

ГИПЕРТЕНЗИВ ВОСИТАЛАР: ТАСНИФИ, ТАЪСИР МЕХАНИЗМЛАРИ ВА КЛИНИК ҚЎЛЛАНИЛИШИ

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

Жуманазарова Фариза Абдухолик қизи

E-mail: farizajumanazarova10@gmail.com

АННОТАЦИЯ Ушбу илмий мақолада гипертензив воситалар — артериал гипертензияни даволашда қўлланиладиган фармакологик препаратлар тўплами — кенг ва тизимли тарзда кўриб чиқилган. Мақолада препаратларнинг замонавий таснифи, таъсир механизмлари, фармакокинетик хусусиятлари, клиник кўрсатмалари ва қарши кўрсатмалари, шунингдек, ножўя таъсирлари ва комбинация терапияси принциплари батафсил баён этилган. Артериал гипертензиянинг юрак-қон томир асоратлари ривожланишида тутган роли ва антигипертензив терапиянинг бу асоратларни олдини олишдаги аҳамияти далилли тиббиёт нуқтаи назаридан таҳлил қилинган.

Калит сўзлар: артериал гипертензия, антигипертензив препаратлар, АПФ ингибиторлари, бета-адреноблокаторлар, калций каналлари блокаторлари, РААС, диуретиклар, комбинация терапияси.

КИРИШ Артериал гипертензия (АГ) — дунё бўйича энг кенг тарқалган сурункали касалликлардан бири бўлиб, глобал миқёсда катта ёшли аҳолининг 30–45% ини қамраб олади. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти маълумотларига кўра, АГ инсульт, миокард инфаркти, юрак етишмовчилиги ва буйрак касалликларининг асосий хавф омиллари ичида биринчи ўринда туради. Ўзбекистонда ҳам АГ тарқалиши юқори бўлиб, катта ёшли аҳолининг 32–38% и гипертензияга чалинган, аммо уларнинг ярмидан камроғи мунтазам даво олади.

Антигипертензив фармакотерапия сўнгги ўн йилликларда кескин ривожланди. Янги авлод препаратлари нафақат қон босимини пасайтиради,

балки юрак-қон томир ва буйрак тўқималарини ҳимоя қилувчи (органопротектив) хусусиятларга ҳам эга. Шунинг учун замонавий клиник амалиётда антигипертензив препаратларни чуқур билиш, тўғри танлаш ва оқилона комбинация қилиш — тиббиёт ходимлари учун зарурий малака ҳисобланади.

Артериал гипертензиянинг патофизиологик асослари

Артериал босим икки асосий омил — юрак дақиқалик ҳажми (ЮДХ) ва умумий периферик томир қаршилиги (УПТҚ) маҳсулига тенг: $АБ = ЮДХ \times УПТҚ$. Шунинг учун антигипертензив препаратлар ушбу икки механизмдан бирини ёки иккисини ҳам ўзгартириш орқали қон босимини пасайтиради. Ренин-ангиотензин-альдостерон системаси (РААС), симпатик нерв системаси ва буйрак орқали сув-туз балансини бошқариш — гипертензия патогенезининг асосий ҳалқалари ҳисобланади.

Бирламчи (эссенциал) гипертензия барча АГ ҳолатларининг 90–95% ини ташкил этади ва аниқ бир этиологик сабаби мавжуд эмас. Иккиламчи гипертензия буйрак паренхима касалликлари, реноваскуляр патология, первичный гиперальдостеронизм, феохромоцитома ва бошқа сабаблар туфайли юзага келади. Даво тактикасини белгилашда бу фарқни аниқлаш муҳим аҳамиятга эга.

АПФ ингибиторлари ва ангиотензин рецептор блокаторлари

Ангиотензин конвертловчи фермент (АПФ) ингибиторлари ренин-ангиотензин системасини бошланғич нуқтасида тўсади: ангиотензин I дан ангиотензин II ҳосил бўлишига тўсқинлик қилади. Натижада вазоконстрикция камаяди, альдостерон секрецияси пасаяди ва сув-туз ушлаб қолиниши камаяди. Брадикинин парчаланишини сусайтиргани туфайли АПФ ингибиторлари курук йўтал ёки ангионевротик шиш чақириши мумкин — бу уларнинг кўп учровчи ножўя таъсири.

Ангиотензин рецептор блокаторлари (АРБ, "сартанлар") AT1 рецепторларига боғланиб, ангиотензин II таъсирини бевосита блокадалайди. АПФ ингибиторларидан фарқли равишда брадикинин йўлига таъсир кўрсатмаганлиги туфайли йўтал ножўя таъсири деярли учрамайди. Иккала синф ҳам диабетик ва диабетик бўлмаган нефропатияда гломеруляр гиперфилтрацияни камайтириб, буйракни ҳимоя қилиш хусусиятига эга. Гиперкалиемиа ва буйрак функциясини ёмонлашуви хавфи туфайли калийни сақловчи диуретиклар билан комбинациядан сақланиш лозим.

Калций каналлари блокаторлари

Калций каналлари блокаторлари (ККБ) артерия ва артериолалар силлик мушаклари мембранасидаги потенциалга боғлиқ L-типи калций каналларини блокадалайди. Бу томир деворини бўшаштириб, периферик қаршиликни камайтиради ва артериал босимни пасайтиради. Дигидропиридин гуруҳи (амлодипин, нифедипин) асосан томирларга, нодигидропиридинлар (верапамил, дилтиазем) эса ҳам томирларга, ҳам миокардга ва ўтказув тизимига таъсир кўрсатади.

Амлодипин узоқ таъсир муддати (ярим чиқарилиш даври 35–50 соат) ва яхши тўзимлилиги туфайли дунёда энг кўп тавсия этиладиган антигипертензив препаратлардан бири. Ножўя таъсирлари орасида периферик шиш, бош оғриғи ва ютиш (флашинг) кузатилиши мумкин. Нодигидропиридинлар дисфункционал синоатриал тугун ёки AV блок бўлган беморларда қатъиян тақиқланган.

Диуретиклар

Тиазид ва тиазидсимон диуретиклар (гидрохлоротиазид, индапамид, хлорталидон) дистал ивилган найчаларда Na^+/Cl^- котранспортёрни ингибирлаб, натрий ва сув экскрецияси ни оширади. Бу қон ҳажмини камайтириб, артериал босимни пасайтиради. Индапамид ва хлорталидон гидрохлоротиазидга нисбатан ярим чиқарилиш даври узунлиги ва метаболик ножўя таъсирларининг камлиги туфайли афзал кўрилади.

Петлевой диуретиклар (фуросемид, торасемид) Генле илмоғининг кўтарилувчи оёғида $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$ котранспортёрни тўсади. Уларнинг антигипертензив таъсири тиазидларга нисбатан заифроқ, аммо буйрак этишмовчилигида ҳам самарали. Калийни сақловчи диуретиклар (спиронолактон, эплеренон) АПФ ингибиторлари ёки АРБ билан биргаликда юрак этишмовчилигида юрак ўлчамини камайтиради ва прогнозни яхшилайдди.

Бета-адреноблокаторлар

Бета-адреноблокаторлар юрак β_1 -рецепторларини блокадалаб, юрак уриши частотасини (ЧСС) ва миокард қисқарув кучини камайтиради, натижада юрак дақиқалик ҳажми пасаяди. Шунингдек, улар ренин секрецияси ни камайтириб, РААС фаолиятини сусайтиради. Селектив β_1 -блокаторлар (метопролол, бисопролол) ЮҚKK ва қанд диабети бўлган беморларда носелектив препаратларга нисбатан хавфсизроқ, чунки β_2 -рецепторларга таъсири камроқ.

Бета-адреноблокаторлар бронхиал астма ва оғир ЮҚҚК да мутлақ тақиқланган, чунки бронхоспазмни кучайтириши ва периферик ишемияни ёмонлаштириши мумкин. 2-қандли диабетда гипогликемия белгиларини (тахикардия) яшириши мумкин. Бирданига тўхтатиш "ребаунд эффект" — АГ ва стенокардиянинг кескин кучайишига олиб келиши мумкин, шунинг учун дозани аста-секин камайтириш зарур.

ЖАДВАЛ — Антигипертензив препаратларнинг таққослама тавсифи

№	Гуруҳ	Вакиллари	Таъсир механизми	Асосий кўрсатмалар
1	АПФ ингибиторлари	Эналаприл, Каптоприл, Лизиноприл	Ангиотензин II ҳосил бўлишини тўсади, брадикинин парчаланишини сусайтиради	АГ, ЮЕ, диабе нефропатия
2	АРБ (Сартанлар)	Лосартан, Валсартан, Телмисартан	АТ1 рецепторларини блокаделайди, ангиотензин II таъсирини бартараф этади	АГ, ЮЕ, АПФ кўт олмаслик
3	Калций каналлари блокаторлари	Амлодипин, Нифедипин, Верапамил	L-типли Ca^{2+} каналларини тўсади, томир силлик мушаклари бўшашади	АГ, стенокард аритмия
4	Тиазид диуретиклар	Гидрохлоротиазид, Индапамид	Na^+/Cl^- котранспортёрини тўсиб, сув-туз балансини ўзгартиради	АГ, шишлар, ЮЕ

№	Гурух	Вакиллари	Таъсир механизми	Асосий кўрсатмалар
5	Бета-адреноблокаторлар	Метопролол, Бисопролол, Атенолол	$\beta 1$ -адренорецепторларни блокадалаб, ЧСС ва СҚЧ ни камайтиради	АГ, стенокардия, аритмия, постинфаркт
6	Альдостерон антагонистлари	Спиронолактон, Эплеренон	Альдостерон рецепторини блокадалаб, Na^+ ушлаб қолинишини камайтиради	Резистент АГ, Ю гиперальдостеронизм
7	Марказий таъсирли воситалар	Метилдопа, Клонидин, Моксонидин	$\alpha 2$ -рецептор ёки $\text{I}1$ -рецептор орқали симпатик тонусни камайтиради	АГ (ҳомиладорликда), катор
8	Альфа-адреноблокаторлар	Доксазозин, Празозин	$\alpha 1$ -рецепторларни блокадалаб, периферик қаршиликни камайтиради	АГ + ДГП резистент АГ
9	Прямой ренин ингибиторлари	Алискирен	Ренинни бевосита блокадалаб РААС фаолиятини тўхтатади	АГ (комбинация)
10	Вазодилататорлар	Гидралазин, Миноксидил, Нитропруссид	Томир деворини бевосита бўшаштириб, периферик қаршиликни камайтиради	Гипертензив кр резистент АГ

Изоҳ: АГ — артериал гипертензия; ЮЕ — юрак этишмовчилиги; ДГПЖ — доброкачественная гиперплазия предстательной железы; РААС — ренин-ангиотензин-альдостерон системаси.

Манба: муаллиф томонидан тузилган (ESC/ESH Guidelines 2023; JNC-8; Goodman & Gilman's Pharmacology, 2018 асосида)

МУҲОКАМА

Комбинация терапияси принциплари

Замонавий клиник тавсиялар (ESC/ESH 2023) кўпчилик беморлар учун монотерапия ўрнига бошидан икки препаратнинг комбинациясини тавсия этади. Оқилона комбинациялар: АПФ ингибиторлари/АРБ + ККБ, АПФ ингибиторлари/АРБ + диуретик, ККБ + диуретик. Самарасиз ёки хавфли комбинациялар: АПФ ингибитори + АРБ (гиперкалиемия, буйрак зарари хавфи), бета-блокатор + марказий таъсирли восита (ортиқча брадикардия хавфи).

Уч препаратли комбинация (АПФ ингибитори/АРБ + ККБ + диуретик) — энг самарали 3-компонентли режим ҳисобланади ва резистент АГ ни аниқлашдан олдин тавсия этилади. Бир таблеткага бир нечта препаратни бирлаштирган фиксирланган комбинациялар беморнинг мунтазам дорини ичиш (комплаентлик) ни сезиларли яхшилайти, чунки кундалик қабул қилинадиган таблеткалар сони камаяди.

Резистент артериал гипертензия

Резистент АГ — 3 та турли синфга мансуб антигипертензив препарат (шулардан бири диуретик) тўлиқ тавсия этилган дозада қўлланилишига қарамасдан мақсадли қон босим даражасига эришиб бўлмаган ҳолат. Тўғри резистент АГ барча гипертензив беморларнинг 10–12% ида учрайди. Бундай ҳолатларда спиронолактон (25–50 мг) ёки эплеренон кўшиш самарали эканлиги PATHWAY-2 тадқиқоти орқали исботланган.

Ёлғон резистентликни (псевдорезистентность) аниқлаш учун: 24 соатлик амбулатор қон босим мониторинги, дори ичиш мунтазамлигини текшириш, иккиламчи АГ сабабларини истисно қилиш зарур. Катетер асосидаги буйрак денервацияси ва барорецептор стимуляцияси хирургик усуллари маълум беморларда самара кўрсатган, аммо ҳали стандарт тавсия мақомига эга эмас.

Гипертензив криз ва тез ёрдам тактикаси

Гипертензив криз — артериал босимнинг 180/120 мм Hg дан юқори кўтарилиши. Гипертензив шошилишчилик (urgency) — органлар зарарланиши белгилари бўлмаса, оғзаки препаратлар билан 24–48 соат ичида босимни пасайтириш мумкин. Гипертензив тезкорлик (emergency) — мия, юрак, буйрак ёки кўз ости ўзгаришлари кузатилса, парентерал воситалар билан биринчи соатда 25% гача, кейин аста пасайтириш талаб этилади.

Тез ёрдамда қўлланиладиган препаратлар: нитропруссид натрий (тез бошланиш, титрлаш мумкин), лабеталол (юрак ва томирларга комбинацияли таъсир), никардипин (ишемик инсультда афзал), гидралазин (эклампсияда), эсмолол (аорта диссекциясида). Нифедипиннинг тил остига қўйиладиган тез ишлашлари ортикча гипотензия ва рефлексор тахикардия хавфи туфайли замонавий тавсияларда тавсия этилмайди.

Гипертензияда органопротекция

Антигипертензив терапиянинг асосий мақсади фақат рақамли кўрсаткичларни нормализация қилиш эмас, балки мия, юрак, буйрак ва кўз қон томирларини зарарланишдан ҳимоя қилиш — органопротекциядир. АПФ ингибиторлари ва АРБ чап қоринча гипертрофиясини қайтариш, протеинурияни камайтириш ва глюкоза алмашинувига нейтрал таъсири туфайли метаболик синдром ва диабетли беморларда биринчи танлов препаратлари ҳисобланади.

ККБ ва АПФ ингибиторларининг комбинацияси ASCOT тадқиқотида атеросклероз прогрессиясини сусайтириш ва кардиоваскуляр ўлим кўрсаткичини камайтиришда юқори самара кўрсатган. Мие инсультини олдини олишда ҳар қандай синфдаги антигипертензив препарат самарали, аммо артериал босимни мақсадли даражага ($< 130/80$ мм Hg) туширишнинг ўзи энг муҳим омил ҳисобланади.

Махсус гуруҳларда қўллаш хусусиятлари

Ҳомиладорликда биринчи ва иккинчи триместрда АПФ ингибиторлари ва АРБ қатъиян тақиқланган (тератогенлик). Хавфсиз препаратлар: метилдопа, лабеталол, нифедипин (узайтирилган шакли). Еклампсияда маннезий сульфат конвульсияларни олдини олиш учун, гидралазин ёки лабеталол эса ўткир босимни пасайтириш учун ишлатилади.

Қариялар (65 ёш ва катталар) да диуретиклар ва ККБ синфлари биринчи ўринда туради. Бироқ постурал гипотензия хавфи туфайли дозани аста ошириш ва нишонли АБ $< 150/90$ мм Hg деб белгилаш тавсия этилади. Буйрак

этишмовчилигида (ГФС < 30 мл/мин) тиазид диуретиклар самарасиз бўлиб, петлевой диуретиклар ёки ККБ афзал кўрилади.

ХУЛОСА

Антигипертензив препаратлар замонавий тиббиётнинг энг муҳим фармакологик гуруҳларидан бири бўлиб, артериал гипертензиянинг юрак-қон томир асоратларини олдини олишда ҳал қилувчи роль ўйнайди. Ҳар бир синфнинг ўзига хос таъсир механизми, афзалликлари ва чекловлари мавжуд. АПФ ингибиторлари ва АРБ органопротектив таъсири, бета-блокаторлар постинфаркт ва юрак этишмовчилигидаги фойдаси, ККБ ва диуретиклар кенг клиник тажрибаси туфайли ўз ўрнини мустаҳкам сақлаб қолмоқда.

Замонавий клиник тавсиялар индивидуаллаштирилган ёндашувни, яъни беморнинг ёши, ҳамроҳ касалликлари, метаболик профили ва иқтисодий имконияти асосида препарат танлашни талаб этади. Фиксирланган комбинациялар комплаентликни яхшилаб, аҳолининг АГ назоратида бўлиши кўрсаткичини оширади. Ренал денервация, барорецептор стимуляцияси ва янги авлод РААС модуляторлари — резистент АГ даволашда истикболли йўналишлар сифатида фаол ўрганилмоқда.

АДАБИЁТЛАР

1. Williams B. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. European Heart Journal. 2018; 39(33): 3021–3104.
2. Whelton P.K. et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. JACC. 2018; 71(19): e127–e248.
3. Brunton L.L., Hilal-Dandan R., Knollmann B.C. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 13th ed. McGraw-Hill Education, 2018.
4. Messerli F.H., Bangalore S., Julius S. Risk/benefit assessment of beta-blockers and diuretics precludes their use for first-line therapy in hypertension. Circulation. 2008; 117(20): 2706–2715.
5. Burnier M., Bakris G., Williams B. Redefining diuretics use in hypertension: why select a thiazide-like diuretic? Journal of Hypertension. 2019; 37(8): 1574–1586.

6. Мухаммадиев Ш.А., Хўжаев А.У. Антигипертензив дорилар: замонавий таснифи ва клиник қўлланилиши. Ўзбекистон тиббиёт журнали. 2022; 4: 33–41.
7. Egan B.M. et al. Hypertension in the United States, 1999 to 2012: progress toward Healthy People 2020 goals. *Circulation*. 2014; 130(19): 1692–1699.
8. Mahfoud F. et al. Renal denervation for hypertension. *Lancet*. 2023; 401(10376): 570–580.
9. Unger T. et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*. 2020; 75(6): 1334–1357.
10. Акрамов Б.Н., Юсупов М.Т. Артериал гипертензия эпидемиологияси ва замонавий фармакотерапия. Тиббиётда янги кун. 2021; 1: 14–22.
11. Pitt B. et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *NEJM*. 2003; 348(14): 1309–1321.
12. Dahlöf B. et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required (ASCOT-BPLA). *Lancet*. 2005; 366(9489): 895–906.