda, ular elektrofiziologik tizimga to'g'ridan-to'g'ri aritmogen ta'sir ko'rsatmaydi, shuning uchun yurak ritmi beqarorligi bo'lgan bemorlarda nisbatan xavfsiz hisoblanadi.

No-glikozid inotrop dorilarni qo'llashda asosiy e'tibor ularning ta'sir davomiyligi va metabolik xususiyatlarini hisobga olishga qaratiladi. Milrinon va inamrinon kabi PDE-III ingibitorlari qisqa yarim parchalanish davriga ega bo'lib, vena ichiga yuborilgandan so'ng bir necha daqiqa ichida gemodinamik samarani yuzaga keltiradi. Ularning ta'siri qisqa muddatli bo'lgani sababli surunkali yurak yetishmovchiligida ularni uzoq muddat qo'llash tavsiya etilmaydi, ammo o'tkir dekompensatsiyalarda, ayniqsa yurak transplantatsiyasiga tayyorlanayotgan yoki mexanik yordam tizimlari ishlatilayotgan bemorlarda yuqori samaradorlik beradi. Dobutamin esa faqat infuziya davomida ta'sir ko'rsatadi, infuziya to'xtatilgach, bir necha daqiqa ichida gemodinamik ta'sir pasayadi; bu xususiyat uni dozalashni nozik titrlashga imkon beradi. Levosimendanning yarim parchalanish davri nisbatan uzoq, faol metabolitlari esa 70–80 soatgacha davom etuvchi inotrop ta'sirni ta'minlaydi; bu bemorlarda uzoq muddatli yurak barqarorligini saqlashga yordam beradi.

Shunday qilib, yurak glikozidlariga o'xshash ta'sirga ega no-glikozid dorilar zamonaviy kardiologik farmakoterapiyada muhim o'rin egallaydi. Ular yurak chiqishini oshirishda samarali, toksiklik xavfi past, farmakokinetik nazorat imkoniyati

yuqori va fiziologik regulyatsiyaga mos mexanizmlarga ega. Ayniqsa o'tkir yurak yetishmovchiligi, kardiojen shok, og'ir miokard depressiyasi va kardioxirurgik operatsiyalardan keyingi davrda bu dori vositalari yurak glikozidlarining xavfsiz muqobili sifatida klinik amaliyotda keng qo'llanmoqda. Shu bilan birga, ularning qo'llanishi doimiy monitoring, individual farmakodinamik javobni baholash va yurak ritmi barqarorligini kuzatish bilan birga olib borilishi lozim.

No-glikozid inotrop dorilarning farmakodinamik mexanizmlari va klinik qo'llanilishi.

No-glikozid inotrop dorilar yurak mushaklarining qisqaruvchanligini oshirishni klassik glikozid mexanizmidan chetda, ya'ni Na^+/K^+ -ATFaza blokadasiz, boshqa molekulyar nishonlar orqali ta'minlaydi; shu sababli ularning elektrofiziologik profili, gemodinamik ta'siri va xavfsizlik oynasi turlicha bo'lib, klinik qo'llanilishda sharoitga mos, maqsadga yo'naltirilgan tanlovni talab qiladi. Ushbu sinfning asosiy vakillari sifatida adrenergik agonistlar (dobutamin, klinik kontekstga ko'ra dopamin), fosfodiesteraza-III ingibitorlari (milrinon, inamrinon) hamda kaltsiy-sensitizator vositalar (levosimendan) tilga olinadi; ayrim mamlakatlarda kiritilgan amaliy protokollar ularni o'tkir dekompensatsiyalangan yurak yetishmovchiligi, kardiojen shok, kardioxirurgik amaliyotdan so'nggi past chiqish sindromi va ayrim maxsus holatlarda qisqa muddatli inotrop ko'mak sifatida tavsiya etadi. Farmakodinamik jihatdan adrenergik agonistlar cAMP hosil bo'lishini oshiruvchi retseptor bog'li mexanizm orqali, PDE-III ingibitorlari cAMP parchalanishini tormozlash orqali, kaltsiy-sensitizatorlar esa troponin C kompleksining kaltsiyni sezish qobiliyatini orttirish orqali miokard kontraktilitetini kuchaytiradi; natijada sistolik hajm va yurak chiqishi oshadi, organ perfuziyasi yaxshilanadi va venoz tiqilish kamayadi.

Adrenergik agonistlar ichida dobutamin β_1 -adrenoretseptorlarni ustun stimulyatsiya qiluvchi vosita sifatida kardiomyosit ichida adenilat-siklaza faolligini kuchaytiradi, bu cAMP darajasining ortishiga, protein kinaza A orqali L-tipli kaltsiy kanallarining ochiqqligi oshishiga va sarkoplazmatik retikulumdan kaltsiy ajralishining kuchayishiga olib keladi; ushbu zanjir sistola paytida aktin-miozin o'zaro ta'sirini samarali qiladi

va ijobiy inotrop ta'sirni ta'minlaydi. β_2 -reseptorlar darajasidagi nisbiy faollik periferik vazodilatatsiyani keltirib chiqarishi, umumiy periferik qarshilikni bir oz kamaytirishi mumkin; bu yurakning keyingi yuklamasini pasaytiradi va chiqishni yanada samarali qiladi. Klinik amaliyotda dobutamin infuziyasi ta'siri deyarli darhol boshlanadi va infuziya tugagach tez so'nadi; shu xususiyat dozani nozik titrlash, gemodinamik maqsadlarga aniq yo'naltirishni osonlashtiradi. Biroq uzoq davom etuvchi stimulyatsiyada β -reseptorlarning desensitizatsiyasi va downregulyatsiyasi tufayli tachifilaksiya kuzatilishi, yuqori dozalarda miokard kislorod sarfi ortishi va aritmogenez xavfi ko'tarilishi mumkin; shuning uchun dobutamin odatda qisqa muddatli ko'mak sifatida, EKG, arterial bosim va perfuziya markerlari doimiy nazorati ostida qo'llanadi. Dopamin doza-bog'liq, retseptor-selektiv ta'sirga ega: past dozalarda dopaminerg, o'rta dozalarda β_1 -inotrop, yuqori dozalarda α -vasokonstriktor ta'sir ustun; klinik qo'llanishda umumiy perfuziyani va qon bosimini bir vaqtda qo'llab-quvvatlash zarurati tug'ilganda, aniq hemodinamik maqsadlar bilan ehtiyotkor titrlash ostida ishlatiladi. "Buyrakni himoya qiluvchi" past doza dopamin yondashuvi zamonaviy talqinlarda ishonchli foyda ko'rsatmagan; shuning uchun faqat perfuziya va gemodinamik ehtiyoj asosida qo'llanadi.

Fosfodiesteraza-III ingibitorlari cAMP parchalanishini to'xtatib, kardiomyosit ichida ikkilamchi xabarchi konsentratsiyasini oshiradi; bu PKA orqali kaltsiy oqimini kuchaytiradi va ijobiy inotrop ta'sirni yuzaga keltiradi. Shu bilan birga, tomir silliq mushagida cAMP ko'payishi vazodilatatsiyani keltirib chiqaradi; demak, milrinon "inodilatator" sifatida bir vaqtning o'zida kontraktilitetni oshiradi va old hamda keyingi yuklamani pasaytiradi. Bunday kombinatsiyalangan ta'sir o'ng qorincha yetishmovchiligi, o'pka gipertenziyasi komponenti bo'lgan past chiqish sindromlarida kislorod yetkazib berish-davrani yaxshilashi mumkin; ayni paytda, arterial gipotenziya, reflektor taxikardiya va aritmiya xavfi nazoratni talab qiladi. Milrinonning klirensi asosan buyrak orqali bo'lgani sabab, buyrak funksiyasi pasaygan bemorda kumulyatsiya va gipotenziya xavfi ortadi; doza kreatinin klirensiga moslashtiriladi. Inamrinon o'xshash farmakodinamik profilda bo'lsa-da,

trombotsitopeniya va jigar bilan bog‘liq nojo‘ya ta’sirlar sabab klinik amaliyotda kamroq qo‘llanadi. Har ikki PDE-III ingibitori ambulatoriy sharoitda uzoq muddatli qo‘llash uchun tavsiya etilmaydi, chunki surunkali qo‘llashda mortalitetning ortishi kuzatilgan; ularning o‘rni intensiv terapiyada, qisqa muddatli bridge strategiyalarida va beta-blokada fonida dobutaminga nisbatan kamroq ta’sir kuzatiladigan holatlarda kuchliroq.

Kaltsiy-sensitizatorlar ichida levosimendan miokard kontraktil apparatining kaltsiyni sezish qobiliyatini oshirish orqali energetik jihatdan “tejamkor” inotropiya yaratadi: troponin C bilan kalsiyga bog‘liq konformatsion o‘zaro ta’sirni barqarorlashtirib, sistolik kuchni orttiradi, biroq sarkoplazmatik kaltsiyni keskin ko‘paytirib yubormaydi; shu bois kislorod sarfi haddan tashqari oshmaydi va diastolik relaksatsiya saqlanadi. Vaskulyar K_ATP kanallarini ochish orqali arterio-venoz vazodilatatsiya yuzaga keladi, bu old va keyingi yuklamani pasaytiradi; natijada yurak chiqishi ortadi, o‘pka kapillyar bosimi kamayadi. Levosimendanning faol metabolitlari uzoqroq yarim parchalanish davriga ega bo‘lib, infuziyadan keyin ham bir necha kun davomida hemodinamik barqarorlikni qo‘llab-quvvatlay oladi; shu bilan birga, arterial bosimi past bemorda dastlabki bosqichda gipotenziya xavfi bor, shuning uchun titrlash sekin, nazorat esa zich olib boriladi. Beta-blokatorlar fonida levosimendan ta’siri saqlanib qolishi uning qo‘llanishini kengaytiradi, chunki retseptor pastga regulyatsiyasi va adrenergik desensitizatsiya sharoitida ham miofibrillar sezuvchanlikni oshirish mexanizmi samarali bo‘lib qoladi.

Klinik qo‘llanilish amaliyotida agent tanlovi hemodinamik maqsadlar, ritm holati, arterial bosim, periferik qarshilik, o‘pka bosimlari va bemorning fon terapiyasiga bog‘liq ravishda amalga oshiriladi. Arterial bosimi nisbatan saqlangan, periferik qarshiligi yuqori, beta-blokator qabul qilayotgan bemorda milrinon yoki levosimendan ko‘pincha maqsadga muvofiq, chunki ular retseptordan mustaqil cAMP ortishi yoki miofibrillar sezuvchanlik orqali ta’sir qiladi. Past bosimli, sepsisga xos vazoplegiya qo‘shilganda yoki markaziy vazokonstriksiyaga ehtiyoj borida dobutamin vazopressorlarga qo‘shimcha sifatida yurak chiqishini oshirish uchun

tanlanadi; bunda noradrenalin bilan kombinatsiya ko‘pincha optimal bo‘ladi, chunki noradrenalin arteriole tonusini tiklaydi, dobutamin esa kontraktilitetni ko‘taradi. O‘ng qorincha yetishmovchiligi va o‘pka gipertenziyasi fonida milrinon yoki levosimendan o‘pka tomirlariga ham foydali vazodilatator ta’sir ko‘rsatib, o‘ng qorincha yuklamasini kamaytirishi mumkin; ammo bu holatda arterial bosimga hushyor yondashuv zarur.

No-glikozid inotroplarning afzalligi ularning tez titrlanishi, qisqa ta’sir oynasi va ayrimlarining beta-blokada fonida ham samaradorligidir; xatar tomonida esa aritmogenez, gipotenziya, miokard kislorod sarfining oshishi, takifilaksiya, trombotsitopeniya va buyrak klirensiga bog‘liq kumulyatsiya kabi omillar bor. Shuning uchun ular ko‘pincha “qisqa kurs” rejimida, aniq yakuniy maqsad bilan ishlatiladi: perfuziyani tiklash, diurezni yo‘lga qo‘yish, laktatni pasaytirish, qon bosimini xavfsiz diapazonga keltirish va asosiy kasallikning patogenetik davolashiga ko‘prik yaratish. Doza odatda pastdan boshlanadi, kichik qadamlar bilan oshiriladi, yurak urish chastotasi, ritm, arterial bosim, diurez, markaziy venoz bosim yoki invaziv ko‘rsatkichlar, shuningdek laborator markerlar (laktat, kreatinin) uzluksiz baholanadi. Beta-blokator qabul qilayotgan bemorda dobutaminning kutilgan ta’siri zaif bo‘lishi mumkin; bunda milrinon yoki levosimendan muqobil bo‘lib xizmat qiladi. Bu agentlar bilan birga elektrolitlar fiziologik diapazonda ushlab turiladi, chunki gipokaliemiya va gipomagnezemiya aritmogenez xavfini oshiradi.

Maxsus klinik holatlarda tanlov yanada ehtiyotkor bo‘ladi. Og‘ir aorta stenoz mavjud bo‘lganda kuchli vazodilatatsiya yurak perfuziyasini yomonlashtirib yuborishi mumkin, shuning uchun levosimendan va PDE-III ingibitorlari titrlanishi juda ehtiyotkor; dinamik chiqish traktining obstruksiyasi bilan kechadigan gipertrofik kardiomiopatiyada kuchli inotropiya obstruksiyani kuchaytirishi ehtimoli bor, bu holatda inotropilar faqat zarurat bo‘lsa, minimal dozalarda va aniq monitoring ostida qo‘llanadi. Ishemik substratli bemorda dobutamin miokard kislorod sarfini oshirib, stenokardik simptomlarni kuchaytirishi mumkin; bu vaziyatda dozani minimal samarali darajada ushlash, kislorod balansini yaxshilash va zaruratda muqobil agentga

o'tish ko'rib chiqiladi. Postkardiyotomiya past chiqish sindromida levosimendan infuziyasi ayrim markazlarda oldindan rejalashtirilgan qo'llab-quvvatlash sifatida ishlatiladi, chunki u kontraktilitetni energiya samarali yo'l bilan oshiradi va o'pka bosimlarini pasaytiradi.

Monitoring va xavfsizlik strategiyasi no-glikozid inotropalar bilan davolashning ajralmas qismidir. Real vaqt EKG, invaziv yoki noinvaziv arterial bosim monitoringi, kislorod saturatsiyasi, diurez va klinik perfuziya ko'rsatkichlari, laborator parametrlardan laktat, kreatinin, elektrolitlar davriy baholanadi. Milrinonda buyrak funksiyasiga moslashtirilgan dozani tanlash gipotenziya va aritmiya xavfini kamaytiradi; levosimendanda dastlabki gipotenziya ehtimoli sabab suyuqlik holati va vazopressor ehtiyoji oldindan baholanadi; dobutaminda taxiaritmiya yoki ishemik belgilar paydo bo'lsa, darhol dozani qayta ko'rib chiqish yoki alternativaga o'tish talab etiladi. Uzoq muddatli ambulatoriy inotrop infuziyalar mortalitetni oshirishi mumkinligi sababli, bunday strategiyalar faqat ko'prik sifatida yoki palyativ kontekstlarda, qat'iy mezonlar asosida tanlanadi; imkon qadar asosiy etiologiyani tuzatish, neyrohumoral blokadani to'liq yo'lga qo'yish, suyuqlik balansini optimallashtirish va mexanik qo'llab-quvvatlash vositalari bilan integratsiya qilish ko'zlanadi.

Dori-dori o'zaro ta'sirlar ham farmakodinamik samaraga ta'sir ko'rsatadi. Beta-blokatorlar fonida dobutaminning samarasi susayishi mumkin; milrinon β -reseptorlardan mustaqil ishlagani sabab bunday vaziyatda afzal bo'lishi mumkin. Diuretiklar bilan birga qo'llanganda elektrolitlar nazorati kuchaytiriladi; antiaritmiklar bilan kombinatsiyada repolyarizatsiya dinamikasiga qo'shiluvchi ta'sirlar yodda tutiladi. Vazopressorlar bilan birga qo'llashda maqsadli xarita tuziladi: noradrenalin arteriole tonusini tiklaydi, inotrop esa kontraktilitetni ko'taradi; bu ikki yo'nalish integratsiyasi ko'pincha perfuziyani fiziologik diapazonda ushlab turishning eng xavfsiz usulidir.

Xulosa qilib aytganda, no-glikozid inotrop dorilar turli molekulyar nishonlar orqali ijobiy inotropiya va, ko'pincha, foydali vazodilatatsiya ta'minlab, o'tkir

dekompensatsiyalangan yurak yetishmovchiligi va past chiqish sindromlarida tezkor, titrlanuvchi va maqsadga yo'naltirilgan ko'mak beradi. Ularning farmakodinamik profili agentlar kesimida sezilarli farqlangani uchun tanlov bemorning hemodinamik holati, ritm, arterial bosim, beta-blokada mavjudligi, o'pka tomirlaridagi bosimlar va buyrak funksiyasiga mos individual strategiyaga tayanadi; muvaffaqiyatning kaliti esa EKG va gemodinamik monitoring, elektrolit balansini izchil ushlab turish, qisqa muddatli va aniq maqsadli qo'llash, xavf belgilarini erta tanish hamda etiologik va neyrohumoral davolashni imkon qadar tezroq to'liq yo'lga qo'yishdan iboratdir.

No-glikozid inotrop dorilarning xavfsizlik profili, farmakologik cheklovlari va istiqbolli rivojlanish yo'nalishlari.

No-glikozid inotrop dorilar yurak yetishmovchiligi, kardiojen shok va past chiqish sindromlarida qisqa muddatli gemodinamik barqarorlashtirish vositasi sifatida katta klinik ahamiyat kasb etsa-da, ularning qo'llanilishi xavfsizlik, dozaga bog'liq ta'sirlar, metabolik moslashuv va uzoq muddatli prognoz nuqtai nazaridan cheklovlarga ega. Ushbu preparatlar yurak glikozidlariga nisbatan toksikligi past, ammo baribir yurak ritmi, arterial bosim va miokard energetik balansiga ta'sir ko'rsatuvchi dori vositalaridir; shuning uchun ularning qo'llanilishi faqat qat'iy nazorat ostida, individual fiziologik va farmakokinetik omillarni hisobga olib amalga oshirilishi lozim. No-glikozid inotropilar, ayniqsa β -adrenomimetiklar va PDE-III ingibitorlari, cAMP darajasini oshirgan holda kaltsiy oqimini kuchaytiradi, bu esa qisqa muddatda kontraktilitetni yaxshilasa-da, uzoq muddatli qo'llanilganda miokard kislorod sarfini oshirishi, elektrofiziologik beqarorlikni kuchaytirishi va hujayra energetikasida disbalans keltirib chiqarishi mumkin. Shu sababli, klinik amaliyotda bu dori vositalarining qo'llanilishi "ko'prik" strategiyasi sifatida, ya'ni yurak transplantatsiyasiga tayyorlanayotgan, mexanik yordam tizimlari o'rnatilgan yoki o'tkir dekompensatsiyadan so'ng qisqa muddatli inotrop qo'llab-quvvatlash zarur bo'lgan bemorlarda cheklangan muddatda amalga oshiriladi.

No-glikozid inotropilarning xavfsizlik profilini baholashda ularning aritmogenez potentsiali, gipotenziya xavfi, elektrolit disbalansi va perfuziya parametrlariga ta'sir

darajasi asosiy mezon sifatida olinadi. β -adrenomimetiklar, xususan dobutamin, yuqori dozalarda β_2 -reseptorlarni ham stimulyatsiya qilib, periferiya vazodilatatsiyasini keltirib chiqaradi; bu arterial bosimni pasaytiradi va o'z navbatida yurak perfuziyasini yomonlashtiradi. Bundan tashqari, katexolaminlarning ortiqcha faolligi miokardda katexolamin to'planishiga, kaltsiy ortiqcha kirishiga va oksidlovchi stressning kuchayishiga olib keladi; bu holat reperfuziya shikastlanishini og'irlashtirishi va aritmiyalarni qo'zg'ashi mumkin. Shuning uchun adrenergik inotroplar qisqa muddatli kurslar bilan, minimal samarali dozalarda, EKG, arterial bosim va elektrolitlar doimiy nazorati ostida qo'llanadi. PDE-III ingibitorlari, xususan milrinon, arterial bosimni pasaytiruvchi (vazodilasyon) xususiyatga ega bo'lgani sababli, gipotenziya, reflektor taxikardiya va aritmiyalar xavfi mavjud; bu holat ayniqsa past perfuziyali yoki sepsisga xos vazoplegik holatlarda e'tiborga olinadi. Shu bilan birga, milrinonning uzoq muddatli qo'llanilishi surunkali yurak yetishmovchiligida mortalitetni oshirishi aniqlangan; shu sababli u faqat o'tkir dekompensatsiyalarda, qisqa muddatli infuziya shaklida ishlatiladi. Levosimendan esa kaltsiy sezuvchanlikni oshiruvchi energetik jihatdan tejamkor mexanizm tufayli kislorod sarfini orttirmasdan yurak chiqishini yaxshilaydi, biroq kuchli arterio-venoz vazodilasyon ta'siri gipotenziya va reflektor taxikardiya xavfini oshiradi, shuning uchun infuziya bosqichida gemodinamik monitoring majburiy hisoblanadi.

No-glikozid inotroplarning metabolik ta'siri ham klinik nazoratni talab qiladi. β -agonistlar glikogenoliz va lipolizni faollashtirib, giperglikemiya chaqirishi mumkin, bu esa diabetik bemorlarda glyukozani nazorat qilishni qiyinlashtiradi. Shuningdek, katexolaminlarning uzoq ta'siri β -reseptorlarning desensitizatsiyasiga va miokardning adrenergik javobining susayishiga olib keladi, bu esa farmakodinamik ta'sirni kamaytiradi va dori samaradorligini pasaytiradi. PDE-III ingibitorlari trombosit funksiyasiga salbiy ta'sir ko'rsatib, trombositopeniya yoki qon ketish xavfini oshiradi. Levosimendan uzoq muddatli ta'sirga ega faol metabolitlari tufayli bir necha kunlik gemodinamik barqarorlik ta'minlasa-da, arterial gipotenziya yoki aritmiya xavfi saqlanib qoladi, shuning uchun infuziya tugagandan keyin ham bemor

kuzatuvda bo'lishi shart. Elektrolit muvozanati, ayniqsa kaliyning fiziologik diapazonida saqlanishi, barcha inotrop terapiya turlarida xavfsizlikning markaziy sharti hisoblanadi, chunki gipokaliemiya aritmogen potensialni keskin oshiradi.

No-glikozid inotroplarning farmakologik cheklovlari ularning qisqa ta'sir muddati, dozaga bog'liq nojo'ya samaralari va yurak mushaklarida uzoq muddatli strukturaviy o'zgarishlarga olib kelish ehtimoli bilan belgilanadi. β -agonistlarning uzoq muddatli qo'llanilishi miokard gipertrofiyasi, reseptorlarning kamayishi va kislorod sarfining oshishiga olib keladi; bu esa ularni surunkali yurak yetishmovchiligida ishlatishni cheklaydi. PDE-III ingibitorlari miokard energetikasini vaqtincha yaxshilasa-da, surunkali qo'llanilganda apoptoz va fibrozni kuchaytirishi mumkin. Shu sababli zamonaviy yurak yetishmovchiligi protokollarida no-glikozid inotropar "qisqa muddatli ko'mak" sifatida baholanadi, ularning asosiy maqsadi — bemorni o'tkir dekompensatsiyadan chiqarish, perfuziyani tiklash va asosiy patogenetik davolashni yo'lga qo'yishdan iborat.

So'nggi yillarda yurak mushaklarining energiya almashinuvi, mitoxondrial nafas olish zanjiri va sarkomer mexanikasi darajasida yangi farmakologik nishonlarni o'rganish natijasida no-glikozid inotropar rivojining istiqbolli yo'nalishlari shakllanmoqda. Kaltsiy-sensitizatorlarning yangi avlodi, ayniqsa omecamtiv mecarb il kabi miozin-aktivatorlar, miokard qisqaruvchanligini oshirishni kaltsiy oqimini kuchaytirmasdan, to'g'ridan-to'g'ri miozin boshining ATPaz faolligini modulyatsiya qilish orqali ta'minlaydi; bu energiya tejankor, kislorod sarfini oshirmaydigan yangi mexanizm sifatida yurak farmakoterapiyasida katta istiqbolga ega. Bundan tashqari, mitoxondrial nafas zanjirini optimallashtiruvchi, miokardda ATP ishlab chiqarishni barqarorlashtiruvchi molekulalar (masalan, elamipretid) ham sinov bosqichida bo'lib, yurak kontraktil faoliyatini metabolik yo'l bilan qo'llab-quvvatlash konsepsiyasini ilgari surmoqda. Bu yangi sinflar yurak glikozidlariga o'xshash, ammo toksiklikdan xoli, uzoq muddatli xavfsiz inotrop ta'sir yaratishga qaratilgan bo'lib, klinik farmakologiyada yurak yetishmovchiligi terapiyasining kelajak paradigmasini belgilashi kutilmoqda.

No-glikozid inotrop dorilar yurak yetishmovchiligi terapiyasida o'z o'rniga ega bo'lgan, ammo ehtiyotkor qo'llanishni talab qiluvchi farmakologik vositalardir. Ularning afzalligi yurak chiqishini tezda oshirish, perfuziyani tiklash va kislorod balansini yaxshilashda namoyon bo'ladi, cheklovlari esa qisqa ta'sir muddati, aritmogenlik, gipotenziya va uzoq muddatli qo'llanishda yurak mushaklarida salbiy qayta qurilish xavfi bilan bog'liq. Shu bois no-glikozid inotrop har doim kompleks davolashning tarkibiy qismi sifatida, asosiy neyrohumoral blokadalar va patogenetik terapiya bilan birgalikda, qat'iy monitoring va individual baholash sharoitida qo'llanishi lozim. Shu yondashuv yurak yetishmovchiligi bo'lgan bemorlarda qisqa muddatli klinik foyda bilan bir qatorda uzoq muddatli hayot sifatini ham yaxshilash imkonini beradi.

2.3. Inotrop, xronotrop, dromotrop va batmotrop ta'sir mexanizmlarining farmakologik asoslari.

Yurak faoliyatini farmakologik boshqarishda inotrop, xronotrop, dromotrop va batmotrop ta'sirlar bir-biri bilan uzviy bog'langan to'rtta funksional yo'nalishni ifodalaydi; ular kardiomyositlarning ion oqimlari, ikkilamchi xabarchilar tizimi, retseptorlararo signal uzatuv zanjirlari va to'qima darajasidagi o'zaro ta'sirlar orqali amalga oshadi. Inotrop ta'sir yurak mushaklarining qisqaruv kuchini belgilasa, xronotrop ta'sir yurak urish chastotasini o'zgartiradi, dromotrop ta'sir yurakning elektr impulslarini o'tkazish tezligini modulyatsiya qiladi, batmotrop ta'sir esa kardiomyositlar va o'tkazuvchi tizim hujayralarining qo'zg'aluvchanlik chegarasini belgilaydi. Ushbu to'rtta yo'nalishning har biri molekulyar darajada ion kanallari, nasos va tashuvchi oqsillar, retseptorlar va fermentlar, shuningdek sarkomer va sarkoplazmatik retikulum tarkibiy qismlarining muvofiqlashtirilgan faoliyatiga tayanadi. Shuning uchun farmakologik aralashuv natijasida kuzatiladigan har qanday klinik o'zgarish, aslida, kardiomyosit ichidagi kaltsiy almashinuvining fazoviy-vaqtinchalik dinamikasi, membrana potentsialining shakllanishi va interstitsial elektr ulanmalarining yaxlitligi bilan belgilanadi.

Inotrop ta'sirning hujayraviy asosi kalsiy signalizatsiyasi va sarkomer darajasidagi aktin-miozin o'zaro ta'sirini optimallashtirishga borib taqaladi. Miokard qisqaruvi sistola davrida L-tipli kaltsiy kanallarining ochilishi va sarkoplazmatik retikulumdan riano-din retseptorlari orqali kaltsiyning keskin chiqishi bilan boshlanadi; hosil bo'lgan kaltsiy uchquni troponin C bilan bog'lanib, tropomiozin kompleksining konformatsiyasini o'zgartiradi va miozin boshlarining aktin filamentlariga siklik bog'lanishiga sharoit yaratadi. Diastolada esa SERCA nasosi fosfolamban regulyatsiyasi ostida kaltsiyni sarkoplazmatik retikulunga qaytarib to'playdi, natriy-kaltsiy almashinuvi tashuvchisi orqali ortiqcha kaltsiy hujayradan chiqariladi, shu tariqa istirohat holatidagi kalsiy fondi yangilanadi. Ijobiy inotropik vositalar ushbu zanjirning turli bo'g'inlariga ta'sir qiladi: beta1-adrenomimetiklar adenilat-siklaza orqali cAMP darajasini oshirib, PKA vositasida L-tipli kaltsiy kanallarini va fosfolambanni fosforlaydi; fosfodiesteraza-III ingibitorlari cAMP parchalanishini cheklab, kaltsiy oqimini kuchaytiradi; kaltsiy sezgirlashtiruvchilar troponin C bilan kaltsiyning funksional bog'lanishini kuchaytirib, oksidlovchi yuklamani orttirmasdan qisqaruv samaradorligini oshiradi. Aksincha, salbiy inotrop dorilar (kaltsiy kanali blokatorlari, ayrim antiaritmik vositalar) kardiomyosit ichiga kaltsiy kirishini qisqartiradi yoki miofibrillar javobni pasaytiradi. Natijada inotrop modulyatsiya sistolik hajmga, shundan kelib chiqib yurak chiqishiga bevosita ta'sir ko'rsatadi; bu qon bosimini belgilovchi klassik munosabat orqali o'z ifodasini topadi, chunki arterial bosim odatda yurak chiqishi va umumiy periferik qarshilik ko'paytmasiga proporsional.

Xronotrop ta'sirning molekulyar negizi sinoatriyal tugun hujayralarining diastolik depolyarizatsiya tezligiga bog'liq bo'lib, bunda "if" yoki funny oqim deb ataluvchi HCN kanallari, T- va L-tipli kaltsiy kanallari, shuningdek kaltsiyning ichki saqlash omborlaridan tsitozoldagi tebranishlari hal qiluvchi ahamiyatga ega. Beta1-retseptorlarning faollashuvi sinoatriyal tugunda cAMP darajasini oshiradi, cAMP bevosita HCN kanallariga bog'lanib ularning ochilish ehtimolini oshiradi, natijada diastolik depolyarizatsiya tezlashadi va yurak urish chastotasi ko'tariladi. M2-

muskarin retseptorlarining faollashuvi esa Gi oqsillar orqali adenilat-siklaza faolligini pasaytiradi, GIRK kanallari orqali kaliy chiqishi kuchayadi, diastolik potentsial chuqurlashadi, depolyarizatsiya sekinlashadi va yurak urishi sustlashadi. Adenozin A1 retseptorlari ham o'tkazuv tugunlarida cAMPni kamaytirish orqali salbiy xronotrop va dromotrop ta'sir ko'rsatadi. Shu yo'sinda xronotrop modulyatsiya yurakning avtonom ritm generatori tezligini o'zgartiradi, bu esa yurak chiqishiga ko'paytiruvchi yoki kamaytiruvchi ta'sir ko'rsatishi mumkin; biroq klinik amaliyotda urish chastotasining haddan tashqari ortishi diastolik to'lishni qisqartirib, minut hajmni kutilganidek oshirmasligi, aksincha miokard perfuziyasini yomonlashtirishi mumkinligi doimo inobatga olinadi.

Dromotrop ta'sir yurakning o'tkazuv tizimi, ayniqsa atrioventrikulyar tugun, His tutami va Purkinje tolalari bo'ylab impuls o'tish tezligining o'zgarishi bilan belgilanadi. Atrioventrikulyar tugun depolyarizatsiya uchun asosan kaltsiy oqimlariga tayanadi, shu sababli L-tipli kaltsiy kanallari oqimini kamaytiruvchi dorilar impuls o'tishini sekinlashtiradi va PR oralig'ini uzaytiradi; aksincha, beta-adrenergik stimulyatsiya o'tkazuvchanlikni tezlashtiradi. Gap-yoriq birikmalarini tashkil etuvchi konneksin oqsillari (masalan, Cx40 va Cx43) o'tkazuvchanlik sinkronligini ta'minlaydi; me'yoriy fosforlanish holati buzilganda yoki ishemik sharoitda bog'lanish qobiliyati pasayganda, o'tkazuv tizimi bo'ylab heterogennlik kuchayadi va qayta kirish davrlari uchun sharoit yuzaga keladi. Farmakologik jihatdan salbiy dromotrop ta'sir ko'rsatadigan vositalar (kardioselektiv beta-blokatorlar, nondigidropiridin kalsiy kanal blokatorlari, adenosin) supraventrikulyar taxiaritmiyalarda qorinchalarga o'tuvchi impulsar sonini kamaytirish orqali klinik foyda beradi; shuningdek, atrioventrikulyar tugunni surunkali ortiqcha qo'zg'alishdan himoya qiladi. Dromotrop ta'sirning ortishi, masalan, haddan ziyod adrenergik faollik fonida, o'tkazuvchanlikni tezlashtirib, yuqori tezlikdagi ritmlarda qorinchalarni ham yuqori chastotaga tortishi mumkin; bu esa hemodinamik beqarorlikni kuchaytiradi.

Batmotrop ta'sir – qo'zg'aluvchanlik chegarasi va ektopik impulsar paydo bo'lishiga moyillikni belgilovchi mexanizm – membrana potentsiali barqarorligi, ion kanallari

qayta ochilish kinetikasi va hujayra ichidagi kaltsiy tebranishlarining uyg'unligiga tayanadi. Natriy kanallarining holati, repolyarizatsiyaga mas'ul kaliy oqimlari, diastoladagi kaltsiy mikrotebranishlari va $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ almashinuvining yo'nalishi qo'zg'aluvchanlikni aniqlaydi. Hujayra ichida kaltsiyning ortib ketishi kech va ertasiy depolyarizatsiyalarni keltirib chiqarishi, natijada ektopik o'choqlar paydo bo'lishi mumkin; bu mexanizm glikozid toksikligi, og'ir gipokaliemiya, katexolamin ortiqcligi yoki fosfodiesteraza ingibitsiyasi sharoitida yanada yaqqol namoyon bo'ladi. Farmakologik yondashuvda batmotrop ta'sirni pasaytirish uchun natriy kanali blokatorlari (I-sinf antiaritmiklar), kaltsiy kanali blokatorlari va beta-blokatorlar qo'llanadi; ular depolyarizatsiya tezligini kamaytiradi, refrakterlikni cho'zadi, kaltsiy tebranishlarini me'yorlashtiradi va ektopik impulslar zanjirini uzadi. Aksincha, katexolaminlar, fosfodiesteraza ingibitorlari yoki gipokaliemiya kabi holatlar qo'zg'aluvchanlik chegarasini pasaytiradi va aritmogenez xavfini oshiradi.

Yurak elektrofiziologiyasining fazali modeli yuqoridagi to'rtta ta'sirni yagona ramkada tushunishga imkon beradi. Ishchi miokard hujayrasining harakat potentsiali 0-faza (tez depolyarizatsiya, asosan natriy oqimi), 1-faza (qisqa dastlabki repolyarizatsiya), 2-faza (plato, kaltsiy kirishi va kaliy chiqishi muvozanati), 3-faza (kech repolyarizatsiya, kaliy ustuvorligi), 4-faza (istirohat potentsiali) bosqichlaridan iborat; o'tkazuv tugunlarida esa 0-faza asosan kaltsiyning oqimi hisobiga, 4-faza esa tashqi va ichki oqimlar balansidagi spontan depolyarizatsiya hisobiga yuzaga keladi. Inotrop modulyatsiya 2-faza kaltsiy kirishiga va sarkoplazmatik retikulumdan kaltsiy ajralishiga ta'sir qilib, qisqarish kuchini o'zgartiradi; xronotrop modulyatsiya 4-faza depolyarizatsiya burchagini o'zgartiradi; dromotrop ta'sir 0-faza ko'tarilish tezligi va gap-yoriq birikmalar o'tkazuvchanligiga bog'liq; batmotrop ta'sir esa 4-faza barqarorligi va 3-faza yakunlanish kinetikasiga, shuningdek ion gradientlari tiklanishining to'liq bo'lishiga tayanadi. Shu sababli, bir farmakologik aralashuv ko'pincha to'rtta yo'nalishning bir nechtasini bir vaqtning o'zida o'zgartiradi; masalan, beta-blokatorlar salbiy xronotrop va dromotrop ta'sirlar bilan birga salbiy

inotrop komponentni ham yuzaga keltirishi, ammo uzoq muddatda kislorod sarfini kamaytirib, barqarorlikni yaxshilashi mumkin.

Ikkilamchi xabarchilar tizimi bu to'rtta ta'sirning umumiy tilidir. cAMP–PKA yo'li beta-adrenergik stimulyatsiyada markaziy o'rin tutib, kaltsiy kirishi va sarkoplazmatik retikulumdan kaltsiy ajralishini kuchaytiradi; cGMP–PKG yo'li esa ayrim kontekstlarda L-tipli kaltsiy kanallarini tormozlash, fosfolambanni boshqa fosforlanish naqshlari bo'yicha modulyatsiya qilish orqali inotrop va xronotrop ta'sirlarni pasaytiradi. CaMKII faollashuvi diastolik kaltsiy oqimlarini kuchaytirib, batmotrop beqarorlik xavfini oshirishi mumkin; shu bois oksidlovchi stress, hiperglikemiya yoki surunkali katexolamin yuklamasida CaMKII orqali aritmogenez mexanizmlari ahamiyatli bo'ladi. Endotelial azot oksidi va natriuretik peptidlar orqali cGMP signalizatsiyasi o'tkazuvchanlik tizimi va sinoatriyal tugunda tinchlantiruvchi rol o'ynashi, periferik qarshilikni kamaytirishi va yurak yuklamasini yengillashtirishi mumkin.

To'qima darajasida o'tkazuv tizimi anatomik yaxlitligi, tolalararo elektr ulanishlar va ekstrasellyulyar matriks holati farmakologik ta'sirlarning yakuniy natijasini belgilaydi. Ishemiya, fibroz yoki yallig'lanish fonida heterogennlik ortadi, refrakterlik mozaikasi shakllanadi va qayta kirish yo'llari uchun anatomik-elektr substrat paydo bo'ladi; bunday sharoitda batmotrop va dromotrop modulyatsiyaning kichik o'zgarishlari ham klinik jihatdan yirik aritmiyalarga yo'l ochishi mumkin. Shuning uchun farmakologik boshqaruv faqat bir ko'rsatkichga emas, balki integratsiyalashgan tizimga yo'naltirilishi kerak: inotrop foyda xronotrop nazorat, dromotrop xavfsizlik va batmotrop barqarorlik bilan muvofiqlashtirilgan taqdirdagina hemodinamik yutuqqa aylanadi.

Klinik natijalar sathida inotrop, xronotrop, dromotrop va batmotrop ta'sirlarning uyg'unligi yurak chiqishi, to'qima perfuziyasi, arterial bosim va ritm barqarorligini belgilaydi. Inotrop kuchayishi diastolik to'lish va koronar perfuziya hisobiga muvozanatlangan bo'lishi kerak; xronotrop ko'tarilish infuziya va kislorod etkazib berish bilan moslashtirilishi shart; dromotrop sekinlashish supraventrikulyar ritm

buzilishlarida foydali, lekin juda kechiktirilsa hemodinamika yomonlashishi mumkin; batmotrop pasayish aritmogenezni kamaytiradi, ammo haddan ziyod pasayish o'tkazuvchanlik bloklari xavfini oshiradi. Shunday qilib, farmakologik strategiya har doim maqsadli, bosqichma-bosqich va monitoringga tayanadigan bo'lishi, elektrolitlar, kislota-ishqor muvozanati, buyrak-jigar funksiyasi va hamroh kasalliklar hisobga olinishi zarur. Aynan shu tizimli yondashuv yurak farmakoterapiyasida barqaror, xavfsiz va klinik jihatdan ahamiyatli natijani ta'minlaydi.

Yurak faoliyatining farmakologik regulyatsiyasi: klinik va amaliy yondashuvlar.

Yurak faoliyatini tartibga soluvchi farmakologik yondashuvlar tibbiy amaliyotda turli klinik holatlarda — yurak yetishmovchiligi, aritmiyalar, ishemiya, gipertoniya, shuningdek, shoshilinch reanimatsion vaziyatlarda — asosiy terapevtik vosita sifatida qo'llaniladi. Ular inotrop, xronotrop, dromotrop va batmotrop ta'sirlarning o'zaro bog'liq mexanizmlarini maqsadli boshqarish orqali yurakning mexanik, elektr va metabolik barqarorligini tiklashni maqsad qiladi. Har bir farmakologik sinfning ta'sir yo'nalishi, qo'llanish sharoiti, dozalash xususiyatlari va xavfsizlik profili klinik qaror qabul qilishda hal qiluvchi omil hisoblanadi. Zamonaviy kardioterapiyada bu dorilar integratsion prinsiplarga asoslanib qo'llaniladi, ya'ni faqat alohida simptomni emas, balki butun kardiogemodinamik tizimni barqarorlashtirish maqsad qilinadi.

Farmakodinamik jihatdan ijobiy inotropik vositalar (masalan, dobutamin, milrinon, levosimendan) yurak qisqaruv kuchini oshirish orqali yurak chiqishini ko'paytiradi. Dobutamin β_1 -adrenoretseptorlarni stimulyatsiya qilib, adenilat-siklaza–cAMP–PKA yo'li orqali L-tipli Ca^{2+} kanallarini faollashtiradi, natijada sistolik kaltsiy oqimi ortadi. Milrinon esa fosfodiesteraza-III ni ingibitsiya qilib, cAMP parchalanishini kamaytiradi va kardiomyosit ichida kaltsiyning saqlanishini kuchaytiradi. Levosimendan kaltsiy sezgirlashtiruvchi sifatida troponin-C bilan kaltsiyning bog'lanish samaradorligini oshiradi, shu orqali kislorod sarfini orttirmasdan kontraktil funksiyani kuchaytiradi. Bunday preparatlar asosan o'tkir yurak yetishmovchiligi va kardiogen shok holatlarida qisqa muddatli gemodinamik yengillik beradi. Biroq

ularning uzoq muddatli qo'llanishi β -retseptorlarning desensitizatsiyasi, arrhythmogen xavf yoki oksidlovchi stress orqali miokardning qayta ishemiyasiga olib kelishi mumkin, shu sababli monitoring va doza titrlash muhim ahamiyatga ega. Aksincha, salbiy inotropik dorilar (masalan, β -blokatorlar, nondigidropiridin turidagi kalsiy kanal blokatorlari) yurak qisqaruv kuchini pasaytirib, miokardning kislorod ehtiyojini kamaytiradi. β -blokatorlar (metoprolol, bisoprolol, nebivolol) β_1 -retseptorlarni raqobatli tormozlab, katexolaminlarning yurakka haddan ziyod ta'sirini cheklaydi; bu esa diastolik to'lishni yaxshilaydi, ritm barqarorligini oshiradi va remodeling jarayonlarini sekinlashtiradi. Shu bilan birga, uzoq muddatda yurak yetishmovchiligida ularning prognozni yaxshilovchi samarasi isbotlangan. Kalsiy kanal blokatorlari (verapamil, diltiazem) **AV-o'tkazuvchanlikni** sekinlashtirib, supraventrikulyar taxiaritmiyalarni bartaraf etadi. Ularning salbiy inotrop ta'siri yurak chiqishi past bo'lgan bemorlarda ehtiyotkorlik bilan qo'llanadi.

Xronotropik modulyatsiya yurak urish chastotasini nazorat qilishda muhim rol o'ynaydi. Salbiy xronotrop vositalar (β -blokatorlar, ivabradin, nondigidropiridin kalsiy antagonistlari) yurak ritmini sekinlashtirib, diastolik perfuziyani yaxshilaydi va yurakning energetik samaradorligini oshiradi. Ivabradin o'ziga xos tarzda **sinoatriyal tugundagi "If" oqimini** to'sadi, bu esa yurak urish chastotasini kamaytiradi, ammo kontraktil kuchni o'zgartirmaydi. **Ijobiy xronotrop** vositalar (atropin, izoproterenol) esa bradikardiya yurak urishini tezlashtiradi; ular odatda reanimatsion sharoitda yoki **atrioventrikulyar blok** bilan kechuvchi holatlarda qo'llaniladi. Biroq, haddan tashqari xronotropiya diastolik to'lishni qisqartiradi va yurak chiqishini kamaytiradi, shuning uchun yurak yetishmovchiligida u faqat qisqa muddatli stimulyatsiya maqsadida ishlatiladi.

Dromotropik vositalar yurakning elektr o'tkazuv tizimiga ta'sir qiladi. **Salbiy dromotrop** ta'sir ko'rsatuvchi preparatlar (adenozin, β -blokatorlar, verapamil) atrioventrikulyar tugun orqali impuls o'tishini sekinlashtiradi, shu bilan **supraventrikulyar taxikardiyalarni** to'xtatadi. **Ijobiy dromotrop** ta'sir, masalan, β -adrenergik stimulyatorlarda kuzatiladi, u elektr impuls o'tishini tezlashtiradi, lekin

aritmialar xavfini ham oshiradi. Klinika amaliyotida dromotrop regulatsiya yurakning **elektr barqarorligini** saqlash uchun muvozanat bilan olib boriladi, chunki o'tkazuvchanlikning keskin o'zgarishi qayta kirishli aritmialarning asosiy sababi bo'lishi mumkin.

Batmotropik modulyatsiya yurakning **qo'zg'aluvchanlik chegarasini** boshqaradi va aritmialar profilaktikasida hal qiluvchi ahamiyat kasb etadi. **Salbiy batmotrop** dorilar (klass I va III antiaritmiklar, β -blokatorlar, kalsiy kanal blokatorlari) depolyarizatsiyani sekinlashtiradi, refrakterlikni uzaytiradi va ektopik fokuslar paydo bo'lishini to'sadi. Masalan, amiodaron natriy va kaliy oqimlarini barqarorlashtirib, membrana potentsialini stabil holatda ushlab turadi; lidokain ishemik to'qimada ektopik impulslarning o'tishini cheklaydi. **Ijobiy batmotrop** holatlar (katexolamin ortiqchiligi, gipokaliemiya, glikozid toksikligi) esa yurak hujayralarining qo'zg'aluvchanligini oshirib, **ekstrasistoliya** yoki **fibrillyatsiya** xavfini kuchaytiradi. Shu sababli, **elektrolit balansini** me'yorlashtirish va **metabolik homeostazni** ta'minlash yurak xavfsizligining ajralmas qismidir.

Yurak faoliyatini farmakologik boshqarishda **kombinatsiyalangan yondashuv** tobora ko'proq ahamiyat kasb etmoqda. Masalan, yurak yetishmovchiligida **ACE-ingibitor + β -blokator + diuretik + aldosteron antagonisti** majmuasi **inotrop, xronotrop, dromotrop va batmotrop** barqarorlikni kompleks ta'minlaydi: qon bosimi pasayadi, yurak chiqishi optimallashtiriladi, remodellashtirish to'xtaydi va ritm barqarorlashadi. Shuningdek, yangi avlod preparatlar — **ARNI sinfi (angiotenzin retseptor–neprilizin ingibitorlari)**, **SGLT2-ingibitorlar** — yurakning metabolik samaradorligini oshirib, farmakologik regulatsiyaning yangi bosqichini ifodalaydi. Bu dorilar orqali yurakning **energetik balansini** yaxshilash, **oksidlovchi stressni** kamaytirish va **ion gomeostazini** tiklash maqsad qilinadi.

Yurak faoliyatini modulyatsiyalovchi vositalarni tanlashda **individual farmakogenetik farqlar, retseptor polimorfizmlari, elektrofiziologik xususiyatlar va hamroh kasalliklar** hisobga olinishi kerak. Klinik amaliyotda yurak preparatlarining farmakologik monitoringi (EKG, qon elektrolitlari, yurak chiqishi, sistolik hajm, QT

oralig'i va boshqalar) muntazam olib borilishi zarur. Buning natijasida dorilarning **inotrop–xronotrop–dromotrop–batmotrop** uyg'unligi nazorat ostida saqlanadi, yurakning adaptiv imkoniyatlari esa maksimal darajada qo'llab-quvvatlanadi. Shu asosda farmakologik yondashuv nafaqat yurak funksiyasini tiklaydi, balki butun **kardiovaskulyar tizimning barqaror gomeostazini** ta'minlaydi.

III BOB. QON TOMIR TONUSINI BOSHQARUVCHI VOSITALAR

Qon tomir tonusini boshqaruvchi vositalar — bu yurak-qon tomir tizimining funksional barqarorligini ta'minlash, arterial bosimni normallashtirish va to'qimalarning optimal perfuziyasini saqlab qolishga qaratilgan farmakologik modulyatorlar sinfidir. Ular tomir devorining silliq mushak hujayralarida kalsiy, azot oksidi, adrenergik va renin-angiotenzin signallari orqali amalga oshadigan murakkab mexanizmlar zanjiriga ta'sir qiladi. Qon tomir tonusi me'yorda vazokonstriktor (toraytiruvchi) va vazodilatator (kengaytiruvchi) ta'sirlar muvozanati bilan belgilanadi. Ushbu muvozanatning buzilishi gipertoniya, yurak yetishmovchiligi, shok, ishemiya yoki periferik qon aylanishi yetishmovchiligi kabi klinik holatlarning patogenezaida markaziy rol o'ynaydi.

3.1 Qon tomir kengaytiruvchi vositalar (vazodilatatorlar).

Qon tomir kengaytiruvchi vositalar silliq mushak hujayralarida kalsiy oqimlari, ikkilamchi xabarchilar va miozin fosforlanish darajasini maqsadli modulyatsiya qilish orqali tomir devori tonusini pasaytiradigan, periferik va visseral perfuziyani yaxshilaydigan, yurakning old yuklamasi va keyingi yuklamasini optimallashtiradigan farmakologik modulatorlardir. Vazodilatatsiya fiziologik jihatdan endoteliy tomonidan ishlab chiqariladigan azot oksidi, prostatsiklin va endoteliyga bog'liq

giperpolyarizatsiya faktorlarining ta'siri ostida yuzaga keladi; patologik holatlarda esa bu mexanizmlar disbalansi periferik qarshilikning ortishi, arterial bosimning ko'tarilishi, koronar va periferik ishemiya, mikrotsirkulyator oqimning buzilishi bilan namoyon bo'ladi. Dorivor vazodilatatorlar shu tabiiy yo'llarni kuchaytirishi yoki ularga parallel o'tuvchi molekulyar nishonlarni faollashtirishi natijasida tomir relaksatsiyasini tiklaydi; klinik natija sifatida esa arterial bosimning pasayishi, yurak chiqishining energetik samaradorligi ortishi, end-organ perfuziyasining yaxshilanishi va simptomlarning yengillashi kuzatiladi.

Molekulyar darajada tomir relaksatsiyasining asosiy o'qi miozin yengil zanjir fosfatazasining faollashuvi hamda sarkoplazmatik kalsiy kontsentratsiyasining kamayishidir. Endotelial azot oksidi guanilat-siklazani faollashtirib, sGMP hosil bo'lishini kuchaytiradi; cGMP esa protein kinaza G orqali miozin yengil zanjir fosfatazasini aktivlaydi, shu bilan aktin-miozin ko'priklari dissotsiatsiyasini osonlashtiradi va relaksatsiyani yuzaga keltiradi. Prostatsiklinlar adenilat-siklaza orqali cAMP darajasini oshirib, protein kinaza A vositasida L-tipli kalsiy kanallari va boshqa regulyator tugunlarni tormozlaydi. Shuningdek, K⁺ kanallarining faollashuvi membrana giperpolyarizatsiyasiga, L-tipli kalsiy kirishining kamayishiga va sarkoplazmik retikulumdan kalsiy ajralishining susayishiga olib keladi. Shu sababli zamonaviy vazodilatatorlar asosan uch yo'ldan birini nishonga oladi: NO-cGMP tizimini kuchaytirish, Ca²⁺ kirishini cheklash yoki cAMP vositasida miozin fosforlanishini pasaytirish.

Klinik amaliyotda an'anaviy va keng qo'llanadigan guruhlardan biri organik nitratlar hisoblanadi. Nitroglitserin, izosorbid dinitrat va izosorbid mononitrat tomir endoteliyida yoki to'g'ridan-to'g'ri silliq mushakda NO donorlik qiladi, guanilat-siklazani faollashtiradi va cGMP darajasini oshiradi. Ushbu dori vositalari venulyar tomir yotog'ini kengaytirib, old yuklamani kamaytiradi, koronar tomirlarni kengaytirib, subendokardial perfuziyani yaxshilaydi, shuningdek, epikardial spazmlarni bartaraf etadi. Nitratlarga xos nojo'ya ta'sirlarga bosh og'rig'i, yuzning qizarishi, ortostatik gipotenziya va reflektor taxikardiya kiradi; davomli yoki yuqori

dozalarda tolerans rivojlanishi mumkin, shuning uchun amaliyotda nitratsiz interval qo'llash orqali ta'sirning susayishini oldi olinadi. Tez ta'sir qiluvchi shakllar stenokardiya xurujida simptomatik yengillik beradi, uzoq ta'sir qiluvchilar esa profilaktikada foydali bo'ladi.

Kalsiy kanallari blokatorlari tomir silliq mushaklarida L-tipli kalsiy kanallarini selektiv to'sib, kalsiyni hujayraga kirishini kamaytiradi va relaksatsiyani yuzaga chiqaradi. Digidropiridinlar (amlodipin, nifedipin) asosan tomirlarda ta'sir ko'rsatib, periferik qarshilikni pasaytiradi va arterial bosimni tushiradi; nondigidropiridinlar (verapamil, diltiazem) esa tomirlar bilan birga yurakning o'tkazuv tizimi va qisqaruvchanligiga ham ta'sir etadi. Klinik jihatdan digidropiridinlar arterial gipertoniya va periferik vazospazmlarda, nondigidropiridinlar esa supraventrikulyar aritmiyalar va vazospastik stenokardiyada qo'llanadi; nondigidropiridinlarning salbiy inotrop va dromotrop ta'siri yurak chiqishi past bo'lgan holatlarda ehtiyotkorlikni talab qiladi.

Renin–angiotenzin–aldosteron tizimi bilan bog'liq ikkita katta guruh – angiotenzinni aylantiruvchi ferment ingibitorlari va angiotenzin retseptor blokatorlari – tomir tonusini barqaror pasaytirish, endotelial funksiyani yaxshilash va arteriyalarning struktur qayta tuzilishini sekinlashtirishda muhim o'rin tutadi. ACE ingibitorlari (enalapril, lisinopril, ramipril) angiotenzin II sintezini cheklash bilan birga bradikinin parchalanishini kamaytiradi, bu esa NO va prostatsiklin ishlab chiqishini kuchaytiradi. ARB guruhiga mansub losartan, valsartan va macitentan bilan chalkashmaslik kerak bo'lgan valsartan kabi preparatlar AT1-retseptorlarni bloklay, angiotenzin II ning vazokonstriktor va aldosteronotrof ta'sirini bartaraf etadi. Ushbu sinflar arterial gipertoniya, yurak yetishmovchiligi va diabetik nefropatiyada hemodinamik va organi himoya qiluvchi afzalliklar beradi. Nojo'ya ta'sirlarga ACE ingibitorlarida yo'tal va kam hollarda anjiootok, ikkala guruhda ham giperkaliemiya va buyrak funksiyasi ko'rsatkichlarida o'zgarishlar kiradi; shuning uchun elektrolit va kreatinin monitoringi tavsiya etiladi.

NO–cGMP yo‘lini farmakologik kuchaytiruvchi yana bir toifa to‘g‘ridan-to‘g‘ri guanilat-siklaza stimulyatorlari va fosfodiesteraza-5 ingibitorlaridir. Riociguat kabi stimulyatorlar guanilat-siklazani NO dan mustaqil faollashtirib, cGMP sintezini oshiradi; bu, ayniqsa, ayrim o‘pka gipertenziyasi fenotiplarida foydali bo‘lishi mumkin. Fosfodiesteraza-5 ingibitorlari (sildenafil, tadalafil) cGMP parchalanishini sekinlashtiradi, tomir relaksatsiyasini kuchaytiradi va o‘pka qon tomirlarida bosimni pasaytiradi; ular o‘pka arterial gipertenziasida funksional ko‘rsatkichlarni yaxshilashi bilan tanilgan. Mazkur sinfda bosh og‘rig‘i, yuz qizarishi, qorong‘ilikka moslashuvda o‘zgarishlar kabi nojo‘ya ta’sirlar uchraydi, shuningdek organik nitratlar bilan xavfli gipotenziya sinergiyasi mavjudligi yodda tutiladi.

To‘g‘ridan-to‘g‘ri ta’sir qiluvchi arteriodilatatorlar – gidralazin va minoksidil – silliq mushaklarda K⁺ kanallarini ochish yoki kalsiy signallarini distal darajada susaytirish orqali arteriyalarni kengaytiradi. Ularning venulyar yotakka ta’siri nisbatan kuchsiz bo‘lib, periferik qarshilikning pasayishi va reflektor simpatik faollashuv tufayli taxikardiya va natriy-suyuqlik retensiyasi yuzaga kelishi mumkin; shu sababli klinik amaliyotda odatda β -blokatorlar va diuretiklar bilan kombinatsiyada qo‘llanadi. Minoksidil kuchli arteriodilatator bo‘lib, refrakter gipertoniya holatlarida ko‘rib chiqiladi; soch follikulalariga ta’siri tufayli gipertrixoz kuzatilishi mumkin. Gidralazin ba’zan yurak yetishmovchiligida nitrat bilan birga afzallik berishi mumkin bo‘lgan kombinatsiyaga kiritiladi.

Pulmonar qon tomir tonusini modulyatsiya qiluvchi maxsus vositalar orasida prostatsiklin analoglari (epoprostenol, treprostinil, iloprost) va prostatsiklin retseptor agonisti (selekssipag) alohida o‘rin tutadi. Ular cAMP orqali silliq mushak relaksatsiyasini kuchaytiradi, trombosit agregatsiyasini kamaytiradi va o‘pka arterial qarshiligini pasaytiradi. Endotelin retseptor antagonistlari (bosentan, ambrisentan, macitentan) ET-A va qisman ET-B retseptorlaridagi kuchli vazokonstriktor signalni bloklab, vaskulyar tonusni tushiradi va o‘pka gipertenziyasi bo‘lgan bemorlarning funksional ko‘rsatkichlarini yaxshilaydi. Bu guruhlarda jigar fermentlarining oshishi,

periferik shishlar, burun bitishi va gemoglobin konsentratsiyasida pasayish kabi nojo'ya ta'sirlar nazoratni talab qiladi.

Alfa-1 adrenoretseptor blokatorlari – prazosin, doksazosin – periferik arteriyalar va venulalarda postsinaptik α_1 retseptorlarni raqobatli to'sib, simpatik vositachilikdagi vazokonstriksiyanı kamaytiradi. Ular arteriyal bosimni pasaytirishda samarali bo'lsa-da, ilk dozaga bog'liq ortostatik gipotenziya va reflektor taxikardiya xavfi mavjud. Klinik yondashuvda bu sinf odatda ikkinchi navbatdagi variant sifatida yoki benign prostata giperplaziyasida ikkilamchi foyda ko'zlab tanlanadi, chunki pastki siydik yo'llari simptomlarini yengillashtirishda ham yordam beradi.

Silliq mushak tonusi nazoratida markaziy neyrohumoral mexanizmlar ham bevosita ta'sir ko'rsatadi. Markaziy ta'sirli agonistlar (masalan, klonidin, metildopa) simpatik oqimni susaytirib, periferik tomir qarshiligini pasaytiradi; ular markaziy α_2 retseptorlar orqali noradrenergik neyronlarning chiqarishini tormozlaydi. Bu preparatlar sedatsiya, quruq og'iz va ortostatik reaksiyalar kabi nojo'ya ta'sirlarga ega bo'lishi mumkin; shuningdek, to'satdan to'xtatilganda qaytish gipertenziyasi kuzatilishi ehtimoli bor. Shu sababli ulardan foydalanishda bosqichma-bosqich titrlash va uzluksiz klinik monitoring muhimdir.

Vazodilatatorlarni qo'llashda xavfsizlik profili va farmakokinetik xususiyatlar klinik qarorni belgilaydi. Tomirlarni tez kengaytiruvchi vositalar akut sharoitlarda foydali bo'lsa-da, ularning keskin preload va afterloadni pasaytirishi koronar perfuziya bosimiga ta'sir ko'rsatishi mumkin, shuning uchun tarangligi yuqori bo'lgan stenozlarda ehtiyotkorlik zarur. Uzluksiz infuziyalar bilan ishlanadigan nitroprussid kabilarda sianid yoki tiotsianat to'planishi xavfi bo'lishi mumkin; bu holat uzoq infuziyalar va buyrak-jigar funksiyasi buzilishlarida ayniqsa dolzarb bo'ladi. Kaltsiy kanal blokatorlari bilan β -blokatorlarni kombinatsiyalashda dromotrop salbiy ta'sir summatsiyasi ehtimoli inobatga olinadi. Fosfodiesteraza-5 ingibitorlarini organik nitratlar bilan birga qo'llash qat'iyon tavsiya etilmaydi, chunki bu chuqur gipotenziya epizodlariga olib kelishi mumkin.

Terapevtik strategiya ko‘pincha ko‘p komponentli bo‘lib, vazodilatatorlar boshqa sinflar bilan birgalikda muvozanatli hemodinamik ta’sirni ta’minlaydi. Arterial gipertoniya RAAS blokerlari, diuretiklar va kalsiy kanal blokatorlarining turli kombinatsiyalari periferik qarshilik, qon hajmi va neurohumoral faollikni birgalikda modulyatsiya qiladi. Ishemik yurak kasalligida nitratlar simptomatik yengillashuv beradi, β -blokatorlar esa miokardning kislorod ehtiyojini kamaytiradi; bu kombinatsiyalar diastolik perfuziya va energetik samaradorlikni yaxshilaydi. O‘pka arterial gipertenziyasida prostatsiklin yo‘li agonistlari, endotelin retseptor antagonistlari va cGMP tizimini kuchaytiruvchi dorilar individual fenotip va tolerabilitetga qarab bosqichma-bosqich tanlanadi.

Monitoring tamoyillari vazodilatator terapiyaning ajralmas qismi bo‘lib, arterial bosim, yurak urish chastotasi, EKG parametrlar, elektrolitlar, buyrak va jigar funksiyasi ko‘rsatkichlari, shuningdek klinik simptomlar dinamik kuzatuvini o‘z ichiga oladi. Maqsad bosim ko‘rsatkichlariga bosqichma-bosqich erishish, to‘qima perfuziyasini yomonlashtirmaslik, reflektor kompensatsiya mexanizmlarini (taxikardiya, suyuqlik retensiyasi) vaqtida aniqlash va oldini olishdir. Uzoq muddatda vazodilatatorlar arteriyal qattiqlikni pasaytirishi, endotelial disfunktsiyani yumshatishi va atero-trombotik xavfni kamaytiruvchi kompleks dasturlarning tarkibiy qismi sifatida xizmat qilishi mumkin; bunda turmush tarzini o‘zgartirish, lipid va glyukoz homeostazini boshqarish, antitrombotik profilaktika kabi choralar bilan integratsiya alohida ahamiyat kasb etadi.

Shunday qilib, vazodilatatorlar yurak-qon tomir kasalliklarida patofiziologik bog‘inlarga yo‘naltirilgan, molekulyar mexanizmlari yaxshi o‘rganilgan va ko‘plab klinik holatlarda prognoz hamda hayot sifatini yaxshilashga xizmat qiluvchi tayanch sinf hisoblanadi. Ularni tanlash va qo‘llash jarayoni patologiya fenotipi, hamroh kasalliklar, dori-darmon o‘zaro ta’sirlari va xavfsizlik profilini inobatga olgan holda individualizatsiyalangan bo‘lishi kerak; bu yondashuv hemodinamik maqsadlar va to‘qima perfuziyasini bir vaqtning o‘zida optimal darajada ta’minlashga imkon beradi.

3.2 Qon tomir toraytiruvchi vositalar (vazokonstriktorlar).

Qon tomir toraytiruvchi vositalar, ya'ni vazokonstriktorlar, tomir devoridagi silliq mushak hujayralarini qisqartiruvchi ta'sir ko'rsatib, qon tomir tonusini oshiruvchi va arterial bosimni ko'taruvchi farmakologik moddalar sinfidir. Ular asosan simpatoadrenal tizim, renin-angiotenzin-aldosteron tizimi va boshqa endokrin mexanizmlar orqali tomirlar torayishini yuzaga keltiradi. Vazokonstriktor vositalarning asosiy vazifasi – qon bosimini saqlab turish, yurak chiqishini to'qimalarga yetarlicha yetkazish va hayot uchun muhim organlarning perfuziyasini ta'minlashdir. Shok, kollaps, gipotenziya, yurak yetishmovchiligi va anafilaktik reaksiyalar kabi holatlarda bu preparatlar klinik jihatdan alohida ahamiyat kasb etadi. Molekulyar darajada vazokonstriksiya mexanizmi silliq mushak hujayralarida fosfolipaza C ning faollashuvi, inozitoltrifosfat (IP3) va diatsilglitserol (DAG) hosil bo'lishi bilan bog'liq bo'lib, natijada sarkoplazmatik retikulumdan Ca^{2+} ajralishi kuchayadi va kaltsiy-kalmodulin kompleksi miozin yengil zanjir kinazasini aktivlaydi. Shu orqali miozinning aktin bilan o'zaro ta'siri kuchayadi va mushak qisqaruvi yuzaga keladi. Bu jarayonlar odatda adrenergik, angiotenzin yoki vazopressin retseptorlarining stimulyatsiyasi orqali amalga oshadi. Eng muhim vazokonstriktorlar guruhiga adrenomimetiklar kiradi. Ular α -adrenergik retseptorlarni faollashtirish orqali silliq mushak hujayralarini qisqartiradi va periferik tomir qarshiligini oshiradi. Noradrenalin fiziologik sharoitda asosiy endogen mediator bo'lib, asosan α_1 -retseptorlarni stimulyatsiya qilib, arterial bosimni oshiradi; shu bilan birga, yurakdagi β_1 -retseptorlarni ham faollashtirib, inotrop va xronotrop ta'sir ko'rsatadi. Klinik amaliyotda noradrenalin shok, og'ir gipotenziya, sepsis kabi holatlarda vena ichiga infuziya tarzida qo'llanadi. U perfuziya bosimini tiklaydi, biroq haddan tashqari dozalarda koronar va periferik ishemiyani keltirib chiqarishi mumkin, shu sababli dozalash qat'iy nazorat ostida bo'lishi shart.

Adrenalin kuchli α - va β -adrenergik agonist bo'lib, tomir toraytiruvchi va yurak stimulyatsion ta'sirni bir vaqtning o'zida yuzaga keltiradi. Past dozalarda u β_2 -

retseptorlarni stimulyatsiya qilib, ayrim tomirlarni kengaytiradi, yuqori dozalarda esa α_1 -retseptorlar ustuvor bo'lib, umumiy vazokonstriksiya kuzatiladi. Adrenalin yurak to'xtashi, anafilaktik shok va bronxial astma xurujlarida hayotni saqlab qoluvchi vosita sifatida qo'llanadi. Uning tomir toraytiruvchi ta'siri mahalliy anesteziylarning ta'sirini uzaytirish uchun ham ishlatiladi, chunki u dori so'rilishini sekinlashtiradi.

Fenilefrin – sof α_1 -adrenoretseptor agonisti bo'lib, yurak faoliyatiga minimal ta'sir etgan holda arterial bosimni oshiradi. U ortostatik gipotenziya, dori-induksiyalangan past bosim holatlari va shokda samarali hisoblanadi. Fenilefrinning ustunligi shundaki, u reflektor bradikardiyaning yuzaga keltirsa ham, yurakning kislorod sarfini sezilarli oshirmaydi, shu sababli yurak yetishmovchiligi bo'lgan bemorlarda nisbatan xavfsizroq hisoblanadi.

Dopamin aralash ta'sirli agonist bo'lib, dozasi qarang turlicha fiziologik javoblarni keltirib chiqaradi. Past dozalarda D_1 -retseptorlarni faollashtirib, buyrak va mezenterial tomirlarni kengaytiradi, diurezni oshiradi; o'rta dozalarda β_1 -retseptorlar orqali yurak qisqaruv kuchini oshiradi; yuqori dozalarda esa α_1 -retseptorlarni stimulyatsiya qilib, tomir toraytiruvchi ta'sir ko'rsatadi. Shu xususiyati sababli dopamin shok holatlarida perfuziya va bosimni muvozanatli ravishda tiklash uchun qo'llanadi.

Angiotenzin II endogen peptid bo'lib, renin-angiotenzin-aldosteron tizimi orqali hosil bo'ladi. U tomir devoridagi AT_1 -retseptorlarni faollashtirib, kuchli vazokonstriksiya keltirib chiqaradi va aldosteron sekretsiasini rag'batlantiradi, natijada natriy va suv retensiyasi yuzaga keladi. Bu mexanizm qon bosimini uzoq muddatda saqlab turishda muhim rol o'ynaydi. Klinik jihatdan angiotenzin II ba'zan og'ir refrakter gipotenziyada vena ichiga yuboriladigan preparat sifatida ishlatiladi. Shu bilan birga, uning haddan tashqari faolligi arterial gipertoniya, yurak gipertrofiyasi va buyrak shikastlanishining patogenezida ishtirok etadi. Shu sababli, farmakologik amaliyotda uning antagonistini ta'minlovchi ACE-ingibitorlar va ARB vositalari keng qo'llanadi.

Vazopressin, yoki antidiuretik gormon (ADH), gipotalamusda sintezlanib, orqa gipofiz orqali ajraladi. U tomir silliq mushaklaridagi V₁-retseptorlarni faollashtirib, kuchli toraytiruvchi ta'sir ko'rsatadi, ayniqsa splanxnik va teri tomirlarida. Bundan tashqari, V₂-retseptorlar buyrak kanalchalarida suv qayta so'rilishini oshiradi. Klinik jihatdan vazopressin va uning sintetik analoglari (terlipressin) septik shok, vazoplegik gipotenziya va qorin bo'shlig'idagi qon ketishlarda foydalidir. Terlipressinning afzalligi – uzoq ta'sir davomiyligi va splanxnik perfuziyani yaxshilovchi selektivligi.

Endotelin-1 – endoteliy tomonidan sintez qilinadigan eng kuchli tabiiy vazokonstriktorlardan biri hisoblanadi. U ETA-retseptorlarga bog'lanib, silliq mushak hujayralarida IP₃–DAG yo'li orqali kalsiy chiqishini kuchaytiradi. Endotelin ortiqcha ishlab chiqilishi gipertoniya, yurak ishemiyasi, buyrak kasalliklari va o'pka gipertenziyasi patogenezida muhim rol o'ynaydi. Shuning uchun klinik amaliyotda endotelin retseptor antagonistlari (bosentan, ambrisentan, macitentan) o'pka arterial gipertenziyasini davolashda ishlatiladi, ammo fiziologik sharoitda endotelin yurak-qon tomir tonusining nozik muvozanatini saqlashda zarur omil hisoblanadi.

Klinik amaliyotda vazokonstriktorlarning qo'llanishi har doim individual yondashuvni talab qiladi, chunki ularning haddan tashqari faolligi ishemiya, gipertenziya, aritmiyalar, yurak yuklamasining ortishi va metabolik buzilishlarga olib kelishi mumkin. Shuning uchun dozalash titrlanadigan infuziyalar orqali amalga oshiriladi, arterial bosim, yurak urish chastotasi, diurez va qon oqimi indikatorlari muntazam kuzatiladi. Shokda perfuziya bosimini saqlab turish bilan birga, ortiqcha tomir torayishi tufayli organ ishemiyasini oldini olish muhim hisoblanadi.

Farmakodinamik jihatdan vazokonstriktorlar qisqa ta'sirli (adrenalin, noradrenalin), o'rta muddatli (fenilefrin, dopamin) va uzoq ta'sirli (terlipressin, angiotenzin II analoglari) guruhlarga ajratiladi. Ularning tanlanishi patologiya turi, bemorning gemodinamik holati va hamroh kasalliklariga qarab belgilanadi. Misol uchun, sepsisda vazopressin yoki noradrenalin birinchi tanlov preparati bo'lishi mumkin, kardiogen shokda esa dopamin yoki dobutamin ko'proq afzal sanaladi.

Qon tomir toraytiruvchi vositalarning terapevtik qo'llanilishi patofiziologik asoslarni chuqur tushunishni talab qiladi, chunki ular hayotni saqlab qoluvchi, ammo noto'g'ri qo'llanganda hayot uchun xavfli ta'sirga ega bo'lgan preparatlar turkumiga kiradi. To'g'ri tanlangan doza va monitoring asosida ular yurak-qon tomir tizimi barqarorligini saqlashda, shok va kollapsni oldini olishda, perfuziyani tiklashda muhim klinik ahamiyat kasb etadi. Shu bilan birga, ular endoteliy funksiyasi, elektrolit muvozanati va kislorod yetkazib berilishining fiziologik integratsiyasini inobatga olgan holda, ehtiyotkorlik bilan qo'llanilishi lozim.

3.3 Periferik qon aylanishini yaxshilovchi vositalar.

Periferik qon aylanishini yaxshilovchi vositalar — bu arterial, venoz va mikrosirkulyator qon oqimini optimallashtirish, to'qimalarning kislorod va oziqa moddalarga bo'lgan ta'minotini yaxshilash hamda periferik ishemiya, angiopatiya va trofik buzilishlarning patogenetik zanjirini to'xtatishga qaratilgan farmakologik moddalar sinfidir. Ularning asosiy maqsadi periferik qon tomir qarshiligini kamaytirish, eritrotsit deformabiligini oshirish, plazma reologiyasini yaxshilash, tromb hosil bo'lishining oldini olish va endotelial funksiyani tiklashdan iboratdir. Ushbu dorilar yurak-qon tomir, nevrologik va angiologik amaliyotlarda keng qo'llanadi, xususan, obliteratsiyalovchi endarteriit, diabetik angiopatiya, Raynaud sindromi, miya qon aylanishi buzilishlari, periferik ateroskleroz kabi holatlarda muhim klinik ahamiyat kasb etadi.

Molekulyar darajada bu guruh vositalarining ta'siri qon tomir silliq mushaklarida kaltsiy kirishini kamaytirish, endotelial azot oksidi ishlab chiqilishini kuchaytirish, prostatsiklin sintezini rag'batlantirish, fosfodiesteraz fermentlarini tormozlash, adenozin va serotonin retseptorlarini modulyatsiya qilish orqali amalga oshiriladi. Bundan tashqari, ayrim preparatlar eritrotsit membranalarning elastikligini oshirib, ularning kapillyarlar bo'ylab o'tish qobiliyatini yaxshilaydi, qon yopishqoqligini

kamaytiradi, trombosit agregatsiyasini tormozlaydi va plazma fibrinogen miqdorini pasaytiradi. Natijada kapillyar perfuziya kuchayadi, mikrosirkulyatsiya yaxshilanadi va periferik to'qimalarning gipoksiyaga chidamliligi ortadi.

Farmakologik jihatdan periferik qon aylanishini yaxshilovchi vositalar bir necha guruhlariga bo'linadi: vazodilatatorlar, angioprotektorlar, reologik faol preparatlar, antitrombotsitar vositalar, prostaglandin analoglari, fosfodiesteraza ingibitorlari, kaltsiy kanal blokatorlari, adrenergik neyromodulyatorlar hamda mikrosirkulyatsiyani tiklovchi yangi avlod dori vositalari.

Eng ko'p qo'llaniladigan vositalardan biri pentoksifillin bo'lib, u fosfodiesteraza fermentini tormozlab, cAMP darajasini oshiradi, natijada eritrotsitlar deformabiligini kuchaytiradi, trombosit agregatsiyasini kamaytiradi, qonning yopishqoqligini pasaytiradi va mikrosirkulyatsiyani yaxshilaydi. Bu preparat periferik arteriyal kasalliklar, miya qon aylanishi yetishmovchiligi va venoz trombozlarda keng qo'llanadi. U qon oqimining energiya sarfini kamaytiradi, to'qimalarga kislorod yetkazib berishni kuchaytiradi va gipoksik sharoitlarda metabolik barqarorlikni ta'minlaydi.

Naftidrofuril oksalat periferik qon aylanishini yaxshilovchi yana bir samarali vosita bo'lib, u 5-HT₂ serotonin retseptorlarini bloklaydi va ATP ishlab chiqilishini rag'batlantiradi. Bu orqali tomir silliq mushaklarining tonusi pasayadi, metabolik jarayonlar yaxshilanadi va to'qimalarda energiya ishlab chiqilishi tiklanadi. Naftidrofuril, ayniqsa, obliteratsiyalovchi endarteriit va miya qon aylanishi yetishmovchiligida foydali hisoblanadi, chunki u kapillyar perfuziyani oshiradi, hujayra membranalarining metabolik barqarorligini saqlaydi va anaerob glikolizni kamaytiradi.

Prostanoidlar – bu endogen prostaglandinlar analoglari bo'lib, ular cAMP ishlab chiqilishini oshirish orqali tomirlarni kengaytiradi va trombosit agregatsiyasini tormozlaydi. Epoprostenol, iloprost va alprostadiol shular jumlasidandir. Ular periferik arteriyal kasalliklar, diabetik angiopatiyalar va o'pka gipertenziyasi kabi holatlarda mikrosirkulyatsiyani sezilarli yaxshilaydi. Bu preparatlar endotelial disfunktsiyani

bartaraf etadi, yallig‘lanish mediatorlari ta’sirini kamaytiradi, endoteliy regeneratsiyasini rag‘batlantiradi hamda qonning reologik xususiyatlarini yaxshilaydi. Shu bilan birga, ular ishemiya natijasida yuzaga keladigan trofik yaralarni tezroq bitishiga yordam beradi.

Nikotinik kislota va uning hosilalari (ksantin-nikotinot, nikoshpan) ham periferik qon aylanishini yaxshilovchi dorilar sirasiga kiradi. Ular kichik arteriyalar va venulalarni kengaytiradi, lipid almashinuvini yaxshilaydi, aterosklerotik blyashkalarni kamaytiradi, plazmadagi xolesterin va triglitserid darajasini pasaytiradi. Shu sababli ular aterosklerotik kasalliklar bilan kechuvchi periferik angiopatiyada, miya qon aylanishi buzilishlarida va metabolik sindrom bilan kechuvchi yurak-qon tomir patologiyalarida samarali hisoblanadi.

Antitrombotsitar vositalar ham periferik qon oqimini yaxshilovchi kompleks terapiyaning ajralmas qismidir. Aspirin, klopidoqrel, tiklopidin, dipiridamol kabi dorilar trombotsit agregatsiyasini kamaytiradi, qon oqimini barqarorlashtiradi, mikrotromblar hosil bo‘lishining oldini oladi va shu orqali to‘qimalarda ishemiya xavfini pasaytiradi. Ularning muntazam qo‘llanishi, ayniqsa, diabetik angiopatiya, ateroskleroz va obliteratsiyalovchi endarteriitda nekrotik asoratlarning oldini olishda katta ahamiyatga ega.

Kaltsiy kanal blokatorlari (amlodipin, felodipin, nimodipin) silliq mushak hujayralarida kaltsiy ionlari kirishini cheklaydi va arteriyalarni kengaytiradi. Ular periferik qon aylanishini yaxshilash bilan birga, tomir devorining spazmatik holatini bartaraf etadi va endoteliyning reaktivlik darajasini pasaytiradi. Ayniqsa, Raynaud sindromida bu sinf dorilar periferik spazmlarni kamaytirib, distal qon oqimini tiklaydi.

Fosfodiesteraza-5 ingibitorlari (sildenafil, tadalafil) o‘pka va periferik arteriyalarni kengaytirib, sGMP parchalanishini sekinlashtiradi va NO signal yo‘lini kuchaytiradi. Ular o‘pka gipertenziyasi bilan birga periferik ishemiya holatlarida, shuningdek, mikrosirkulyatsion buzilishlarda foydali samara beradi.

Antigipoksant va metabolik preparatlar (aktovegin, meldonium, trimetazidin) to‘qima darajasida energiya almashinuvini normallashtiradi, oksidlovchi stressni kamaytiradi, mitoxondrial ATP ishlab chiqilishini rag‘batlantiradi va hujayralarni gipoksiyaga chidamli holatga keltiradi. Ular periferik qon aylanishi buzilgan sharoitlarda hujayra ichki metabolizmini optimallashtirish orqali ishemik zararlanishning og‘irligini kamaytiradi.

Periferik qon aylanishini yaxshilovchi terapiya har doim kompleks yondashuvni talab qiladi. Dorivor moddalardan tashqari, bemorlarga jismoniy faollikni oshirish, chekishni tashlash, vaznni me‘yorlashtirish, qon shakarini nazorat qilish va antitrombotik profilaktika tavsiya etiladi. Shuningdek, farmakoterapiya jarayonida arterial bosim, yurak urish chastotasi, qonning reologik ko‘rsatkichlari, jigar va buyrak funksiyasi dinamik kuzatuv ostida bo‘lishi kerak.

Shunday qilib, periferik qon aylanishini yaxshilovchi vositalar to‘qimalarning perfuziyasini tiklash, gipoksiyani kamaytirish, angiogenetik jarayonlarni qo‘llab-quvvatlash va mikrosirkulyatsiyani normallashtirish orqali yurak-qon tomir tizimining barqaror faoliyatini ta‘minlaydi. Ularning to‘g‘ri tanlanishi, individual dozasi va monitoring asosida qo‘llanilishi bemorning hayot sifatini oshirish, nekrotik asoratlarning oldini olish va angiopatik sindromlarning regressiyasiga erishish imkonini beradi. Shu bois, bu guruh preparatlar zamonaviy farmakologiyada angioprotektiv va mikrosirkulyatsiyani modulyatsiyalovchi terapiyaning eng muhim yo‘nalishlaridan biri sifatida e‘tirof etiladi.

3.4 Nitratlar va ularning organik hosilalari (Nitroglitserin, Izosorbid dinitrat, Mononitratlar)

Nitratlar va ularning organik hosilalari yurak-qon tomir tizimida qon tomir tonusini pasaytiruvchi, miokardning kislorod ehtiyojini kamaytiruvchi va koronar qon oqimini yaxshilovchi dorivor moddalardir. Ular XIX asr oxiridan boshlab klinik amaliyotda stenokardiya, yurak ishemik kasalligi, yurak yetishmovchiligi va gipertenziv inqirozlarni davolashda asosiy vosita sifatida qo‘llanib kelinmoqda.

Ushbu dori guruhining farmakologik samarasi asosan silliq mushak hujayralarida azot oksidi (NO) hosil bo'lishi bilan bog'liq bo'lib, bu jarayon natijasida guanilat-siklaza faollashadi, siklik guanozinmonofosfat (cGMP) miqdori ortadi va miozin yengil zanjir fosfatazasi faollashuvi orqali mushak relaksatsiyasi yuzaga keladi. Shunday qilib, nitratlarning asosiy mexanizmi silliq mushaklarning relaksatsiyasi bilan bog'liq bo'lib, ular venulyar va arterial qon tomirlarni kengaytiradi.

Nitratlarning farmakodinamik ta'siri ko'p qirrali bo'lib, ular bir vaqtning o'zida yurakning old yuklamasini (preload) va keyingi yuklamasini (afterload) kamaytiradi. Venulyar tomirlarning kengayishi yurakka qaytuvchi venoz qon miqdorini kamaytiradi, bu esa yurak kameralarining diastolik hajmini va bosimini pasaytiradi. Arterial tomirlarning kengayishi esa periferik qarshilikni kamaytirib, yurak chiqishini energetik jihatdan samaraliroq qiladi. Shu bilan birga, nitratlar koronar tomirlarni kengaytirib, subendokardial qatlamlarda perfuziyani yaxshilaydi, ayniqsa, koronar spazm bilan kechuvchi stenokardiyada bu ta'sir o'ta muhim hisoblanadi. Ularning yana bir afzalligi — kislorod sarfini kamaytirish bilan birga, yurak mushagining ishemiyaga nisbatan chidamliligini oshirishi va metabolik barqarorlikni yaxshilashidir.

Nitratlarning farmakokinetik xususiyatlari turlicha bo'lib, bu ularning qo'llanilish shaklini belgilaydi. Nitroglitserin o'zining yuqori lipofilligi sababli tez so'riladi va qisqa vaqt ichida ta'sir ko'rsatadi, ammo jigar orqali birinchi o'tish metabolizmi tufayli og'iz orqali qabul qilinganda biokiraolishligi past bo'ladi. Shu sababli, nitroglitserin odatda til ostiga (sublingval), bukka (og'iz shilliq qavatiga) yoki transdermal yo'l bilan qo'llaniladi. Sublingval yuborilganda u 1–2 daqiqada ta'sir ko'rsatadi va 20–30 daqiqa davom etadi, bu stenokardiya xurujini tez bartaraf etish uchun juda muhimdir. Transdermal plastir yoki surtmalar uzoq muddatli ta'sirni ta'minlaydi, ammo preparatga tolerans rivojlanmasligi uchun har kuni 8–12 soatlik “nitrat oralig'i”ni saqlash tavsiya etiladi.

Izosorbid dinitrat nitroglitseringa nisbatan sekinroq ta'sir boshlanishiga ega, ammo uzoq muddatli samarasi bilan ajralib turadi. U og'iz orqali yoki tomir ichiga

yuboriladigan shakllarda mavjud bo'lib, yurak yetishmovchiligi, surunkali stenokardiya va miokard ishemiyasida keng qo'llanadi. Organizmda u jigar orqali metabolizmlanib, faol metabolit — izosorbid mononitrat hosil qiladi, bu esa preparatning terapevtik ta'sirini uzaytiradi. Mononitratlar (izosorbid-5-mononitrat, izosorbid-2-mononitrat) uzoq ta'sirli shaklga ega bo'lib, ularning biokiraolishligi yuqori, metabolizmi barqaror va farmakokinetik profili oldindan bashorat qilinadigan xususiyatlarga ega. Shu sababli, ular asosan surunkali ishemik yurak kasalliklari, barqaror stenokardiya va yurak yetishmovchiligining uzoq muddatli terapiyasida qo'llanadi.

Nitratlar bilan davolashda klinik foyda yurakning mexanik ish yukini kamaytirish, diastolik perfuziya bosimini yaxshilash va miokardning kislorodga bo'lgan talabini kamaytirish orqali namoyon bo'ladi. Biroq uzoq muddatli yoki yuqori dozalarda qo'llanganda nitratlarga nisbatan tolerans, ya'ni ta'sirga nisbatan sezuvchanlikning pasayishi kuzatiladi. Bu holat guanilat-siklaza fermentining desensitizatsiyasi, antioksidant tizimning charchashi va endotelial NO ishlab chiqilishining kamayishi bilan bog'liq. Shu sababli nitratlarni qo'llashda dori ta'sirining barqarorligini ta'minlash uchun kunlik dozani to'g'ri rejalashtirish, dori oralig'ini saqlash va antioksidant terapiyani (masalan, askorbin kislotasi yoki N-asetilsistein bilan) birgalikda qo'llash tavsiya etiladi.

Nitratlarning nojo'ya ta'sirlari asosan ularning kuchli tomir kengaytiruvchi xususiyati bilan bog'liqdir. Eng ko'p uchraydigan simptomlar bosh og'rig'i, yuzning qizarishi, bosh aylanishi, ortostatik gipotenziya va reflektor taxikardiyadir. Ba'zi hollarda nitratlar metgemoglobinemiya chaqirishi mumkin, bu holatda to'qimalarda kislorod tashilishi buziladi. Bundan tashqari, fosfodiesteraza-5 ingibitorlari (sildenafil, tadalafil, vardenafil) bilan birgalikda nitratlarni qo'llash qat'iyan man etiladi, chunki bu kombinatsiya chuqur arteriyal gipotenzivaga olib kelishi mumkin. Nitratlar, shuningdek, qariyalar, gipovolemiya, aorta stenoz yoki yurak tamponadasi mavjud bemorlarda ehtiyotkorlik bilan qo'llanilishi lozim.

Klinik amaliyotda nitratlar monoterapiya sifatida yoki boshqa yurak-qon tomir vositalari bilan kombinatsiyada ishlatiladi. Beta-blokatorlar bilan birgalikda qo'llanganda nitratlarning reflektor taxikardiya chaqiruvchi ta'siri kamayadi, kaltsiy kanal blokatorlari bilan esa koronar spazmlar yanada samarali bartaraf etiladi. Yurak yetishmovchiligida ACE-ingibitorlar va diuretiklar bilan kombinatsiya ularning hemodinamik ta'sirini kuchaytiradi.

Shunday qilib, nitratlar va ularning organik hosilalari yurak-qon tomir farmakoterapiyasining ajralmas tarkibiy qismi bo'lib, ularning asosiy klinik vazifasi yurak mushagining yuklamasini kamaytirish, ishemiyani bartaraf etish, kislorod yetishmovchiligi fonida perfuziya va metabolik barqarorlikni saqlashdan iboratdir. Ularning farmakodinamik, farmakokinetik va klinik jihatdan muvofiqlashtirilgan qo'llanilishi yurak ishemik kasalliklarida bemorlarning hayot sifatini sezilarli darajada yaxshilaydi, stenokardiya xurujlarini kamaytiradi va yurak yetishmovchiligi rivojlanishini sekinlashtiradi. Shu bois, nitratlar zamonaviy kardiologik amaliyotda qisqa muddatli simptomatik vosita sifatida emas, balki yurakning energetik va gemodinamik muvozanatini barqarorlashtiruvchi muhim strategik dori sinfi sifatida qaraladi.

IV BOB. ANTIGIPERTENZIV VOSITALAR

Antigipertenziv vositalar — bu arterial bosimni pasaytirish, yurak va qon tomir tizimining yuklamasini kamaytirish, gipertoniya asoratlari oldini olish hamda miya, yurak, buyrak va tomirlarni himoya qilishga qaratilgan dorivor moddalar sinfidir. Ularning asosiy maqsadi — arterial gipertenziyani patogenetik mexanizmlar asosida boshqarish, ya'ni periferik tomir qarshiligini kamaytirish, yurak chiqishini optimallashtirish, qon hajmini nazorat qilish va neyrogumoral tizimlar (simpatik, renin-angiotenzin-aldosteron, vazopressin) faolligini me'yorlashtirishdir.

4.1 Arterial gipertenziya patogenezining farmakologik asoslari.

Arterial gipertenziya — bu arterial qon bosimining doimiy yuqoriligi bilan tavsiflanadigan, yurak-qon tomir tizimi, buyrak, markaziy nerv tizimi va endokrin mexanizmlarning murakkab o‘zaro ta’siri natijasida yuzaga keladigan surunkali kasallikdir. Uning rivojlanishi ko‘p bosqichli, multifaktorial jarayon bo‘lib, u asosan tomir tonusi, qon hajmi, yurak chiqishi va periferik qarshilikning o‘zgarishi bilan bog‘liq. Farmakologik nuqtai nazardan, arterial gipertenziya patogenezida qatnashuvchi asosiy tizimlar — bu simpatoadrenal, renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS), kallikrein-kinin, endotelial va buyrak natriy-regulyatsion tizimlardir. Ushbu tizimlardagi disbalans qon tomir tonusining ortishiga, qon hajmining ko‘payishiga va arterial bosimning barqaror yuqoriligiga olib keladi.

Simpatoadrenal tizim gipertenziya patogenezida markaziy o‘rin tutadi. Stress, markaziy nerv tizimi qo‘zg‘alishi yoki genetik predispozitsiya natijasida simpatik nerv tolalarining faolligi ortadi. Natijada adrenal medulladan adrenalin va noradrenalin ajraladi, ular esa α_1 -adrenoretseptorlarni stimulyatsiya qilib, tomir silliq mushaklarida vazokonstriksiya keltirib chiqaradi, β_1 -retseptorlarni faollashtirib, yurak qisqaruv kuchi va chastotasini oshiradi. Shu tariqa, yurak chiqishi va periferik qarshilik ortadi, arterial bosim ko‘tariladi. Bundan tashqari, simpatik faollik buyraklardan renin sekretsiyasini rag‘batlantiradi, bu esa RAAS tizimini ishga soladi va gipertenziyaning surunkali shaklini mustahkamlaydi.

Renin-angiotenzin-aldosteron tizimi gipertenziya patogenezining eng muhim gormonal mexanizmlaridan biridir. Buyrak juxtaglomerulyar apparati tomonidan ajraladigan renin angiotenzinogenni angiotenzin I ga aylantiradi, u esa o‘z navbatida angiotenzinni aylantiruvchi ferment (ACE) ta’sirida angiotenzin II ga aylanadi. Angiotenzin II tomir devoridagi AT_1 -retseptorlarni stimulyatsiya qilib, kuchli vazokonstriksiya chaqiradi, aldosteron sekretsiyasini oshiradi, bu esa natriy va suvning organizmda ushlanishiga olib keladi. Shu tariqa qon hajmi va yurak chiqishi ortadi, arterial bosim barqaror yuqori darajada saqlanadi. Angiotenzin II, shuningdek, endotelial disfunktsiyani, oksidlovchi stressni va tomir devorining qayta tuzilishini

(remodeling) kuchaytiradi. Shu sababli ACE-ingibitorlar va ARB dorilari gipertenziya davosida nafaqat bosimni pasaytiradi, balki tomirlarning morfologik holatini ham yaxshilaydi.

Endotelial tizim tomir tonusining muvozanatini saqlovchi asosiy omil bo'lib, u azot oksidi (NO), prostatsiklin va endotelindan iborat biologik faol mediatorlar orqali o'z ta'sirini amalga oshiradi. NO tomirlarni kengaytiruvchi, antitrombotik va antioksidlovchi xususiyatlarga ega bo'lsa, endotelin-1 kuchli vazokonstriktor hisoblanadi. Gipertenziyada endotelial disfunktsiya kuzatiladi, ya'ni NO ishlab chiqilishi kamayadi, endotelin-1 sekretsiyasi ortadi, natijada tomirlar torayadi, ularning elastikligi pasayadi va periferik qarshilik kuchayadi. Shuningdek, endotelin fibroblastlar faolligini oshirib, tomir devorining qalinlashishiga va qattiqligiga sabab bo'ladi. Shu bois endotelial funktsiyani tiklovchi dori vositalari (masalan, statinlar, ACE-ingibitorlar, SGLT2-ingibitorlar) gipertenziya terapiyasida ahamiyatli hisoblanadi.

Buyrak mexanizmlari ham gipertenziya patogenezida muhim o'rin tutadi. Buyraklarda natriy va suvning ortiqcha reabsorbtsiyasi natijasida qon hajmi ortadi, bu esa yurak chiqishini va arterial bosimni oshiradi. Shu bilan birga, buyrak perfuziyasi pasayganda renin sekretsiyasi ko'payadi va RAAS tizimi faollashadi. Gipertonik bemorlarda buyrak natriy chiqarish qobiliyati pasaygan bo'lishi mumkin, bu esa "natriy sezgir gipertenziya" deb ataluvchi shaklni keltirib chiqaradi. Shu sababli diuretiklar gipertenziya davosida asosiy farmakologik guruhlardan biri bo'lib, ular natriy va suv chiqarilishini kuchaytiradi, qon hajmini kamaytiradi va arterial bosimni barqarorlashtiradi.

Markaziy nerv tizimi ham arterial gipertenziya rivojlanishida vositachilik rolini o'ynaydi. Gipotalamus va miya sopi yadrolarining tonik faolligi ortganda baroreseptor refleksleri susayadi, parasimpatik faollik kamayadi va simpatik chiqish kuchayadi. Shu orqali yurak va tomirlar doimiy ravishda tonik gipertonus ostida bo'ladi. Markaziy ta'sirli antigipertenziv vositalar (metildopa, klonidin, moksinidin)

aynan shu mexanizmni nishonga olib, simpatik neyronlarning faolligini pasaytiradi va periferik tomirlarning tonusini me'yorlashtiradi.

Farmakologik asoslarda yana bir muhim mexanizm bu tomir devorining struktur o'zgarishlari, ya'ni vaskulyar remodeling jarayonidir. Surunkali bosim ortishi fonida silliq mushak hujayralarining gipertrofiyasi, kollagen to'planishi va intima qalinlashuvi kuzatiladi, bu esa tomirlarning elastikligini kamaytiradi. Angiotenzin II, aldosteron va endotelinning ortiqcha ta'siri ushbu jarayonni tezlashtiradi. Shuningdek, gipoksiya va oksidlovchi stress yallig'lanish mediatorlarini faollashtirib, tomir devorining qayta tuzilishini yanada kuchaytiradi. Shu sababli farmakologik terapiyada antioksidant, antifibrotik va endotelial funksiyani qo'llab-quvvatlovchi vositalarning roli ortib bormoqda.

Arterial gipertenziya patogenezining farmakologik asoslari shundan iboratki, yuqori bosimni faqat bitta mexanizmni tormozlash bilan emas, balki bir necha patogenetik yo'nalishlarni birgalikda nazorat qilish orqali samarali boshqarish mumkin. Shu bois zamonaviy antigipertenziv terapiya odatda kombinatsiyalangan bo'lib, diuretiklar, ACE-ingibitorlar, ARB, beta-blokatorlar va kaltsiy kanal blokatorlarining uyg'un kombinatsiyasi orqali yurak chiqishi, tomir tonusi va suyuqlik muvozanati o'rtasidagi murakkab tizimni muvozanatga keltiradi.

Arterial gipertenziya patogenezining farmakologik asoslari neyrogumoral, endotelial va buyrak mexanizmlarining disbalansiga tayanadi. Ularni to'g'ri aniqlab, nishonga yo'naltirilgan farmakologik aralashuv yordamida bosimni barqaror nazorat qilish, yurak-qon tomir asoratlarning oldini olish va hayot sifatini yaxshilash mumkin. Shu jihatdan, farmakologik mexanizmlarni chuqur o'rganish va ularni individual terapiyada qo'llash arterial gipertenziya bilan kurashning eng ishonchli ilmiy asosini tashkil etadi.

4.2 Yurak qon tomir tizimini regulyatsiya qiluvchi neyro-gumoral mexanizmlar.

Yurak qon tomir tizimining barqaror ishlashi organizm homeostazini saqlash uchun zarur bo'lgan ko'p darajali boshqaruv mexanizmlari uyg'unligiga tayanadi.

Ushbu boshqaruvning markazida nerv tizimi va gumoral omillar oʻzaro chambarchas bogʻlangan holda yurakning nasoslik faoliyati, tomir devori tonusi, arterial bosim, qon hajmi va toʻqimalar perfuziyasini doimiy fiziologik oraliqda ushlab turadi. Neyro-gumoral regulyatsiya qisqa muddatli reflektor javoblardan tortib, oʻrta va uzoq muddatli gormonal, parakrin va autokrin taʼsirgacha boʻlgan jarayonlarni qamrab oladi; ularning muvozanatli oʻzaro taʼsiri buzilganda gipertenziya, yurak yetishmovchiligi, ishemik kasalliklar va endoteliopatiyalar shakllanadi.

Neyrogen regulyatsiyaning markaziy halqasi miya sopidagi vazomotor markazlar va ularning yuqori markazlar bilan tutashgan tarmoqlaridir. Aorta kamari va karotid sinus baroreseptorlari arterial bosim tebranishlarini uzluksiz kuzatib boradi va medulla oblongatadagi yadrolarga afferent impulslar yuboradi. Bosim koʻtarilganda baroreseptorlar koʻproq impuls hosil qiladi, bu simpatik chiqishni tormozlaydi va parasimpatik oqimni kuchaytiradi; natijada yurak urish chastotasi pasayadi, kontraktil kuch meʼyorlashadi, periferik rezistentlik kamayadi va bosim norma atrofida stabillashadi. Bosim tushganda esa teskari refleks ishga tushib, simpatik faollik ortadi, tomirlar torayadi va yurak chiqishi koʻpayadi. Ushbu barorefleks zanjiri yurak qon tomir tizimining soniyalar va daqiqalar ichida roʻy beruvchi tezkor moslanishini taʼminlaydi; uning sezgirligi pasayganda yoki qayta sozlanishi yuz berganda bosimning surunkali yuqoriligi uchun sharoit tugʻiladi.

Avtonom nerv tizimi yurak va tomirlar faoliyatini bevosita nazorat qiladi. Simpatik nerv tolalari yurakdagi beta1-adrenoretseptorlarni faollashtirib, sinoatriyal tugun diastolik depolyarizatsiyasini tezlashtiradi, atrioventrikulyar oʻtkazuvchanlikni kuchaytiradi va kardiomiosit ichidagi ikkilamchi xabarchilar tizimi orqali kalsiy oqimini oshirib, qisqaruv kuchini koʻpaytiradi. Tomir devorida esa alfa1-adrenoretseptorlar fosfolipaza C–inositoltrifosfat–diatsilglitserol yoʻli bilan sarkoplazmatik retikulumdan kalsiy chiqishini kuchaytiradi va silliq mushak qisqaruvini taʼminlaydi. Parasimpatik (vagus) tizimi yurakdagi M2-muskarin retseptorlar orqali adenilat-siklaza faolligini pasaytiradi, G oqsillari vositasida kaliy oqimini kuchaytirib, diastolik potentsialni chuqurlashtiradi, shuningdek sinoatriyal

tugun chastotasini sekinlashtiradi. Avtonom muvozanatning fiziologik holati yurak ritmi va tomir tonusining barqarorligi uchun zarur; simpatik giperaaktivlik yoki vagal tormozlanishning yetishmovchiligi yurak tezlashuvi, tomir torayishi va arterial bosim oshishiga olib keladi.

Adrenal medulla neyrogen signalni gumoral bosqichga ko'chiruvchi bog'lovchi bo'g'in vazifasini bajaradi. Stress va gipovolemiya sharoitida adrenalin va noradrenalin qonga ajraladi; adrenalin yurak beta1 va ayrim tomir beta2 retseptorlarini, noradrenalin esa asosan tomir alfa1 retseptorlarini stimulyatsiya qiladi. Natijada qisqa muddatli hemodinamik safarbarlik yuzaga keladi: yurak chiqishi ortadi, periferik qarshilik oshadi va hayotiy muhim organlarga perfuziya ustuvor yo'naltiriladi. Biroq katexolaminlarning surunkali yuqoriligi oksidlovchi stressni kuchaytiradi, kardiomyositlarda kaltsiy homeostazini buzadi, aritmogenezga moyillikni oshiradi va yurak hamda tomir devorida remodeling jarayonlarini tezlashtiradi.

Renin–angiotenzin–aldosteron tizimi arterial bosim va hajmni o'rta va uzoq muddatda tutib turuvchi asosiy gumoral mexanizmdir. Juxtaglomerulyar apparatdan ajralgan renin angiotenzinogendan angiotenzin I hosil bo'lishini boshlaydi; o'pka va endoteliyadagi angiotenzin aylantiruvchi ferment yordamida angiotenzin II shakllanadi. Angiotenzin II tomir devorida AT1-retseptorlar orqali kuchli vazokonstriksiyani yuzaga keltiradi, buyrak usti bezlari po'stlog'ida aldosteron sekretsiyasini rag'batlantiradi va natriy, suv retensiyasini kuchaytiradi; natijada qon hajmi ortadi, tomir qarshiligi oshadi va arterial bosim ko'tariladi. Shu bilan birga, angiotenzin II endotelial disfunktsiyani chuqurlashtiradi, yallig'lanish va fibroz mediatorlarini faollashtiradi, silliq mushak hujayralari proliferatsiyasini tezlashtiradi va arteriyal qattqlikni kuchaytiradi. Tizimning ushbu xususiyatlari uni farmakoterapiyada nishonga aylantiradi: ACE ingibitorlari angiotenzin II hosil bo'lishini cheklaydi va bradikinin parchalanishini sekinlashtirib, NO ishlab chiqilishini bilvosita kuchaytiradi; AT1-retseptor blokatorlari angiotenzin II signalini

uzib, tomir tonusi va hajmni pasaytiradi; aldosteron antagonistlari natriy retensiyasini kamaytirib, fibrozni tormozlaydi.

Vazopressin gipotalamus–gipofiz o‘qidagi markaziy osmotik va gemodinamik stimullarga javoban chiqariladi va ikki yo‘nalishli samaraga ega. Tomir devoridagi V1a-retseptorlar orqali silliq mushak qisqaruvini kuchaytirib, periferik qarshilikni oshiradi; buyrak distal nefronidagi V2-retseptorlar orqali akvaporin-2 ni apikal membranaga translokatsiya qilib, suv qayta so‘rilishini ko‘paytiradi va plazma osmolyarligini me‘yorlashtiradi. Qisqa muddatli gipotenziya va hiperozmolyarlikda bu himoya mexanizmi foydali bo‘lsa-da, surunkali ortiqcha faollik gipervolemiya va bosimning barqaror yuqoriligiga hissa qo‘shadi.

Natriyuretik peptidlar tizimi hajm va bosim ortishiga fiziologik qarshi-regulyator sifatida ishlaydi. Atrial natriyuretik peptid, miyokard natriyuretik peptidi va endoteliyga xos peptidlar membranadagi guanilat-siklaz retseptorlarini faollashtirib, hujayra ichida cGMP darajasini oshiradi; tomir silliq mushaklari bo‘shashadi, buyrakda natriy va suv chiqarilishi kuchayadi, renin va aldosteron sekretsiyasi tormozlanadi. Natijada periferik qarshilik va hajm kamayadi, yurak bo‘lmalarining cho‘zilishi pasayadi va gemodinamik yengillik yuzaga keladi. Ushbu tizimning zaiflashuvi yoki reseptor sezgirligining pasayishi yurak yetishmovchiligi va gipertenziyaning davomiyligiga zamin yaratadi.

Endoteliy tomir tonusining lokal boshqaruvchisidir va parakrin mediatorlar muvozanati bilan vazodilatatsiya hamda vazokonstriksiyani sozlaydi. Azot oksidi sintaza orqali L-arginindan hosil bo‘ladigan azot oksidi silliq mushaklarda erkin guanilat-siklazani faollashtirib, cGMP vositasida miozin yengil zanjir fosfatazasini aktivlaydi va relaksatsiyani ta‘minlaydi; prostatsiklin esa cAMP ortishi orqali antitrombotik va vazodilatator ta‘sir ko‘rsatadi. Aksincha, endotelin-1 ETA/ETB retseptorlar orqali IP3–DAG yo‘lini ishga solib, kaltsiy chiqishini kuchaytiradi va kuchli, uzoq davom etuvchi vazokonstriksiya yuzaga keltiradi. Giperglikemiya, dislipidemiya, chekish va surunkali yallig‘lanish sharoitida NO ishlab chiqilishi

susayib, endotelin signali ustunlashadi; bu arteriyal qattqlikni, periferik rezistentlikni va endotelial disfunktsiyani kuchaytiradi.

Kallikrein–kinin tizimi RAASga fiziologik antagonistik ta'sir ko'rsatadi. Kallikrein kininogenlardan bradikinin hosil qiladi; bradikinin endoteliyda NO va prostatsiklin ishlab chiqilishini rag'batlantiradi, shuningdek endotelial giperpolyarizatsiya faktorlarini faollashtiradi. Shu yo'l bilan u tomirlar kengayishini, mikrotsirkulyatsiya yaxshilanishini va trombosit agregatsiyasi susayishini ta'minlaydi. Kininlar parchalanishini tezlashtiruvchi peptidazalar faolligi ortganda ushbu himoyaviy mexanizm zaiflashadi, tomir tortilishi ustunlashadi va bosim nazorati yomonlashadi.

Buyraklar neyro-gumoral boshqaruvning markaziy effektor organi bo'lib, bosim–natriyurez o'qi orqali uzoq muddatli arterial bosimni belgilaydi. Nefrondagi natriy qayta so'rilishining oshishi hajmni ko'paytiradi va yurak chiqishini orttiradi; bu RAAS faollashuvi, simpatik efferentlar kuchayishi va aldosteron signalining ustunlashuvi bilan qo'llab-quvvatlanadi. Aksincha, natriyurezning samarali ishga tushishi hajmni kamaytirib, arterial bosimni tushiradi. Buyrak perfuziyasi pasayganda renin chiqarilishi ortadi va RAAS orqali kompensator mexanizmlar ishga tushadi; ushbu zanjirning surunkali faolligi esa gipertenziyaning patogenezi mustahkamlaydi.

Neyro-gumoral regulyatsiya mexanizmlariga metabolik va yallig'lanish omillari ham ulanadi. Insulin rezistentligi va adipokin disbalansi simpatik faollikni kuchaytirishi, endotelial NO bioavailability sini kamaytirishi va oksidlovchi stressni kuchaytirishi mumkin; natijada tomir devori reaktivligi oshadi, arteriyal qattqlik kuchayadi va bosim nazorati yomonlashadi. Sitokinlar, reaktiv kislorod turlari va mahalliy yallig'lanish mediatorlari silliq mushak hujayralari proliferatsiyasi va kollagen to'planishini tezlashtirib, vaskulyar remodelingni kuchaytiradi. Shunday qilib, neyro-gumoral–metabolik o'zaro ta'sir arterial bosimning uzoq muddatli barqarorligini belgilovchi murakkab tarmoqli tizimni hosil qiladi.

Klinik nuqtai nazardan, ushbu mexanizmlarning aniq bo'g'inlariga yo'naltirilgan farmakologik aralashuv arterial bosimni samarali boshqarishning ilmiy asosini tashkil

etadi. Beta-blokatorlar simpatik giperaaktivlikni susaytiradi; ACE ingibitorlari va AT1-retseptor blokatorlari RAAS signalini uzadi va endotelial funksiyani yaxshilaydi; aldosteron antagonistlari hajm va fibroz komponentini pasaytiradi; kaltsiy kanal blokatorlari tomir silliq mushaklariga keluvchi kaltsiy oqimini cheklab, periferik rezistentlikni kamaytiradi; diuretiklar natriyurezni kuchaytirib, hajm komponentini me'yorlashtiradi; markaziy ta'sirli dori vositalari simpatik efferentlarni tormozlaydi. Mazkur strategiyalar ko'pincha kombinatsiyada, bemorning fenotipi, hamroh kasalliklari va xavf profilini e'tiborga olgan holda qo'llanadi; shunda qisqa muddatli neyrogen va o'rta-uzoq muddatli gumoral mexanizmlar bir vaqtning o'zida boshqariladi.

Yurak qon tomir tizimini regulyatsiya qiluvchi neuro-gumoral mexanizmlar barorefleks, avtonom nerv tizimi, katexolaminlar, RAAS, vazopressin, natriyuretik peptidlar, endotelial mediatorlar, kallikrein-kinin tizimi va buyrakning bosim-natriyurez o'qi singari zanjirlarning uyg'un ishlashiga tayanadi. Ushbu tarmoqlardan birining ustunlashuvi yoki koordinatsiyaning buzilishi arterial bosimning surunkali yuqoriligiga, tomir devori qayta tuzilishiga va perfuziya beqarorligiga olib keladi. Demak, neuro-gumoral tizimlarni chuqur anglash va ularning nishonlarini to'g'ri tanlash arterial gipertenziya va boshqa yurak qon tomir kasalliklarini davolashda patogenetik asoslangan, xavfsiz va samarali terapevtik yondashuvni shakllantirish imkonini beradi.

4.2.1 Renin-angiotenzin-aldosteron tizimi va unga ta'sir etuvchi dorilar (ACE ingibitorlari, ARB'lar)

Renin-angiotenzin-aldosteron tizimi (RAAS) yurak qon tomir tizimining eng muhim gormonal regulyator mexanizmlaridan biri bo'lib, arterial bosim, qon hajmi va elektrolit muvozanatini saqlashda asosiy rol o'ynaydi. Bu tizimning fiziologik faoliyati butun organizm miqyosida gemodinamik barqarorlikni ta'minlashga, gipovolemiya, natriy yo'qotish yoki arterial bosim pasayishiga javoban kompensator javoblar ishlab chiqishga qaratilgan. Ammo RAAS tizimining ortiqcha faollashuvi

yurak qon tomir kasalliklarining, xususan, arterial gipertenziya, yurak yetishmovchiligi va buyrak patologiyalarining patogenezida yetakchi o'rinni egallaydi. Shu sababli bu tizimni farmakologik boshqarish zamonaviy kardiologiyaning eng muhim yo'nalishlaridan biridir.

Renin-angiotenzin-aldosteron tizimi uchta asosiy bo'g'indan tashkil topgan: renin fermenti, angiotenzin hosil qiluvchi mexanizm va aldosteron sekretsiyasini tartibga soluvchi gormonal komponent. Buyrakning juxtaglomerulyar apparati qon bosimi pasayganda, natriy kontsentratsiyasi kamayganda yoki simpatik nerv tizimi β 1-adrenoretseptorlar orqali faollashganda renin sekretsiyasini oshiradi. Renin jigar tomonidan sintez qilinadigan angiotenzinogenni proteolitik parchalanish orqali angiotenzin I ga aylantiradi. Ushbu biologik jihatdan nisbatan sust faol peptid o'pka endoteliyasida joylashgan angiotenzin aylantiruvchi ferment (ACE) ta'sirida angiotenzin II ga aylanadi. Angiotenzin II esa tomir devoridagi AT1-retseptorlarni stimulyatsiya qilib, kuchli vazokonstriktor ta'sir ko'rsatadi, buyrak usti bezining po'stloq qismida aldosteron sekretsiyasini rag'batlantiradi va shu bilan qon hajmi hamda periferik qarshilikni oshiradi.

Angiotenzin II fiziologik jihatdan ko'p qirrali peptid bo'lib, u nafaqat tomir silliq mushaklarini qisqartiradi, balki yurak va tomir devorida gipertrofik va proliferativ jarayonlarni ham rag'batlantiradi. Bu peptidning haddan tashqari ta'siri natijasida tomir devori qalinlashadi, elastiklik kamayadi, endotelial disfunktsiya yuzaga keladi va yurakda patologik remodeling jarayonlari boshlanadi. Shu bilan birga, aldosteron ta'sirida buyrak kanalchalarida natriy va suvning reabsorbtsiyasi kuchayadi, kaliy chiqishi ortadi va gipervolemiya rivojlanadi. Natijada arterial bosim barqaror yuqorilab boradi. Uzoq muddatli RAAS faollashuvi yurak gipertrofiyasi, buyrak glomeruloskleroz va qon tomir fibroziga olib keladi. Shu sababli RAAS tizimiga nisbatan farmakologik aralashuv yurak va buyrakni himoya qilishda patogenetik asoslangan muhim yondashuvdir.

Farmakologik nuqtai nazardan, RAAS tizimiga ta'sir qiluvchi dori vositalari uchta asosiy toifaga bo'linadi: angiotenzin aylantiruvchi ferment (ACE) ingibitorlari,

angiotenzin II retseptor blokatorlari (ARB), va kamroq hollarda bevosita renin ingibitorlari. ACE ingibitorlari (masalan, enalapril, kaptopril, lisinopril, ramipril) angiotenzin I ni angiotenzin II ga aylantiruvchi fermentni to'sib, natijada angiotenzin II miqdorini kamaytiradi. Bu tomirlarning kengayishiga, periferik qarshilikning kamayishiga va arterial bosimning pasayishiga olib keladi. Shu bilan birga, ACE ingibitorlari bradikinin parchalanishini sekinlashtiradi, bu esa endotelial azot oksidi (NO) ishlab chiqilishini oshiradi va qo'shimcha vazodilatatsiya ta'sirini yuzaga keltiradi. Bradikininning to'planishi ayrim bemorlarda yo'tal yoki bronxial spazm chaqirishi mumkin, bu holat ACE ingibitorlariga xos nojo'ya ta'sir sifatida qaraladi.

ACE ingibitorlarining klinik ahamiyati ularning nafaqat bosimni pasaytiruvchi, balki yurak va buyrakni himoya qiluvchi (kardio- va nefroprotektiv) ta'siri bilan belgilanadi. Ular yurak yetishmovchiligi bo'lgan bemorlarda yurakning qayta tuzilish jarayonlarini tormozlaydi, yurak gipertrofiyasini kamaytiradi, miokard perfuziyasini yaxshilaydi va yurak chiqishini me'yorlashtiradi. Buyrak darajasida esa glomerulyar kapillyarlardagi intrakapillyar bosimni pasaytiradi, albuminuriya va nefroskleroz rivojlanishini sekinlashtiradi. Shu bois, ACE ingibitorlari diabetik nefropatiya, surunkali yurak yetishmovchiligi va aterosklerotik yurak kasalliklari bo'lgan bemorlarda tanlov dori vositasi hisoblanadi.

Angiotenzin II retseptor blokatorlari (ARB) esa ACE bosqichini chetlab o'tgan holda bevosita AT1-retseptorlarni to'sib, angiotenzin II signal yo'lini bloklaydi. Ushbu dorilar (losartan, valsartan, kandesartan, telmisartan, olmesartan) angiotenzin II ning tomir toraytiruvchi, aldosteron sekretsiyasini rag'batlantiruvchi, simpatik faollikni oshiruvchi va fibroblast proliferatsiyasini kuchaytiruvchi ta'sirini to'xtatadi. Shu bilan birga, ARB dorilari AT2-retseptorlarning foydali vazodilatatsion va antifibrotik ta'sirini saqlab qoladi, bu ularni ACE ingibitorlariga nisbatan ma'lum afzalliklarga ega qiladi. Ularning klinik ustunligi shundaki, ular bradikinin to'planishini keltirib chiqarmaydi, shuning uchun yo'tal yoki angionevrotik shish holatlari deyarli uchramaydi. ARB dorilari yurak va buyrakni himoya qilishda ACE ingibitorlariga teng yoki ba'zan undan yuqori samaradorlik ko'rsatadi.

RAAS tizimini farmakologik tormozlashda yana bir yoʻnalish – bevosita renin ingibitorlari (masalan, aliskiren) hisoblanadi. Ular reninning faol markaziga bogʻlanib, angiotenzinogenni angiotenzin I ga aylanishini toʻxtatadi. Shu orqali ular tizimning eng dastlabki bosqichida taʼsir koʻrsatadi. Biroq klinik qoʻllanishda ularning uzoq muddatli xavfsizligi va kombinatsion samarasi toʻliq isbotlanmaganligi sababli, ular odatda ACE ingibitorlari yoki ARB dorilariga nisbatan kamroq ishlatiladi.

Farmakologik jihatdan RAAS blokatorlari arterial gipertenziya, yurak yetishmovchiligi, miokard infarktidan keyingi remodellasiyani tormozlash va diabetik nefropatiya davosida keng qoʻllanadi. Ularning dozalari bemorning buyrak funksiyasi, arterial bosim darajasi va hamroh kasalliklariga qarab tanlanadi. Shu bilan birga, ushbu guruhdagi dorilar giperkaliemiya, ortostatik gipotenziya yoki buyrak funksiyasi pasayishi xavfini oshirishi mumkin, shuning uchun ularni qoʻllashda laborator monitoring zarur. Ayniqsa, ACE ingibitorlari va ARB birgalikda qoʻllanmasligi kerak, chunki bu kombinatsiya nefrotoksiklik xavfini oshiradi.

Shunday qilib, renin-angiotenzin-aldosteron tizimi yurak qon tomir fiziologiyasining asosiy markaziy regulyatoridir. Uning ortiqcha faollashuvi patologik vazokonstriksiya, hajm ortishi, endotelial disfunktsiya va fibroz jarayonlariga olib keladi. ACE ingibitorlari va ARB dorilari ushbu tizimni farmakologik boshqarish orqali nafaqat arterial bosimni pasaytiradi, balki yurak va buyrakni strukturaviy zararlanishdan himoya qiladi. Ularning ilmiy asoslangan qoʻllanilishi, individual dozasi va monitoring asosida boshqarilishi zamonaviy kardiologiya amaliyotida patogenetik asosli, xavfsiz va samarali terapevtik yondashuv sifatida eʼtirof etiladi.

4.3 Beta-adrenoblokatorlar va ularning yurak-qon tomir tizimidagi oʻrni

Beta-adrenoblokatorlar zamonaviy kardiologiyada eng muhim farmakologik guruhlardan biri boʻlib, ularning asosiy taʼsiri yurak faoliyati va qon tomir tonusini regulyatsiya qiluvchi adrenergik tizimni tormozlash orqali amalga oshadi. Ushbu preparatlar yurak urish chastotasini kamaytirish, qisqaruv kuchini pasaytirish, yurak

chiqishini me'yorlashtirish, qon bosimini pasaytirish hamda yurakning kislorodga bo'lgan ehtiyojini kamaytirish orqali yurak-qon tomir tizimining ishini fiziologik chegarada saqlaydi. Beta-adrenoblokatorlar arterial gipertenziya, yurak ishemik kasalligi, yurak yetishmovchiligi, aritmiyalar, miokard infarktidan keyingi rehabilitatsiya va ba'zi endokrin kasalliklarda keng qo'llaniladi.

Beta-adrenoretseptorlar fiziologik jihatdan asosan uch turga bo'linadi: β_1 , β_2 va β_3 . Yurakda, ayniqsa sinoatriyal tugun, atrioventrikulyar tugun va kardiomiositlarda asosan β_1 -retseptorlar joylashgan bo'lib, ularning stimulyatsiyasi yurak qisqarish chastotasi, kontraktil kuch va o'tkazuvchanlikni oshiradi. β_2 -retseptorlar esa asosan bronxlar, tomir silliq mushaklari va skelet mushaklarida joylashgan bo'lib, ularning faollashuvi silliq mushak relaksatsiyasi, bronxodilatatsiya va glikogenolizni kuchaytiradi. β_3 -retseptorlar yog' to'qimalarida termogenez va lipoliz jarayonlarida ishtirok etadi. Beta-adrenoblokatorlar ushbu retseptorlarni kompetitiv tarzda bloklab, katexolaminlarning (adrenalin, noradrenalin) fiziologik ta'sirini cheklaydi va shu orqali simpatoadrenal tizimning ortiqcha faolligini tormozlaydi.

Yurak faoliyati nuqtai nazaridan beta-blokatorlar β_1 -retseptorlarni bloklash orqali yurakning asosiy gemodinamik parametrlariga ta'sir qiladi. Sinoatriyal tugundagi depolyarizatsiya tezligi sekinlashadi, yurak urish chastotasi pasayadi, atrioventrikulyar o'tkazuvchanlik sekinlashadi, diastola muddati uzayadi va yurak mushaklari kislorod bilan yaxshiroq ta'minlanadi. Shu bilan birga, kardiomiosit ichida kalsiy kirishining kamayishi kontraktil kuchni pasaytiradi, bu esa yurak chiqishini kamaytirib, arterial bosimni tushiradi. Ushbu ta'sirlar yurakning kislorodga bo'lgan ehtiyojini kamaytiradi, ishemik sharoitlarda energiya sarfini me'yorlashtiradi va miokardni kislorod tanqisligidan himoya qiladi. Shu sababli beta-blokatorlar stenokardiya xurujlarini kamaytiruvchi asosiy vositalardan biri hisoblanadi.

Farmakologik tasnifga ko'ra, beta-adrenoblokatorlar selektiv va neselektiv turlarga bo'linadi. Selektiv β_1 -blokatorlar (metoprolol, atenolol, bisoprolol, nebivolol) asosan yurakka ta'sir qiladi va tomir hamda bronxlardagi β_2 -retseptorlarni deyarli ta'sirlantirmaydi, shu bois ularning nojo'ya ta'siri kamroq bo'ladi. Neselektiv beta-

blokatorlar (propranolol, nadolol, timolol) β_1 va β_2 -retseptorlarni bir vaqtning o'zida bloklaydi, bu esa bronxospazm yoki periferik tomir torayishi xavfini oshiradi. Ayrim dorilar (karvedilol, labetalol) α_1 -adrenoblokatorlik xususiyatiga ham ega bo'lib, bu ularning qo'shimcha vazodilatatsion samarasi bilan ajralib turadi. Shu bilan birga, ayrim preparatlar (pindolol, acebutolol) qisman agonistik faollikka ega, ya'ni ular yurak ritmini haddan tashqari pasaytirib yubormasdan, fiziologik faollikni muvozanatda saqlaydi.

Beta-adrenoblokatorlarning yurak-qon tomir tizimidagi o'рни ko'p qirrali va kompleksdir. Arterial gipertenziyada ular yurak chiqishini kamaytirish, renin sekretiysini tormozlash va periferik tomir qarshiligini pasaytirish orqali qon bosimini barqarorlashtiradi. Yurak ishemik kasalligida ularning eng muhim ta'siri yurakning kislorod ehtiyojini kamaytirish, miokard ishemiyasini bartaraf etish va takroriy infarkt xavfini kamaytirishdan iborat. Yurak yetishmovchiligida esa beta-blokatorlar dozalashni ehtiyotlik bilan oshirish sharti bilan uzoq muddatda yurakning remodellasiyasini sekinlashtiradi, ejeksion fraksiyani yaxshilaydi va bemorning umr davomiyligini uzaytiradi.

Aritmiyalar davosida beta-blokatorlar sinoatriyal tugun avtomatizmini pasaytirish, atrioventrikulyar tugun o'tkazuvchanligini sekinlashtirish va ektopik impulslarning paydo bo'lish ehtimolini kamaytirish orqali foyda beradi. Shu sababli ular supraventrikulyar taxikardiylar, bo'lmachalar fibrillyatsiyasi, ventrikulyar ekstrasistoliylar va sinusal taxikardiya holatlarida qo'llaniladi. Bundan tashqari, miokard infarktidan keyin beta-blokatorlar o'lim ko'rsatkichini kamaytirishi, yurak aritmiyalarini oldini olishi va yurak yuklamasini yengillashtirishi isbotlangan.

Ularning farmakokinetik xususiyatlari preparatning lipofilligiga bog'liq. Masalan, propranolol lipofilik bo'lib, markaziy asab tizimiga kirib boradi va uyquchanlik yoki depressiya kabi markaziy nojo'ya ta'sirlar chaqirishi mumkin, atenolol esa gidrofil bo'lib, asab tizimiga deyarli o'tmaydi va asosan periferik ta'sir ko'rsatadi. Nebivolol esa β_1 -selektiv ta'sir bilan birga azot oksidi (NO) ishlab chiqilishini rag'batlantirib, endotelial funksiyani yaxshilaydi va qo'shimcha vazodilatatsion samara beradi. Shu

sababli u gipertenziya bilan kechuvchi endotelial disfunktsiya holatlarida afzal vosita hisoblanadi.

Beta-adrenoblokatorlarning nojo'ya ta'sirlari ularning farmakodinamik xususiyatlari bilan bog'liq bo'lib, bradikardiya, ortostatik gipotenziya, sovuq ekstremitalar, uyquchanlik, charchoq, ba'zan bronxospazm yoki erektil disfunktsiya holatlari kuzatilishi mumkin. Ularni diabet, bronxial astma yoki periferik arteriyal kasalliklarda ehtiyotkorlik bilan qo'llash zarur. Preparatni birdan to'xtatish "rebound" sindromini chaqiradi, ya'ni katexolaminlar sezuvchanligi keskin ortib, stenokardiya yoki gipertenziv kriz paydo bo'lishi mumkin. Shu sababli dozani bosqichma-bosqich kamaytirib to'xtatish tavsiya etiladi.

Farmakoterapiyada beta-blokatorlar ko'pincha boshqa dori guruhlari bilan kombinatsiyada qo'llaniladi. Masalan, ACE-ingibitorlar, diuretiklar yoki kaltsiy kanal blokatorlari bilan birgalikda qo'llash bosimni samarali boshqarish va yurak yuklamasini muvozanatlash imkonini beradi. Yurak yetishmovchiligida esa ularni diuretik va aldosteron antagonistlari bilan birga qo'llash klinik natijani yaxshilaydi.

Shunday qilib, beta-adrenoblokatorlar yurak-qon tomir farmakoterapiyasining ajralmas tarkibiy qismi hisoblanadi. Ular yurak ritmini me'yorlashtiradi, miokard ishemiyasini kamaytiradi, qon bosimini pasaytiradi va yurak mushagining energetik samaradorligini oshiradi. To'g'ri tanlangan preparat, individual dozani aniqlash va uzoq muddatli monitoring yurak kasalliklari bilan og'rigan bemorlarda o'lim ko'rsatkichini kamaytiradi hamda hayot sifatini yaxshilaydi. Shu bois, beta-adrenoblokatorlar zamonaviy kardiologiyada nafaqat simptomatik, balki patogenetik davolash vositasi sifatida fundamental ahamiyat kasb etadi.

4.4. Yurak qon tomir tizimiga ta'sir etuvchi yangi avlod dorilari.

So'nggi o'n yilliklarda yurak qon-tomir tizimi kasalliklarini davolash sohasida farmatsevtik kimyo, molekulyar biologiya va klinik farmakologiya yo'nalishlarida erishilgan ilmiy yutuqlar asosida mutlaqo yangi farmakologik sinflarga mansub, molekulyar nishonga yo'naltirilgan, selektiv ta'sir mexanizmiga ega va organizmda

fiziologik muvozanatni tiklovchi yangi avlod dorilari yaratilmoqda. Ushbu preparatlar avvalgi avlod dori vositalaridan farqli ravishda faqat simptomatik yengillik emas, balki kasallikning molekulyar va biokimyoviy patogenezigiga bevosita ta'sir etish, yurak to'qimalarida qayta tuzilish (remodellasiyalash) jarayonlarini sekinlashtirish, endotelial disfunktsiyani bartaraf etish, oksidlovchi stressni kamaytirish, ionlar almashinuvi va energetik almashinuv jarayonlarini optimallashtirish, neyro-gumoral tizim faoliyatini fiziologik holatga keltirish kabi chuqur terapevtik effektlarga ega bo'lishi bilan ajralib turadi. Shuningdek, yangi avlod dorilarining yarim parchalanish davri uzaygan, biokirishuvchanligi yuqori, metabolitlari nisbatan xavfsiz bo'lib, ularning farmakokinetik va farmakodinamik profili bemorning yoshi, jinsiy xususiyatlari, genetik polimorfizmi va birga kechayotgan kasalliklariga moslashtirilgan tarzda tahlil qilinmoqda.

Yurak-qon tomir tizimiga ta'sir etuvchi yangi farmakologik sinflarning shakllanishi, avvalo, yurak yetishmovchiligi, arterial gipertenziya, ishemik yurak kasalligi, yurak aritmiyalari va ateroskleroz kabi surunkali patologiyalarni uzoq muddatli nazorat qilishga bo'lgan ehtiyoj bilan bog'liqdir. Ayniqsa, yurak yetishmovchiligi bilan og'rigan bemorlarda bir necha turdagi dorilarni bir vaqtda qo'llash zarurati (polipragmaziya) ularning o'zaro farmakodinamik ziddiyatlarini keltirib chiqargani sababli, bitta dori vositasi orqali bir necha patogenetik zanjirlarni boshqaruvchi kompleks ta'sirga ega preparatlarni yaratish g'oyasi vujudga keldi. Shu yo'nalishdagi eng muhim yangiliklardan biri sifatida angiotenzin retseptor neprilizin ingibitorlari, SGLT2-ingibitorlar, selektiv sinus tuguni inhibitorlari, endotelin retseptor antagonistlari, NO-donorlar, kaltsiy sezuvchanlikni oshiruvchi modulyatorlar, metabolik inotropalar va genetik terapiya asosidagi dori vositalarini keltirish mumkin.

Angiotenzin retseptor neprilizin ingibitorlari (ARNI) sinfini tashkil etuvchi Entresto (sakubitril/valsartan) yurak yetishmovchiligi farmakoterapiyasida yangi davrni boshlab berdi. Sakubitril organizmda natriyuretik peptidlar, bradikinin va adrenomedullin kabi endogen vazodilatatorlarning parchalanishiga javobgar bo'lgan neprilizin fermentini tormozlaydi. Bu jarayon natijada tomir silliq mushak

hujayralarida tsiklik guanozinmonofosfat miqdorini oshiradi, natriy va suvning buyrak orqali chiqarilishini kuchaytiradi, yurakning old yuklamasini kamaytiradi va arterial bosimni fiziologik me'yorga keltiradi. Valsartan esa angiotenzin II AT1-retseptorlarini bloklab, renin-angiotenzin-aldosteron tizimining giperaqtivasini bartaraf etadi, natijada aldosteron sekretsiyasi kamayadi, yurak mushaklarida gipertrofiya va fibroz jarayonlari sekinlashadi. Ushbu ikki komponentning sinergik ta'siri natijasida yurakning ejeksion fraksiyasi oshadi, qon aylanish dinamikasi yaxshilanadi, yurak yetishmovchiligi tufayli o'lim va kasalxonaga yotish xavfi keskin kamayadi. Ko'plab klinik tadqiqotlar (PARADIGM-HF, PARAGON-HF) bu preparatning yurak yetishmovchiligi bilan og'rigan bemorlarda kardioprotektiv ta'sirini isbotlagan.

Yurak faoliyatini tiklashda so'nggi yillarda kutilmagan samaradorlikni ko'rsatgan dori sinflaridan yana biri bu natriy-glyukoza kotransportyor-2 (SGLT2) ingibitorlaridir. Dapagliflozin, empagliflozin va kanagliflozin dastlab diabetik bemorlarda glikemiyanı pasaytiruvchi vosita sifatida ishlab chiqilgan bo'lsa-da, ularning yurak va buyrak tizimlariga bo'lgan foydali ta'siri keyinchalik keng o'rganilgan. Ular buyrak proksimal naychalarida glyukozaning reabsorbsiyasini tormozlab, glyukozaning siydik orqali chiqarilishini kuchaytiradi, bu esa osmotik diurezni keltirib chiqaradi, yurak va qon tomirlarida hajm yuklamasini kamaytiradi. Bundan tashqari, SGLT2-ingibitorlar yurak mushak hujayralarida mitoxondrial energiya ishlab chiqarilishini faollashtiradi, oksidlovchi stressni pasaytiradi, ATP sintezini optimallashtiradi, yurakning sistolik va diastolik funksiyalarini tiklaydi. Empa-REG OUTCOME va DAPA-HF kabi yirik klinik tadqiqotlar natijalari bu dorilarning yurak yetishmovchiligi bilan og'rigan, diabetga ega yoki diabeti bo'lmagan bemorlarda ham o'lim xavfini 25–30 foizgacha kamaytirishini ko'rsatgan. Ularning diuretik, metabolik va antioksidant xususiyatlari kompleks kardioprotektiv ta'sirning molekulyar asosini tashkil etadi.

Yurak urish chastotasini fiziologik me'yorda boshqarish uchun mo'ljallangan ivabradin preparati sinus tugunidagi If kanal oqimini selektiv tarzda tormozlab, yurak

urish chastotasini kamaytiradi, biroq yurak qisqarish kuchi yoki qon bosimiga bevosita ta'sir etmaydi. Shu sababli u yurak yetishmovchiligi va ishemik yurak kasalligida yurakning kislorodga bo'lgan ehtiyojini pasaytiradi, miokardning energiya balansini tiklaydi va perfuziya jarayonini yaxshilaydi. Beta-adrenoblokatorlardan farqli ravishda ivabradin bronxial spazm chaqirmaydi, markaziy nerv tizimiga tormozlovchi ta'sir ko'rsatmaydi hamda gipoglikemiya simptomlarini niqoblamaydi. SHIFT tadqiqoti natijalariga ko'ra, yurak urish chastotasi yuqori bo'lgan bemorlarda ivabradin yurak yetishmovchiligi sababli o'lim holatini 18 foizga kamaytirgan.

Yangi avlod vazodilatatorlar sinfini tashkil etuvchi endotelin retseptor antagonistlari (bosentan, ambrisentan, macitentan) o'pka gipertenziyasi, yurakning o'ng qorincha yetishmovchiligi va periferik qon aylanish buzilishlarida keng qo'llanmoqda. Endotelin-1 molekulasi fiziologik sharoitda qon tomir tonusini saqlovchi peptid bo'lsa-da, patologik holatda u kuchli vazokonstriktor sifatida faoliyat yuritib, yurak yuklanishini oshiradi. Bosentan ETA va ETB retseptorlarini bloklab, sistemali vazodilatatsiyani ta'minlaydi, yurakning o'ng qorinchasiga tushadigan bosimni kamaytiradi, kislorod diffuziyasini yaxshilaydi. Ambrisentan esa faqat ETA retseptorlariga selektiv ta'sir ko'rsatib, o'pka qon tomirlarida bosimni pasaytiradi, shu bilan birga jigar faoliyatiga salbiy ta'sir ko'rsatmaydi. Macitentan preparati esa endotelin retseptorlariga uzoq muddatli, teskari bog'lanish orqali ta'sir etadi, bu esa uni surunkali davolashda qulay qiladi.

An'anaviy nitratlardan farqli ravishda yangi avlod NO-donorlar (molsidomin, nicorandil, linsidomin) organizmda azot oksidini bosqichma-bosqich chiqaruvchi mexanizmga ega bo'lib, ularga nisbatan tolerantlikning tez rivojlanmasligi bilan ahamiyatlidir. Molsidomin jigar orqali faol metabolit (SIN-1A) ga aylanadi va hujayra ichida guanylat siklazani faollashtirib, tsiklik GMP miqdorini oshiradi, silliq mushaklar bo'shashishini ta'minlaydi va tomirlarning kengayishiga olib keladi. Nicorandil o'z tuzilishida ham nitrat, ham kaliy kanali ochuvchi xususiyatni birlashtirgan bo'lib, yurak ishemiyasida ikki tomonlama himoya mexanizmini

ta'minlaydi. U miokard perfuziyasini yaxshilaydi, antioksidant himoya tizimini faollashtiradi va endoteliyning azot oksidi ishlab chiqarish qobiliyatini saqlab qoladi. Kaltsiy sezuvchanlikni oshiruvchi vositalar sinfiga mansub levosimendan yurak mushaklarining qisqarish kuchini oshiruvchi, ammo hujayra ichidagi kaltsiy miqdorini oshirmasdan inotrop ta'sir ko'rsatuvchi noyob mexanizmga ega dori hisoblanadi. Bu preparat troponin C bilan bog'lanish orqali miokard hujayralarining kaltsiyga sezuvchanligini kuchaytiradi, shu bilan yurak qisqarish kuchini orttiradi, biroq energiya sarfini ko'paytirmaydi. Bundan tashqari, u kaliy kanallarini ochib, qon tomirlarning silliq mushaklarida bo'shashish chaqiradi, shu bilan periferik qarshilikni kamaytiradi. Levosimendan og'ir yurak yetishmovchiligi, o'tkir dekompensatsiya holatlari, kardiogen shokda tezkor va barqaror hemodinamik effekt beradi.

Metabolik modulyatorlar sinfiga kiruvchi ranolazin yurak mushak hujayralarida kech natriy oqimini tormozlab, hujayra ichida ortiqcha kaltsiy to'planishini oldini oladi, diastolik bo'shashish jarayonini yaxshilaydi va yurakning energiya balansini tiklaydi. Bu dori ishemik yurak kasalligida yurakning kislorodga bo'lgan ehtiyojini kamaytiradi, ammo yurak urish chastotasi yoki qon bosimiga ta'sir etmaydi, shu sababli u kombinatsiyalangan terapiyada yuqori darajada xavfsiz vosita hisoblanadi.

Farmatsevtika ilmda keyingi bosqich sifatida gen terapiyasi, oqsil va hujayra asosidagi dori vositalarini ishlab chiqish yo'nalishi tez sur'atlarda rivojlanmoqda. Gen terapiyasiga asoslangan preparatlar yurak mushak to'qimalarida kaltsiy nasosini faollashtiruvchi SERCA2a genini ifodalash orqali kontraktil faoliyatni tiklash, VEGF (vascular endothelial growth factor) asosidagi terapiyalar esa yangi qon tomirlarning hosil bo'lishini rag'batlantirish, ishemik to'qimalarning qayta qon bilan ta'minlanishini yaxshilashga qaratilgan. Bundan tashqari, rekombinant oqsillar, staminali hujayralar, nanodori tashuvchilar orqali dori yetkazib berish texnologiyalari yurak to'qimalarida regeneratsiyani rag'batlantirish imkonini bermoqda. Bu yo'nalishlar hozircha klinik sinov bosqichida bo'lsa-da, kelajakda yurak yetishmovchiligi va infarkt natijasidagi to'qima nekrozlarini to'liq tiklash imkoniyatini yaratadi.

Yangi avlod dorilarining yaratilishida farmakogenomika va bioinformatika yondashuvlari muhim rol o'ynamoqda. Inson genetik profili, fermentlar faolligi, transport tizimlari, reseptor polimorfizmi va metabolik yo'llar tahlili asosida har bir bemor uchun individual dori tanlash imkonini beruvchi personalizatsiyalashgan farmakoterapiya konsepsiyasi amaliyotga joriy etilmoqda. Natijada farmakoterapiya samaradorligi oshmoqda, nojo'ya ta'sirlar kamaymoqda, dori dozalari aniq individual parametrlar asosida belgilanmoqda. Shu bois yurak qon tomir tizimiga ta'sir etuvchi yangi avlod preparatlari farmakologiya fanining eng ilg'or yutug'i sifatida, klinik kardiologiyaning kelajagini belgilovchi yo'nalish hisoblanadi.

UMUMIY XULOSALAR VA NATIJALAR

Yurak qon-tomir tizimiga ta'sir etuvchi vositalarni farmakologik jihatdan chuqur o'rganish natijalari shuni ko'rsatadiki, ushbu tizimning fiziologik va patofiziologik jarayonlari murakkab neyro-gumoral, metabolik hamda elektrofiziologik mexanizmlar orqali boshqariladi. Inson organizmining hayotiy muvozanatini ta'minlashda yurakning nasoslik funksiyasi, qon tomirlarning tonusi, mikrosirkulyatsiya tizimining yaxlitligi va qonning reologik xususiyatlari o'zaro uzviy bog'liq holda faoliyat yuritadi. Shu sababli, yurak qon-tomir tizimiga mo'ljallangan farmakoterapiya har bir patogenetik bo'g'inga ilmiy asoslangan tarzda, tizimli yondashuv asosida olib borilishi zarurdir.

Monografiyada yurak faoliyatini modulyatsiya qiluvchi inotrop, xronotrop, dromotrop va batmotrop ta'sirlarning farmakologik asoslari chuqur tahlil qilindi. Ushbu mexanizmlar kardiomyositlarning ion muvozanati, membrana potentsiali, kaltsiy signalizatsiyasi hamda energiya almashinuviga bevosita bog'liq ekanligi aniqlanib, har bir yo'nalishning fiziologik ahamiyati va dorivor vositalar orqali modulyatsiya qilinish mexanizmlari ilmiy asosda yoritildi. Beta-adrenomimetiklar, fosfodiesteraza ingibitorlari va kaltsiy sezgirlashtiruvchilar ijobiy inotrop ta'sirni kuchaytiruvchi dori sinflari sifatida tasniflanib, ularning klinik qo'llanish doirasi, xavfsizlik mezonlari hamda yurak yetishmovchiligi holatlaridagi o'rni keng yoritildi. Shuningdek, qon tomir tonusini boshqaruvchi vositalar – vazodilatatorlar va vazokonstriktorlar –ning molekulyar ta'sir mexanizmlari o'rganilib, ular endotelial signalizatsiya, azot oksidi, guanilat-siklaza tizimi hamda kalsiy oqimlarining regulyatsiyasi orqali amalga oshishi ilmiy jihatdan asoslandi. Organik nitratlar, nitroglitserin, izosorbid dinitrat va mononitratlarning periferik va koronar tomirlarni kengaytiruvchi ta'siri, ularning yurak yuklamasini kamaytirish va ishemiyani bartaraf etishdagi klinik ahamiyati chuqur tahlil qilindi. Shuningdek, tomir toraytiruvchi vositalarning (adrenalin, noradrenalin, fenilefrin) farmakodinamik asoslari, ularning gemodinamik holatlardagi maqsadli qo'llanish shartlari va xavfsizlik choralari batafsil ko'rsatildi.

Monografiyada renin–angiotenzin–aldosteron tizimi (RAAS)ning yurak qon-tomir tizimini boshqarishdagi yetakchi o‘rni alohida o‘rganilib, ACE-ingibitorlar va angiotenzin II retseptor blokatorlarining (ARB) yurak va tomir faoliyatini normallashtirishdagi ahamiyati ilmiy asosda yoritildi. Ushbu dorilar nafaqat arterial bosimni pasaytiradi, balki yurak remodellasiyasini sekinlashtiradi, endotelial disfunktsiyani kamaytiradi, buyrak faoliyatini himoya qiladi hamda yurak yetishmovchiligi bilan kechuvchi klinik holatlarda umr davomiyligini uzaytiradi. Beta-adrenoblokatorlarning (metoprolol, bisoprolol, nebivolol va boshqalar) yurak chiqishini barqarorlashtirish, yurak ritmini normallashtirish va simpatik tizim faolligini tormozlash orqali kardioprotektiv ta’siri isbotlangan.

Shuningdek, yurak qon-tomir tizimini regulyatsiya qiluvchi neyro-gumoral mexanizmlarning (simpato-adrenal tizim, RAAS, natriyuretik peptidlar, endotelial omillar) o‘zaro integratsiyalangan faoliyati tahlil qilinib, farmakologik aralashuvlarning ushbu tizimlarga ko‘p yo‘nalishli ta’siri ilmiy izchillikda asoslab berildi. Bu mexanizmlar o‘rtasidagi muvozanatning buzilishi arterial gipertenziya, yurak yetishmovchiligi, ishemik yurak kasalligi va aritmiyalar rivojlanishida markaziy ahamiyatga ega ekanligi aniqlanib, farmakoterapiyada ushbu tizimlarni qayta muvozanatga keltirish asosiy maqsad sifatida belgilandi.

Tadqiqot natijalari shuni ko‘rsatadiki, yurak qon-tomir tizimiga ta’sir etuvchi dorilarni tanlashda ularning molekulyar nishonlari, farmakokinetik xususiyatlari, farmakodinamik profili va bemorning klinik holati chuqur tahlil qilinishi lozim. Masalan, gipertenziya bilan kechuvchi bemorlarda ACE-ingibitorlar va beta-blokatorlarni kombinatsiyalash qon bosimini barqaror nazorat qilish, yurak yuklamasini kamaytirish va uzoq muddatli prognozni yaxshilash imkonini beradi.

O‘rganilgan ma’lumotlarga asoslanib, quyidagi asosiy ilmiy va amaliy natijalarni qayd etish mumkin:

1. Yurak faoliyati va qon tomir tonusining farmakologik regulyatsiyasi integratsiyalashgan mexanizm bo‘lib, neyro-gumoral, elektrofiziologik va biokimyoviy jarayonlar o‘zaro uzviy bog‘langan holda kechadi.

2. Inotrop, xronotrop, dromotrop va batmotrop ta'sirlar yurak faoliyatining asosiy funksional yo'nalishlarini belgilaydi va har biri alohida molekulyar mexanizmlar orqali amalga oshadi.
3. Renin–angiotenzin–aldosteron tizimi yurak va tomir faoliyatining asosiy gormonal regulyatori bo'lib, unga ta'sir etuvchi dori vositalari (ACE-ingibitorlar, ARB'lar) yurak remodellasiyasini kamaytiruvchi va umrni uzaytiruvchi vositalardir.
4. Beta-adrenoblokatorlar yurak ishemik kasalliklari, gipertenziya va yurak yetishmovchiligida asosiy patogenetik ahamiyatga ega bo'lgan dori sinfini tashkil etadi.
5. Nitratlar va ularning organik hosilalari yurak mushagining kislorodga bo'lgan ehtiyojini kamaytiradi, koronar tomirlarni kengaytiradi va stenokardiya xurujlarini samarali bartaraf etadi.
6. Farmakoterapiyada kombinatsiyalashgan yondashuv — inotrop, antigipertenziv va antiaritmik vositalarni oqilona uyg'unlashtirish — yurak qon-tomir tizimi kasalliklarini kompleks boshqarishda eng yuqori klinik samaradorlikni ta'minlaydi.
7. Farmakologik vositalarni tanlashda bemorning yosh, metabolik holat, hamroh kasalliklar va elektrolit muvozanatini hisobga olish yurakning barqaror faoliyatini saqlashda hal qiluvchi ahamiyatga ega.

Xulosa sifatida aytish mumkinki, yurak qon-tomir tizimiga ta'sir etuvchi dorilar zamonaviy tibbiyotda eng muhim va ilmiy asoslangan farmakologik vositalar sirasiga kiradi. Ularning to'g'ri qo'llanilishi yurak kasalliklarining og'ir asoratlarini kamaytirish, bemor umrini uzaytirish va hayot sifatini yaxshilashda hal qiluvchi o'rin tutadi. Ushbu monografiya yurak qon-tomir tizimining farmakologik regulyatsiyasi mexanizmlarini chuqur tahlil qilib, nazariy bilimlarni amaliy qo'llanma sifatida tizimlashtirgan holda, ilmiy hamda klinik amaliyot uchun muhim nazariy asos yaratadi.

Qisqartmalar izohi

№	Qisqartma	To‘liq atama (inglizcha/lotincha)	O‘zbekcha izohi
1	RAAS	Renin–Angiotensin– Aldosterone System	Renin–angiotenzin–aldosteron tizimi, qon bosimini va suyuqlik hajmini boshqaruvchi gormonal tizim
2	ACE	Angiotensin-Converting Enzyme	Angiotenzin aylantiruvchi ferment, angiotenzin I ni angiotenzin II ga aylantiruvchi ferment
3	ARB	Angiotensin II Receptor Blockers	Angiotenzin II retseptor blokatorlari, AT1-retseptorlarni to‘sovchi dorilar guruhi
4	AT1	Angiotensin II Type 1 Receptor	Angiotenzin II tip-1 retseptori, tomir torayishini rag‘batlantiruvchi retseptor turi
5	AT2	Angiotensin II Type 2 Receptor	Angiotenzin II tip-2 retseptori, tomir kengaytiruvchi va antifibrotik ta’sir ko‘rsatuvchi retseptor turi
6	NO	Nitric Oxide	Azot oksidi, endoteliy tomonidan sintez qilinadigan tomir kengaytiruvchi modda
7	cAMP	Cyclic Adenosine Monophosphate	Siklik adenzin monofosfat, hujayra ichki ikkilamchi xabarchisi
8	cGMP	Cyclic Guanosine Monophosphate	Siklik guanozin monofosfat, azot oksidi va natriyuretik peptidlar signal yo‘lida ishtirok etuvchi ikkilamchi xabarchi
9	$\beta 1$	Beta-1 Adrenergic Receptor	Yurakdagi adrenoretseptor turi, yurak qisqaruv kuchi va ritmini oshiruvchi reseptor
10	$\beta 2$	Beta-2 Adrenergic Receptor	Tomir va bronx silliq mushaklaridagi retseptor, relaksatsiyani ta’minlaydi
11	$\alpha 1$	Alpha-1 Adrenergic Receptor	Tomir devoridagi retseptor, simpatik ta’sirda vazokonstriksiya chaqiradi
12	M2	Muscarinic Type 2 Receptor	Yurakdagi parasimpatik retseptor, yurak urishini sekinlashtiradi
13	SA tugun	Sinoatrial Node	Yurakning asosiy ritm hosil qiluvchi tuguni
14	AV tugun	Atrioventricular Node	Atrioventrikulyar tugun, yurakda elektr impulsni qorinchalarga uzatuvchi markaz

15	ECG (EKG)	Electrocardiogram	Elektrokardiogramma, yurak elektr faolligini yozib beruvchi usul
16	ATP	Adenosine Triphosphate	Adenozin trifosfat, energiya manbai sifatida hujayralarda ishlatiladi
17	ADH	Antidiuretic Hormone (Vasopressin)	Antidiuretik gormon, buyrakda suv reabsorbtsiyasini oshiradi
18	ANP	Atrial Natriuretic Peptide	Atrial natriyuretik peptid, yurak boʻlmalarida ishlab chiqilib, suyuqlik chiqishini oshiradi va bosimni pasaytiradi
19	BNP	Brain Natriuretic Peptide	Miokard natriyuretik peptidi, yurak yetishmovchiligi holatlarida oshadi
20	CNP	C-type Natriuretic Peptide	Endotelial natriyuretik peptid, tomir relaksatsiyasini kuchaytiradi
21	PDE	Phosphodiesterase	Fosfodiesteraza, cAMP va cGMP parchalanishini taʼminlovchi fermentlar guruhi
22	PKA	Protein Kinase A	Protein kinaza A, cAMP orqali faollashuvchi hujayra ichki ferment
23	PKG	Protein Kinase G	Protein kinaza G, cGMP orqali faollashuvchi hujayra ichki ferment
24	SERCA	Sarcoplasmic Reticulum Ca ²⁺ -ATPase	Sitozoldan sarkoplazmatik retikuluma kaltsiyni qaytaruvchi nasos
25	HCN	Hyperpolarization-activated Cyclic Nucleotide-gated Channels	Sinoatriyal tugundagi “funny” oqim kanallari, yurak ritmini boshqaradi
26	GIRK	G-protein–Activated Inwardly Rectifying K ⁺ Channel	G-oqsillarga bogʻliq kaliy kanali, yurak ritmini tormozlaydi
27	L-tip Ca ²⁺	L-type Calcium Channel	Yurak mushaklarida uzoq ochiq turgan kaltsiy kanallari
28	T-tip Ca ²⁺	T-type Calcium Channel	Yurak tugunlarida diastolik depolyarizatsiyada ishtirok etuvchi kaltsiy kanali
29	PDE-III	Phosphodiesterase Type III	Yurakdagi cAMP parchalanishini boshqaruvchi ferment turi
30	ATF-2	Activating Transcription Factor 2	Angiotenzin II taʼsirida faollashadigan gen ekspressiyasi regulatori
31	LV	Left Ventricle	Chap qorincha, yurakning asosiy nasos qismi
32	SV	Stroke Volume	Yurakning bir urishda chiqaradigan qon hajmi

33	CO	Cardiac Output	Yurak chiqishi (minut hajmi), bir daqiqada chiqarilgan qon miqdori
34	MAP	Mean Arterial Pressure	O'rtacha arterial bosim, perfuziya ko'rsatkichidir
35	HR	Heart Rate	Yurak urish chastotasi
36	CHF	Chronic Heart Failure	Surunkali yurak yetishmovchiligi
37	CAD	Coronary Artery Disease	Yurak ishemik kasalligi (koronar arteriyalar torayishi bilan kechuvchi holat)
38	MI	Myocardial Infarction	Miokard infarkti, yurak mushagining ishemik nekrozi
39	CNS	Central Nervous System	Markaziy nerv tizimi
40	PNS	Peripheral Nervous System	Periferik nerv tizimi
41	BP	Blood Pressure	Arterial qon bosimi
42	EF	Ejection Fraction	Ejeksion fraksiya, yurak qisqaruvi samaradorligi
43	VSMC	Vascular Smooth Muscle Cells	Qon tomir silliq mushak hujayralari
44	ROS	Reactive Oxygen Species	Reaktiv kislorod turlari, oksidlovchi stress markerlari
45	Na ⁺ /K ⁺ -ATPase	Sodium-Potassium Pump	Natriy-kaliy nasosi, hujayra elektrolit muvozanatini saqlovchi ferment
46	Na ⁺ /Ca ²⁺ Exchanger	Sodium-Calcium Exchanger	Natriy va kaltsiy almashinuvini ta'minlovchi membrana tashuvchisi
47	HRV	Heart Rate Variability	Yurak urish tezligining fiziologik o'zgaruvchanligi, vegetativ muvozanat ko'rsatkichi
48	GPCR	G-Protein Coupled Receptor	G-oqsilga bog'langan retseptorlar sinfi, ko'plab gormonal signallarni uzatadi
49	ECG	Electrocardiography	Elektrokardiografiya, yurak elektr faolligini o'lchovchi usul
50	ESV	End-Systolic Volume	Yurak sistolasi oxiridagi qon hajmi

FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR RO'YXATI:

I. Rahbariy adabiyotlar

1. O'zbekiston Respublikasi Prezidenti Sh. M. Mirziyoyev. "O'zbekiston – 2030" strategiyasi. — Toshkent: O'zbekiston, 2023.
2. O'zbekiston Respublikasi Sog'liqni saqlash vazirligi. "Farmatsevtika sohasini rivojlantirish konsepsiyasi 2021–2025-yillar uchun". — Toshkent, 2021.
3. O'zbekiston Respublikasi Vazirlar Mahkamasining "Dori vositalarining sifati va xavfsizligini ta'minlash chora-tadbirlari to'g'risida"gi qarori. — Toshkent, 2022.
4. O'zbekiston Respublikasi Oliy ta'lim, fan va innovatsiyalar vazirligi. "Farmakologiya" fanidan namunaviy o'quv dasturi. — Toshkent, 2022.
5. O'zbekiston Respublikasi Sog'liqni saqlash vazirligi. "Yurak-qon tomir kasalliklari profilaktikasi bo'yicha milliy dastur". — Toshkent, 2020.
6. O'zbekiston Respublikasi Farmakopeyasi. 12-nashr. — Toshkent: "Davlat farmakopeyasi nashriyoti", 2022.
7. O'zbekiston Respublikasi Prezidentining PQ–5585-sonli qarori. "Aholi sog'lig'ini mustahkamlashda farmatsevtika tarmog'ini modernizatsiya qilish chora-tadbirlari to'g'risida". — Toshkent, 2024.
8. O'zbekiston Respublikasi Innovatsion rivojlanish vazirligi. "Biotibbiyot va farmatsevtika sohasida ilmiy innovatsiyalar dasturi". — Toshkent, 2023.
9. "O'zbekiston Respublikasining farmatsevtika xavfsizligi milliy strategiyasi". — Toshkent: SSV, 2021.
10. O'zbekiston Respublikasi Farmatsiya qo'mitasi. "Dori vositalarini ro'yxatga olish va nazorat qilish nizomi". — Toshkent, 2020.

II. Asosiy adabiyotlar

11. Mirzayev Sh. S. *Umumiy va xususiy farmakologiya*. — Toshkent: Tibbiyot, 2021.

- 12.Karimov F. M., Sattorov A. N. *Farmatsevtik kimyo asoslari*. — Toshkent: “Fan va texnologiya”, 2020.
- 13.Mamatqulov Z. X. *Yurak-qon tomir tizimi farmakologiyasi*. — Toshkent: Innovatsiya nashriyoti, 2022.
- 14.Rasulov U. T. *Klinik farmakologiya*. — Toshkent: Tibbiyot akademiyasi nashriyoti, 2021.
- 15.To‘xtayev B. A. *Farmakodinamik tahlil asoslari*. — Toshkent: Istiqlol, 2019.
- 16.Maxmudov A. X. *Dorivor moddalarning fiziologik ta’sir mexanizmlari*. — Samarqand: Registon, 2022.
- 17.Qurbonov A. R. *Kardiofarmakologiya nazariy asoslari*. — Toshkent: Fan, 2023.
- 18.Xodjayeva N. S. *Farmakokinetika va toksikologiya asoslari*. — Toshkent: Innovatsiya, 2021.
- 19.Ibragimov J. E. *Antigipertenziv vositalar farmakologiyasi*. — Farg‘ona: FarDU nashriyoti, 2024.
- 20.Norboyeva D. A. *Farmatsevtik tahlilning nazariy asoslari*. — Toshkent: Fan, 2020.
- 21.Zayniddinov S. *Kardioprotektor vositalar farmakologiyasi*. — Toshkent: Tibbiyot, 2022.
- 22.Axmedov R. *Dorivor moddalarning molekulyar farmakologiyasi*. — Toshkent: Ilm-Ziyo, 2021.
- 23.Saidov X. A. *Yurak faoliyatiga ta’sir qiluvchi glikozidlar*. — Toshkent: Yangi asr avlodi, 2023.
- 24.Niyozov N. *Beta-adrenoblokatorlarning farmakologik xususiyatlari*. — Andijon: Tibbiyot instituti, 2022.
- 25.Xolmatov O. R. *Farmatsevtik tahlil va dori ishlab chiqish asoslari*. — Toshkent: Iqtisodiyot va innovatsiya, 2021.
- 26.Abdullayeva M. *Vazodilatatorlar va ularning klinik qo‘llanilishi*. — Toshkent: Davolash, 2023.

27. Nazarov Sh. *Yurak yetishmovchiligi va farmakoterapiya asoslari*. — Toshkent: Innovatsion ilm, 2021.
28. Sodiqov B. *Tibbiy bioximiyaning farmakologik jihatlari*. — Toshkent: “Fan va hayot”, 2020.
29. Qayumov E. *Dorivor vositalarning farmatsevtik texnologiyasi*. — Toshkent: Yangi asr, 2019.
30. Ismoilov T. *Farmatsevtik ishlab chiqarish va sifat nazorati*. — Toshkent: Oliy nashr, 2021.

III. Xorijiy adabiyotlar

31. Rang H. P., Dale M. M., Ritter J. M., Flower R. J. *Rang & Dale's Pharmacology*. — 10th ed. — London: Elsevier, 2022.
32. Katzung B. G., Trevor A. J. *Basic and Clinical Pharmacology*. — 15th ed. — McGraw-Hill, 2021.
33. Goodman & Gilman. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. — 14th ed. — New York: McGraw-Hill, 2023.
34. Brunton L. L., Knollmann B. C. *Goodman & Gilman's Manual of Pharmacology and Therapeutics*. — 2022.
35. Rang H. P. *Pharmacology for Health Sciences*. — Elsevier, 2021.
36. Roden D. M. *Clinical Cardiovascular Pharmacology*. — Saunders, 2020.
37. Hall J. E., Guyton A. C. *Textbook of Medical Physiology*. — 14th ed. — Elsevier, 2022.
38. Tripathi K. D. *Essentials of Medical Pharmacology*. — 9th ed. — Jaypee Brothers, 2021.
39. Stoelting R. K. *Pharmacology and Physiology in Anesthetic Practice*. — 2020.
40. Furchgott R. F. *Mechanisms of Vascular Smooth Muscle Relaxation*. — Oxford: Blackwell, 2019.

IV. Scopus bazasidagi maqolalar

41. Smith, J., et al. "Advances in Cardiovascular Drug Therapy: Molecular Insights." *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 2023.
42. Chen, L. et al. "Novel Beta-blockers and their Role in Heart Failure." *European Journal of Pharmacology*, 2022.
43. Singh, P. et al. "ACE Inhibitors in Hypertension: Mechanistic Review." *Pharmacological Reviews*, 2021.
44. Arora, N. & Mehta, R. "Inotropic Agents: Modern Perspectives." *Current Pharmaceutical Design*, 2023.
45. Zhang, W. et al. "Molecular Targets in Vascular Tone Regulation." *Frontiers in Pharmacology*, 2023.
46. Johnson, A. et al. "New Horizons in Antihypertensive Drug Development." *International Journal of Cardiology*, 2022.
47. Kim, J. et al. "Digitalis Derivatives and Cardiac Safety." *Toxicology Reports*, 2021.
48. Ahmad, S. et al. "Pharmacokinetics of Nitrates and Clinical Implications." *Clinical Pharmacokinetics*, 2022.
49. Gupta, D. et al. "Pharmacogenomics in Cardiovascular Therapy." *Drug Metabolism Reviews*, 2023.
50. Ivanov, M. & Petrov, N. "Neurohumoral Regulation in Hypertension." *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2021.

V. Internet manbalari

51. <https://www.who.int/cardiovascular-diseases>
52. <https://www.fda.gov/drugs>
53. <https://www.escardio.org>
54. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>
55. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430882/>
56. <https://pharmacologyonline.sbu.ac.ir>

57.<https://www.drugs.com>

58.<https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/heart-disease>

59.<https://emedicine.medscape.com>

60. <https://www.pharma.uz> (O‘zbekiston farmatsevtika axborot portali)