

Surunkali yurak yetishmovchiligi bilan kasallangan kasallarni davolashda SGLT 2 ingibitorlarining roli.

Murtozoyev E. A.

egamberdimurtozoyev@gmail.com

Toshkent tibbiyot akademiyasi magistratura talabasi

Jobborov O. O.

Toshkent tibbiyot akademiyasi t.f.d. dotsenti

Maksudova M. X.

Toshkent tibbiyot akademiyasi t.f.n. dotsenti

Annotatsiya: Natriy-glyukoza ko-transporterlari-2 (SGLT2) surunkali yurak yetishmovchiligi bilan kasallangan bemorlarni davolashdagi nisbatan yangi guruh dori vositalaridan hisoblanadi. Bu guruh dori moddalariga empagliflozin, dapagliflozin, sotagliflozin, ertugliflozin kabi dori vositalari kiradi. Bu dori vositalarining asosiy ta'sir mexanizmi buyrakning proksimal naychalaridan glyukoza so'rilishini kamaytirish hisoblanadi. SGLT2 ingibitorlari gipoglikemik dori vosita sifatida 2-tip Qandli diabet bilan kasallangan bemorlarni davolashda qo'llaniladi. Glyukoza so'rilishini kamaytirish bilan birgalikda miokard infarkti, insult va yurak qon tomir kasalliklaridan o'lim xavfini kamaytiradi. SGLT2 ingibitorlarining bir qancha ta'sir mexanizmi aniqlangan bo'lishiga qaramasdan aynan qanday mexanizm orqali yurak qon tomir kasalliklaridan o'lim xavfini kamaytirishi no'malumligicha qolmoqda. Biroq shu kungacha o'tkazilgan tadqiqotlar shuni ko'rsatmoqdaki SGLT2 ingibitorlari surunkali yurak yetishmovchiligining barcha bosqichlarida 1 A ko'rsatma sifatida qo'llash mumkin.

Kalit so'zlar: Surunkali yurak yetishmovchiligi, qandli diabet, SGLT 2 ingibitori, renin angiotenzin sistemasi, miokard infarkti.

Kirish qismi: Yurak yetishmovchiligi bu yurakning struktura va funksional buzilishi xisoblanib bunda yurak ichki qismi bosimi ortadi va organlarga normal qon xaydab berish funksiyasi buziladi. Buning natijasida bemorlarda yurak yetishmovchiligining belgilari paydo bo'la boshlaydi: xansirash, xavo yetishmaslik, charchoq, jismoniy yuklamaga chidamlilik kamayishi, oyoqlarda shish, yo'tal kabi belgilar. Butun dunyoda tibbiyot juda tez rivojlanishiga qaramasdan yurak yetishmovchiligi bemorlarning o'limiga sabab bo'layotgan asosiy kasalliklardan hisoblanadi. Ayniqsa bu ko'rsatkich qandli diabet bilan kasallangan bemorlarda yuqori foizni



ko'rsatmoqda. Buning asosiy sababi sifatida qandli diabet yurak yetishmovchiligini rivojlanishini orttirishi bo'lsa, ikkinchi tomondan an'anaviy qandli diabetni davolashda qo'llaniladigan dori vositlarining yurakka toksik ta'siri hisoblanadi. Xar yili dunyo bo'ylab qandli diabet bilan kasallangan bemorlarning 40% yurak yetishmovchiligi bilan shifoxonaga yotqiziladi shulardan 30 % surunkali yurak yetishmovchiligi bilan kasallan bemorlar tashkil qiladi.

Asosiy qism: SGLT2 ingibitorlari ta'sir mexanizmini o'rganish bo'yicha bir qancha tadqiqotlar olib borilgan. EMPA-REG OUTCOME guruh 7020 ta qandli diabet bilan birgalikda surunkali yurak yetishmovchiligi kasallangan bemorlarni davolashda empagliflozin dori vositasini ta'sirini o'rganish bo'yicha tadqiqot olib borilgan. Tadqiqot 3 yil davomida olib borilgan va bu guruh odamlarda yurak qon tomir kasalliklaridan o'lim, insult va miokard infarkti uchrash foizi kuzatilgan. Tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki empagliflozin barcha kasalliklar tufayli o'lim xavfini 32 % ga, yurak qon tomir kasalliklaridan o'lim xavfini 38 %, yurak qon tomir kasalliklaridan shifoxonaga yotishni 35 % ga kamaytirgan. Shu bilan birgalikda empagliflozin bilan davolangan bemorlarda genital infeksiyalarning uchrash foizi ko'paygan. Boshqa bir tadqiqot guruh DECLARE-TIME 58 da 17,160 diabet bilan birgalikda surunkali yurak yetishmovchiligi bilan kasallangan bemorlarda 4,2 yil davomida dapagliflozin ta'sir effektini o'rgangan. Bemorlarning barchasi 40 yoshdan oshgan, buyraklarning filtratsiya tezligi 60 ml/min dan baland bo'lgan bemorlar tanlab olingan. Guruhdagi barcha kasallar teng ikki guruhga bo'lingan yarmiga dapagliflozin 10 mg har kuni berilgan, qolgan yarmi esa bu guruh dori vositalarini qabul qilmagan.

Tekshiruv xulosalari shuni ko'rsatadiki dapagliflozin miokard infarkti, insult va yurak kasalliklaridan shifoxonaga yotishlar sonini sezilarli kamaytirmagan lekin yurak kasalliklari tufayli sodir bo'ladigan o'lim sonini sezilarli kamaytirgan.

DAPA-HF guruhi esa dapagliflozinning surunkali yurak yetishmovchiligi bilan kasallangan yurak qon haydab berish funksiyasi pasaygan ($EF < 40$), NYHA funksional sinif bo'yicha II, III, IV yoki proBNP 600 pg/ml dan bo'lgan bemorlarga ta'sirini o'rgangan. Tadqiqotda 4744 nafar bemor qatnashgan va tekshiruv 18.2 oy davom etgan. Tekshiruv natijalariga ko'ra yurak yetishmovchiligi darajasi oshib borishi va yurak yetishmovchiligi natijasida yuzaga keladigan o'lim soni dapagliflozin qabul qilgan bemorlarda 16.3 % qabul qilmagan bemorlarda 21.2% tashkil qilgan.



PRESERVED-HF guruhi dapagliflozin dori vositasining yurak nasos funksiya saqlangan bemorlarga ta'sirini o'rgangan. Tekshiruvda 324 bemor qatnashgan NYHA klass II, IV tekshiruv 12 hafta davom etgan. Bemorlarning 56 % qandli diabet bilan va 53 % bo'lmachalar fibrilyatsiya bilan kasallangan. Tekshiruv natijalariga ko'ra dapagliflozin bu guruh bemorlarning hayot sifatini yaxshilagan .

Shu bilan birgalikda dapagliflozin sichqonlarda o'tkazilgan tajribalarda kardiomiopatiyalarning rivojlanish havfini kamaytirishi isbotlangan. Dapagliflozin oksidativ stress, yallig'lanish, apoptotik nekroz jarayonlarini kamaytiradi. Bu tekshiruvda dapagliflozin kardiomiotsitlarda Cx 43 ajralishini ko'paytiradi bu Akt/mTOR orqali yurak remodelizatsiyasini kamaytiradi. Sichqonlar ustida o'tkazilgan tajribalar bu dorilarning yurak yetishmovchiligining barcha formalarida qo'llash mumkinligini ko'rsatdi.

SGLT2 ingibitorlari buyraklar funksiyasini ham yaxshilashi isbotlangan. Albuminuriya buyraklar funksiyasi buzilishining asosiy markerlaridan hisoblanadi. SGLT 2 ingibitorlarining albuminuriyani kamaytirishi va buyraklar filtratsiya funksiyasini saqlashi isbotlangan. EMPA-REG OUTCOME tadqiqot guruhida olib borilgan tekshirishlar shuni ko'rsatadiki SGLT2 ingibitorlari kreatinin miqdorini 55% dan 44% ga kamaytirgan , makroalbuminuriyani 38 % ga kamaytirgan. Surunkali yurak yetishmovchiligi bilan hamda qandli diabet bilan kasallangan bemorlarda buyraklar funksiyasi sezilarli darajada kamaygan bo'ladi.

O'tkazilgan tadqiqotlar SGLT2 dori vositalarining ko'p qirrali va samarali dori vositalari ekanligini ko'rsatib bermoqda. Hozirgacha bu guruh dori vositalarining aniq ta'sir mexanizmlari isbotlanmagan bo'lsada, bu guruh dori vositalarining qon tomirlarga, buyraklarga, yurakka va metabolizmga ta'sir mexanizmlari isbotlangan. Quyida bu dorilarning yuqoridagi organlarga ta'sir mexanizmini ko'rib chiqamiz.

SGLT2 ingibitorlarining qon tomirlar va gemodinamikagata'siri:

- Qon bosimini kamaytiradi;
- Periferik arteriya va arteriolalarning rezistentligini kamaytiradi;
- Qon tomirlarning endoteliy funksiyasini yaxshilaydi;
- Interstitsial va intravaskulyar hajmni kamaytiradi;
- Preload va afterloadni kamaytiradi;
- Gemotokrit tizimni yaxshilaydi;
- Simpatik nerv sistemasi aktivligini pasaytiradi;

**Buyraklarga ta'siri:**

- Renin angiotenzin sistema aktivligini kamaytiradi;
- Intraglomerular bosimni kamaytiradi;
- Natriurez, diurez va urikozuriyani kamaytiradi;
- Albuminuriyani kamaytiradi;
- Renal oksidativ stressni kamaytiradi;
- Buyraklar funksiyasini saqlaydi;
- Eritropoetin sintezini yaxshilaydi;

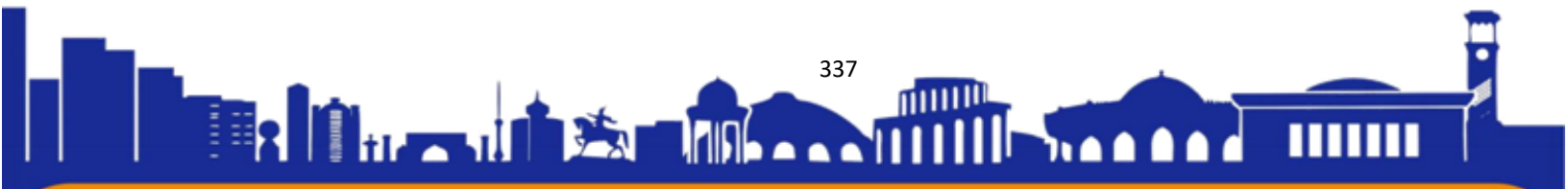
Yurakka ta'siri:

- Miokard gipertrofiyasi va fibrozini kamaytiradi;
- Yurak remodelizatsiyasini kamaytiradi;
- Kardiomiotsitkar energetik rezervlarini yaxshilaydi;
- Miokardial oksidativ stressni kamaytiradi;
- Na⁺/H⁺ ekschenger funksiyasini tormozlaydi;
- Epikardial yog' yig'ilishini kamaytiradi;

Metabolik ta'siri:

- Vazn yo'qotish;
- Umumiy tana va vitseral yog' hujayralarini kamaytiradi;
- Insulinga sezgirlikni oshiradi;
- Muskul hujayrakar orqali erkin yog' kislotalarini o'zlashtirishni yaxshilaydi.
- Siydik kislotalar miqdorini kamaytiradi;
- Jigar hujayralar steatozi va gepatosellular shikastlanishni kamaytiradi;

Xulosa: Hozirga qadar SGLT2 ingibitoralarining ta'siri va ularni qo'llanilishi haqida bir biriga qarama qarshi fikrlar davom etayotgan bo'lsada, o'tkazilgan tadqiqotlar bu guruh dori vositalarining yurak yetishmovchiligini barcha darajalarida qo'llash mumkinligini ko'rsatmoqda.



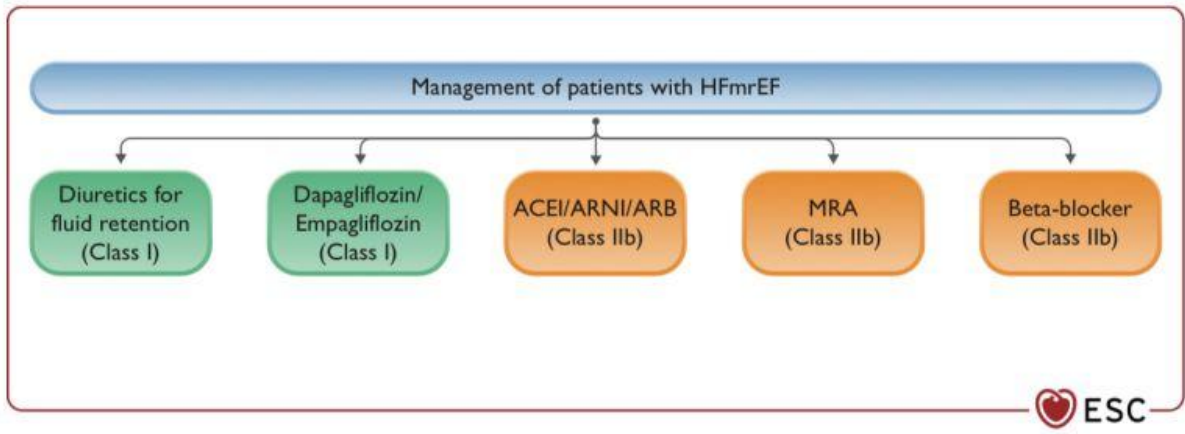
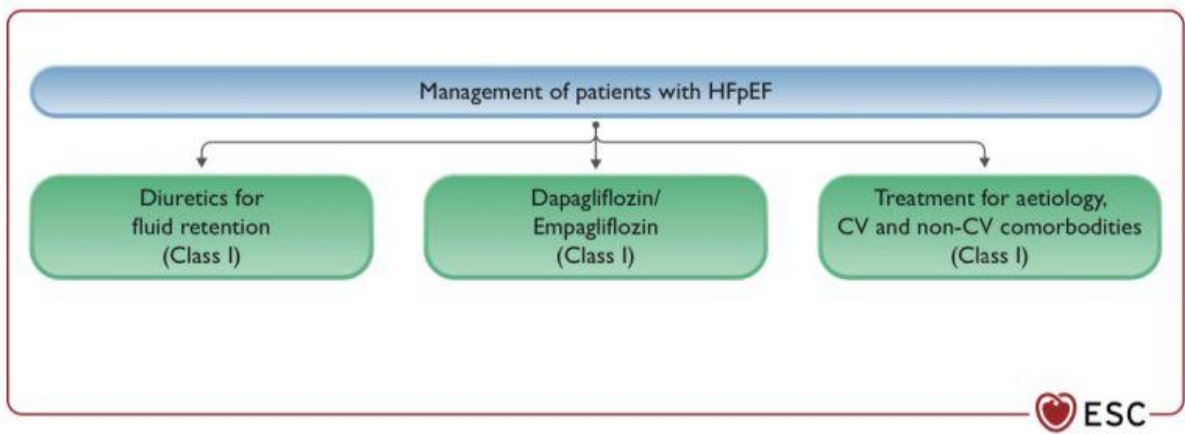
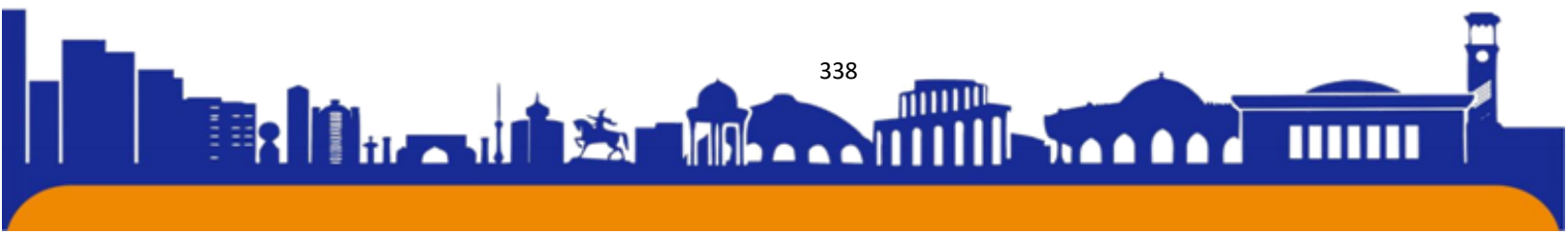


Figure 1 Management of patients with heart failure with mildly reduced ejection fraction. ACE-I, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin receptor blocker; ARNI, angiotensin receptor–neprilysin inhibitor; HFmrEF, heart failure with mildly reduced ejection fraction; MRA, mineralocorticoid receptor antagonist.



Yuqoridagi jadvaldan koʻrinib turibdiki 2023 yilda Yevropa kardiologlar jamiyati tomonidan eʼlon qilingan yurak yetishmovchiligi bilan kasallangan bemorlarni davolashda yangi koʻrsatmalarida SGLT2 ingibitorlarini yurak yetishmovchiligining uchala darajasida ham I A koʻrsatma sifatida qoʻllash mumkinligini koʻrsatdi. Bu esa SGLT2 ingibitorlarini qoʻllash qandli diabet bilan kasallangan va kasallanmagan bemorlarda birdek qoʻllash mumkinligini koʻrsatdi. Bu tadqiqot va koʻrsatmalar shuni koʻrsatadiki kelajakda bu guruh dori vositalarni chuqurroq oʻrganish va kengroq doirada tadqiqotlar olib borish ularning taʼsir mexanizmlarini aniqlash hamda yanada samarali jihatlari kashf etish imkonini beradi. Butun kardiologlariga qoʻyilgan asosiy vazifalardan biri shu desak mubolagʻa boʻlmaydi.



Foydalanilgan adabiyotlar:

1. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, Das SR, de Ferranti S, Despres JP, Fullerton HJ, Howard VJ, Huffman MD, Isasi CR, Jimenez MC, Judd SE, Kissela BM, Lichtman JH, Lisabeth LD, Liu S, Mackey RH, Magid DJ, McGuire DK, Mohler ER, 3rd, Moy CS, Muntner P, Mussolino ME, Nasir K, Neumar RW, Nichol G, Palaniappan L, Pandey DK, Reeves MJ, Rodriguez CJ, Rosamond W, Sorlie PD, Stein J, Towfighi A, Turan TN, Virani SS, Woo D, Yeh RW and Turner MB. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133:e38-360.
2. WHO. Global Report on Diabetes. 2016; http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204871/1/9789241565257_eng.pdf?ua=1, Accessed December 20, 2016.
3. Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethercott S, Preiss D, Erqou S and Sattar N. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*. 2009;373:1765-72.
4. Seshasai SR, Kaptoge S, Thompson A, Di Angelantonio E, Gao P, Sarwar N, Whincup PH, Mukamal KJ, Gillum RF, Holme I, Njolstad I, Fletcher A, Nilsson P, Lewington S, Collins R, Gudnason V, Thompson SG, Sattar N, Selvin E, Hu FB and Danesh J. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *The New England journal of medicine*. 2011;364:829- 41.
5. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, Chait A, Eckel RH, Howard BV, Mitch W, Smith SC, Jr. and Sowers JR. Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 1999;100:1134-46.
6. Komajda M, Tavazzi L, Francq BG, Bohm M, Borer JS, Ford I and Swedberg K. Efficacy and safety of ivabradine in patients with chronic systolic heart failure and diabetes: an analysis from the SHIFT trial. *Eur J Heart Fail*. 2015;17:1294-301.
7. Fitchett DH, Udell JA and Inzucchi SE. Heart failure outcomes in clinical trials of glucose-lowering agents in patients with diabetes. *Eur J Heart Fail*. 2017;19:43-53.
8. ESC Guidelines 2023. Recommendation for chronic and acute heart failure.
9. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Leip EP, Beiser A, D'Agostino RB, Kannel WB, Murabito JM, Vasan RS, Benjamin EJ and Levy D. Lifetime risk for developing

congestive heart failure: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2002;106:3068-72.

10. Swan JW, Anker SD, Walton C, Godsland IF, Clark AL, Leyva F, Stevenson JC and Coats AJ. Insulin resistance in chronic heart failure: relation to severity and etiology of heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:527-32.

11. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL and Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *The New England journal of medicine*. 2006;355:251-9.

12. Zhou L, Deng W, Zhou L, Fang P, He D, Zhang W, Liu K and Hu R. Prevalence, incidence and risk factors of chronic heart failure in the type 2 diabetic population: systematic review. *Curr Diabetes Rev*. 2009;5:171-84.

13. Dinesh Shah A, Langenberg C, Rapsomaniki E, Denaxas S, Pujades-Rodriguez M, Gale CP, Deanfield J, Smeeth L, Timmis A and Hemingway H. Type 2 diabetes and incidence of a wide range of cardiovascular diseases: a cohort study in 1.9 million people. *Lancet*. 2015;385 Suppl 1:S86.