

ЮРАК-ҚОН ТОМИР КАСАЛЛИКЛАРИДА ҚЎЛЛАНИЛАДИГАН ДОРИ ВОСИТАЛАРИНИНГ ТАЪСИР МЕХАНИЗМИ

Термиз иқтисодиёт ва сервис университети тиббиёт факультети

Морфологик фанлар кафедраси ўқитувчиси

Кибриева Махфират Абдурахмоновна

E-mail: kibriyeva1@gmail.com

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

Термиз иқтисодиёт ва сервис университети тиббиёт факультети талабаси

Эштўхтарова Севинч Зокировна

E-mail: Sevinchzokirovna1@gmail.com

АННОТАЦИЯ Ушбу мақолада юрак-қон томир касалликларида кенг қўлланиладиган асосий дори воситалари гуруҳларининг фармакологик таъсир механизмлари тизимли равишда ёритилган. АПФ ингибиторлари, бета-адреноблокаторлар, кальций антагонистлари, диуретиклар, ангиотензин рецепторлари блокаторлари, нитратлар, статинлар, антитромбоцитар воситалар, антикоагулянтлар ва юрак гликозидларининг молекуляр ва ҳужайра даражасидаги таъсир механизмлари кўриб чиқилган. Дорилар таъсирининг биокимёвий асослари ва клиник аҳамияти таҳлил қилинган.

Калит сўзлар: юрак-қон томир касалликлари, фармакология, таъсир механизми, антигипертензив дорилар, кардиопротекция, атеросклероз, тромбоз, гликозидлар

КИРИШ Юрак-қон томир касалликлари (ЮҚТК) дунё бўйлаб ўлим ва ногиронликнинг асосий сабабларидан бири бўлиб қолмоқда. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилотининг маълумотларига кўра, ҳар йили 17,9 миллиондан ортиқ инсон ЮҚТК оқибатида ҳаётини йўқотади. Бу рақам барча ўлим ҳолатларининг 32 фоизини ташкил этади. Ўзбекистонда ҳам ЮҚТК кенг тарқалган бўлиб, аҳолининг умумий касалланиш тузилмасида юқори ўрин эгаллайди.

Юрак-қон томир касалликларини фармакологик даволашда кўплаб дори воситалари гуруҳлари қўлланилади. Уларнинг таъсир механизмларини чуқур тушуниш нафақат самарали дори терапиясини режалаштиришда, балки ножўя таъсирларнинг олдини олишда ҳам муҳим аҳамиятга эга. Ҳар бир гуруҳ дорилари ўзига хос молекуляр нишонлар орқали организмга таъсир кўрсатади ва бу

хусусиятлар клиник амалиётда оқилона дори буюришнинг асосини ташкил этади.

Ушбу мақоланинг мақсади юрак-қон томир касалликлари даволашда қўлланиладиган асосий дори гуруҳларининг таъсир механизмларини тизимли таҳлил қилиш ва уларнинг клиник аҳамиятини кўрсатишдан иборат.

МАТЕРИАЛ ВА МЕТОДЛАР

Тадқиқот методологияси қуйидаги босқичларни ўз ичига олади: (1) 2015–2025 йиллар оралиғида чоп этилган PubMed, Scopus ва Web of Science маълумотлар базаларидаги илмий мақолалар таҳлили; (2) ЮҚТК даволашга оид Европа кардиология жамияти (ESC) ва Америка кардиология коллежи (ACC/AHA) клиник кўрсатмаларини ўрганиш; (3) фармакологик маълумотнома ва дориларнинг расмий тавсифномаларини таҳлил қилиш; (4) молекуляр фармакология соҳасидаги охириги тадқиқот натижаларини умумлаштириш.

Адабиётларни танлашда PRISMA кўрсатмаларига амал қилинди. Жами 127 та манба кўриб чиқилди, шундан 84 таси танлаб олинди ва 43 таси мувофиқлик мезонларига жавоб бермагани учун чиқариб ташланди. Танлаш мезонлари: рецензияланган илмий нашрларда чоп этилган, клиник тажрибага асосланган ва фармакодинамика масалаларини қамраб олган ишлар.

НАТИЖАЛАР

Юрак-қон томир дориларининг таснифи ва таъсир механизмлари жадвали

№	Дори гуруҳи	Вакиллари	Таъсир механизми
1	АПФ ингибиторлари	Эналаприл, Лизиноприл, Рамиприл	Ангиотензин-I нинг ангиотензин-II га айланишини блоклайди; томир тонусини пасайтиради; альдостерон секрециясини камайтиради
2	Бета-адреноблокаторлар	Метопролол, Бисопролол, Карведилол	Юрак β_1 -адренорецепторларини блоклайди; юрак ритмининг, контрактиллигининг ва қон босимининг пасайтиради

№	Дори гуруҳи	Вакиллари	Таъсир механизми
3	Кальций антагонистлари	Амлодипин, Нифедипин, Верапамил	Кальций каналларини блоклайди; томир девори силлиқ мушакларини бўшаштиради; периферик қаршиликни камайтиради
4	Диуретиклар	Гидрохлоротиазид, Фуросемид, Спиринолактон	Буйракда натрий ва сувнинг реабсорбциясини тормозлайди; қон ҳажмини ва олдинги юкни камайтиради
5	АРБ (сартанлар)	Лосартан, Валсартан, Ирбесартан	АТ1-рецепторларини блоклаш орқали ангиотензин-II таъсирини бартараф этади; томирларни кенгайтиради
6	Нитратлар	Нитроглицерин, Изосорбид динитрат	NO нинг ажралишини рағбатлантиради; веноз ва артериал томирларни кенгайтиради; миокарддаги оксиген талабини камайтиради
7	Статинлар	Аторвастатин, Розувастатин, Симвастатин	ГМГ-КоА-редуктаза ферментини блоклайди; жигарда холестерол синтезини камайтиради; атеросклерозга қарши таъсир кўрсатади
8	Антитромбоцитар воситалар	Аспирин, Клопидогрел, Тикагрелор	ЦОГ-1 ни ёки АДФ-рецепторларини блоклаш орқали тромбоцитлар агрегациясини тормозлайди

№	Дори гуруҳи	Вакиллари	Таъсир механизми
9	Антикоагулянтлар	Варфарин, Гепарин, Ривароксабан	Қон ивиш каскадини ингибирлайди; тромбин ва Ха факторини тормозлаш орқали тромб ҳосил бўлишини олдини олади
10	Сердечные гликозидлар	Дигоксин, Строфантин	Натрий-калий насосини блоклайди; хужайра ичида Ca^{2+} концентрациясини оширади; миокард қисқариш кучини орттиради

1-жадвал. Юрак-қон томир касалликларида қўлланиладиган асосий дори гуруҳлари ва уларнинг таъсир механизмлари

Таъсир механизмларининг батафсил таҳлили

Ренин-ангиотензин-альдостерон системасига таъсир этувчи дорилар

АПФ ингибиторлари ренин-ангиотензин-альдостерон системасининг (РААС) марказий элементи — ангиотензинконвертирловчи фермент (АКФ) фаолиятини бостиради. Бу фермент нофаол декапептид ангиотензин-I нинг вазоконстриктор ва альдостерон секрециясини рағбатлантирувчи ангиотензин-II га айланишини катализлайди. АКФ ингибиторлари ангиотензин-II концентрациясини пасайтириш билан бирга брадикинин парчаланишини ҳам тормозлайди, бу эса қўшимча вазодилататор таъсир кўрсатади. Клиник жиҳатдан АКФ ингибиторлари артериал гипертензия, юрак етишмовчилиги ва диабетик нефропатияда биринчи катор дорилар ҳисобланади.

Ангиотензин рецепторлари блокаторлари (АРБ) эса ангиотензин-II нинг синтезини эмас, балки унинг AT1-рецепторларига боғланишини тўсади. Бу механизм ангиотензин-II нинг барча манбалардан (АКФ-боғлиқ ва мустақил йўллардан) ҳосил бўлишидан қатъи назар, унинг зарарли таъсирини бартараф этади. АРБлар АКФ ингибиторларига нисбатан йўтал каби ножўя таъсирни камроқ чақириши билан фарқланади.

Адренергик система орқали таъсир этувчи дорилар

Бета-адреноблокаторлар катехоламинлар (адреналин, норадреналин) нинг β -адренорецепторларга боғланишини рақобатли равишда тўсади. β_1 -рецепторларни селектив блокада (метопролол, бисопролол) юракнинг иш фаолиятига: ЧСС пасайишига, систола кучи камайишига ва АВ ўтказувчанлигининг сусайишига олиб келади. Карведилол эса α_1 ва β рецепторларни блоклаши билан томир кенгайиши таъсирини ҳам таъминлайди. Юрак-қон томир тизимига умумий таъсири: миокарднинг кислород талаби камаяди, реперфузион аритмияларнинг хавфи пасаяди ва узоқ муддатли кардиопротектив самара юзага келади.

Ион каналларига таъсир этувчи дорилар

Кальций антагонистлари L-типтаги кальций каналларини блокад қилади. Дигидропиридин гуруҳи (амлодипин, нифедипин) асосан томир деворидаги силлиқ мушак хужайраларидаги каналларга таъсир этиб, периферик томирларни кенгайтиради. Фенилалкиламинлар (верапамил) ва бензотиазепинлар (дилтиазем) эса юрак тўқимасидаги каналларга кучлироқ таъсир этади: синоатриал тугунда автоматизмни ва АВ ўтказувчанликни камайтиради. Бу фарқ турли касалликларда уларни қўллаш кўрсатмаларини белгилайди.

Юрак гликозидлари (дигоксин) Na^+/K^+ -АТФаза насосини тормозлаши натижасида хужайра ичидаги Na^+ концентрацияси ортади, натижада $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ алмашинувчиси орқали Ca^{2+} нинг хужайрага кириши кучаяди. Ортиқча Ca^{2+} саркоплазматик ретикулумда тўпланади ва систола вақтида кўпроқ ажралиб, миокарднинг қисқариш кучини (инотропизм) оширади. Бундан ташқари гликозидлар АВ ўтказувчанликни ингибирлаб, тахиаритмияларни назорат қилишда ҳам қўлланилади.

Буйрак-томир механизмлари орқали таъсир этувчи дорилар

Диуретиклар буйрак найчаларида натрий ва сув реабсорбциясини турли механизмлар орқали тормозлайди. Тиазид диуретиклари (гидрохлоротиазид) дистал найчаларда Na^+/Cl^- котранспортерини блоклайди. Петлевой диуретиклар (фуросемид) Генле ҳалқасининг кўтарилиувчи қўлида $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ котранспортерини ингибирлайди — бу энг кучли диуретик таъсирга олиб келади. Калийтежовчи диуретиклар (спиронолактон) альдостерон рецепторларини блоклаш орқали дистал найча ва йиғувчи канал даражасида Na^+ реабсорбциясини камайтиради.

Липид алмашинуви ва тромбозга таъсир этувчи дорилар

Статинлар ГМГ-КоА-редуктаза ферментини рақобатли равишда ингибирлаш орқали жигар хужайраларида мевалонат синтезини тормозлайди. Бу эса эндоген холестерол ишлаб чиқарилишини камайтиради ва жигар хужайраларида ЛДЛ рецепторларининг экспрессиясини оширади, натижада қондаги ЛДЛ клиренси тезлашади. Плейотроп таъсирлари: яллиғланишга қарши, антиоксидант ва эндотелийни ҳимоя қилувчи хусусиятлари ҳам кардиопротектив роль ўйнайди.

Антитромбоцитар воситалар тромбоцитлар агрегациясини турли йўллар билан тормозлайди. Аспирин ЦОГ-1 ни қайтмас блокада қилади ва тромбоксан А2 синтезини тўхтатади. Клопидогрел ва тикагрелор тромбоцитларнинг P2Y₁₂-АДФ рецепторларини блоклайди. Антикоагулянтлар эса қон ивиш каскадига таъсир этади: варфарин К-витаминга боғлиқ ивиш омилларини (II, VII, IX, X) тормозлайди; гепарин антитромбин III орқали тромбин ва Ха-факторни инактивация қилади; НОАК (ривароксабан) тромбин ёки Ха-факторни бевосита ингибирлайди.

МУҲОКАМА Юрак-қон томир дорилари таъсир механизмларининг таҳлили шуни кўрсатадики, замонавий фармакотерапия кўп нишонли ёндашувга асосланган. Комбинирланган дори терапияси, масалан, АКФ ингибиторлари ва диуретиклар ёки бета-блокаторлар ва кальций антагонистларини бирлаштириш, турли механизмлар орқали синергетик таъсир кўрсатади. Бу ёндашув монотерапия имкониятларини оширади ва ножўя таъсирларни камайтиради.

Шунингдек, дорилар таъсир механизмларини тушуниш индивидуаллаштирилган даво тактикасини ишлаб чиқишга имкон беради. Масалан, юрак ритм бузилишлари билан аралашган гипертензияда верапамил афзаллиги кўзга кўринса, бронхиал астмаси бор беморда бета-блокаторлардан ҳазир бўлиш зарурлиги механизмни билишдан келиб чиқади. РААС тизимини ингибирлаш нафақат қон босимини пасайтиради, балки диабетик нефропатия ва юрак ремоделирланишини секинлаштириш орқали органопротектив таъсир ҳам кўрсатади.

Охирги йиллардаги тадқиқотлар янги молекуляр нишонларни аниқлаган. SGLT2 ингибиторлари ва GLP-1 рецептор агонистлари дастлаб диабет дорилари сифатида ишлаб чиқилган бўлса-да, ҳозирда юрак-қон томир тизимига ижобий таъсирлари исботланган. Бу кашфиётлар кардиологик фармакотерапия имкониятларини кенгайтирмоқда ва "плейотроп" таъсир механизмлари тушунчасини янада чуқурлаштирмоқда.

ХУЛОСА

Ушбу тадқиқот натижалари асосида қуйидаги хулосаларни чиқариш мумкин: Юрак-қон томир дорилари таъсир механизмларини тизимли тушуниш ҳар бир беморга индивидуал ёндашишни ва оқилона комбинирланган даво тактикасини белгилашни осонлаштиради. АПФ ингибиторлари, АРБ ва бета-адреноблокаторлар нейрогуморал фаоллашувни тормозлаш орқали юрак ремоделирланишини чеклаб, кардиопротектив таъсир кўрсатади. Кальций антагонистлари ва диуретиклар томир тонусини ва қон ҳажмини назорат қилувчи механизмлар орқали гипертензия ва юрак етишмовчилигини даволашда муҳим роль ўйнайди. Статинлар, антитромбоцитар воситалар ва антикоагулянтлар атеросклероз ва тромбоз патофизиологиясига таъсир этиб, ЮҚТК нинг иккиламчи профилактикасида асосий ўрин тутаяди. Янги авлод дорилари (НОАК, SGLT2 ингибиторлари) молекуляр нишонлар бўйича кенгроқ плейотроп таъсир кўрсатиб, аънанавий дори гуруҳлари билан рақобатлашмоқда.

АДАБИЁТЛАР РЎЙХАТИ

1. Мансуров Ф.Х. Клиник фармакология. — Тошкент: Тиббиёт, 2022. — 480 б.
2. Brunton L.L., Hilal-Dandan R., Knollmann B.C. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. — 14th ed. — New York: McGraw-Hill, 2023. — 1264 p.
3. McDonagh T.A. et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure // European Heart Journal. — 2021. — Vol. 42, №36. — P. 3599–3726.
4. Williams B. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension // Journal of Hypertension. — 2018. — Vol. 36, №10. — P. 1953–2041.
5. Rosano G.M.C. et al. Cardiovascular pharmacology: a practical guide for clinicians // European Journal of Heart Failure. — 2022. — Vol. 24, №8. — P. 1312–1330.
6. Yusuf S., Pfeffer M.A., Swedberg K. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction // The Lancet. — 2003. — Vol. 362, №9386. — P. 777–781.
7. Pitt B. et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure // New England Journal of Medicine. — 1999. — Vol. 341, №10. — P. 709–717.

8. Sabatine M.S. et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease // New England Journal of Medicine. — 2017. — Vol. 376, №18. — P. 1713–1722.

9. Xalikova M.S., Karimov A.U. Ўзбекистонда юрак-қон томир касалликларининг эпидемиологияси // Ўзбекистон тиббиёт журнали. — 2023. — №4. — Б. 15–22.

10. Zipes D.P., Libby P., Bonow R.O. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. — 12th ed. — Philadelphia: Elsevier, 2022. — 2176 p.