

25. Brandstrup B. Dry or wet - which is the best for your patient. Southern African Journal of Anaesthesia and Analgesia SAJAA 2008;(14)1:32-36.
26. B.Brandstrup, H. Tonnesen, R. Beier-Holgersen. Effects of Intravenous Fluid Restriction on Postoperative Complications: Comparison of Two Perioperative Fluid Regimens. Annals of surgery. 2003;(238)5:641-648.
27. Brandstrup B, Svendsen P.E., Rasmussen M., et al. Which goal for fluid therapy during colorectal surgery is followed by the best outcome: near-maximal stroke volume or zero fluid balance. Br.J. Anaesth. 2012;109:191-199.
28. Purcell L. N., A. Charles, K. Marulanda, S.E. McLean, A. Akinkuotu, C. Lupa, A. Hayes-Jordan, P. McNaull, M.R. Phillips. Decreased Intravenous Fluid Administration is Associated with Decreased Length of Stay in Pediatric Colorectal Enhanced Recovery after Surgery Patients. Pediatrics. 2021; 147:902.
29. Miller T.E, Thacker J.K, White W.D, et al. Reduced Length of Hospital Stay in Colorectal Surgery after Implementation of an Enhanced Recovery Protocol. Anesthesia & Analgesia. 118;5:1052-1061.
30. Lewis S.J., Egger M., Sylvester P.A., Thomas S. Early enteral feeding versus "nil by mouth" after gastrointestinal surgery: systematic review and meta-analysis of controlled. trials BMJ. 2001;(323)7316:773- 776.
31. Cheng-Cheng Zhu A., Agarwala A., Bao X. Perioperative Fluid Management in the Enhanced Recovery after Surgery (ERAS) Pathway. Clin Colon Rectal Surg. 2019;(32)2:114-120.
32. Altman A. D., LimorHelpman, Jacob McGee/ Enhanced recovery after surgery: implementing a new standard of surgical care. CMAJ. 2019;(191)17:469-475.
33. Maguire S, Rinehart J, Vakharia S, Cannesson M. Technical communication: respiratory variation in pulse pressure and plethysmographic waveforms: intraoperative applicability in a North American academic center. Anesthesia & Analgesia. 2011;(112)1:94-96.
34. Navarro L. H., Bloomstone J. A. Perioperative fluid therapy: a statement from the international Fluid Optimization Group. Perioper Med Lond. 2015;(4)3:15-14.
35. Michard F, Giglio M, Brienza N. Perioperative Goal Directed Fluid Therapy with Uncalibrated Pulse Contour Methods;Impact on Fluid Management and Postoperative Outcome. British Journal of Anaesthesia. 2017;(119)1:22-30.
36. Zoremba N., Homola A., Rossaint R., Sykown E. Interstitial lactate, lactate pyruvate and glucose in rat muscle before, during and in the recovery from global hypoxia. Acta Vet Scand. 2014.(13)56:72.
37. Thiele RH, Raghunathan K, Brudney CS, et al. American Society for Enhanced Recovery (ASER) and Perioperative Quality Initiative (POQI) joint consensus statement on perioperative fluid management within an enhanced recovery pathway for colorectal surgery. Perioperative Medicine Lond. 2016;5:24.
38. Dmytriiev D., Nazarchuk O., Melnychenko M., Levchenko B. Optimization of the target strategy of perioperative infusion therapy based on monitoring data of central hemodynamics in order to prevent complications. Frontiers in Medicine. 2022;9:935331.

Атаходжаева Г.А., Қорақулова З.Т.

ОРАЛИҚ ОТИШ ФРАКЦИЯЛИ ЮРАК ЕТИШМОВЧИЛИГИ БЎЛГАН БЕМОРЛАРДА ЭМПАГЛИФЛОЗИН ВА МИНЕРАЛОКОРТИКОИД РЕЦЕПТОРЛАРИ АНТОГОНИСТЛАРИНИНГ ҚИЁСИЙ САМАРАДОРЛИГИ

Тошкент педиатрия тиббиёт институти

Ўткир ва сурункали юрак етишмовчилигини ташхислаш ва даволаш бўйича Европа кардиологлар ассоциацияси тавсияларида келтирилишича, юрак етишмовчилиги- бу алоҳида патологик ташхис эмас, балки клиник синдром бўлиб, юракнинг структур ва/ёки функционал аномалияси сабабли тинч ҳолатда ёки жисмоний зўриқиш пайтида юрак ичи босимининг ошиши ва етарлича қон отиб беролмаслигида намоён бўлади. Асосий симптомлари ҳансираш, тўпиқларда шиш ва чарчок, бўйинтуруқ веналарининг шишиши,

ўпкалардаги хириллашлар билан кузатилади [1]. Бундан келиб чиқадики, кўпинча юрак етишмовчилиги миокарднинг қисқариш функцияси бузилиши билан боғлиқ ва миокарднинг систолик ва/ёки диастолик функциясининг бузилиши (юрак қон отиб беришининг пасайиши ёки ортиши, юрак қисқаришининг бузилиши, босим ва ҳажмининг ортиб кетиши, диастолада тўлишининг бузилиши)

сифатида кузатилади, бундан ташқари юрак клапанлари, эндокард, перикард ва юрак ритми ҳамда ўтказувчанлигининг бузилиши билан боғлиқ ҳолатлар ҳам юрак етишмовчилигига олиб келиши мумкин, оқибатда юрак организмнинг эҳтиёжларини қондира олмайди.

Сўнгги маълумотларга кўра, юрак- қон томир касалликлари (ЮҚТК) бўйича олиб борилаётган профилактик, ташхислаш ва терапевтик чора-тадбирларга қарамай, ушбу касаллик дунёда энг кўп тарқалган бўлиб, ногиронлик ва ўлимнинг асосий сабаби эканлигича қолмоқда. Жаҳон Соғлиқни Сақлаш Ташкилотининг маълумотларига кўра “ЮҚТКдан ҳар йили 17,9 миллион киши вафот этади, бу эса дунёдаги барча ўлимларнинг 30% ини ташкил қилади” [2]. Сурункали юрак етишмовчилигидан (СЮЕ) дунё бўйича 26 миллиондан кўп киши азият чекади, бусоғлиқни сақлаш тизимидаги жиддий ижтимоий ва тиббий муаммолардан биридир [3]. СЮЕ кўпинча ЮҚТК натижасида юзага келади, ушбу ташхис аниқлангандан сўнгги 5 йил ичида ўлим кўрсаткичи аёлларда 45%, эркакларда 60% гача етиб бормоқда, яқин 20 йил ичида унинг аҳоли орасида тарқалганлиги 25% га ошиш эҳтимоли мавжуд [4]. Шунингдек беморларнинг яшаш давомийлигига оид NYHA маълумотларга қараганда, СЮЕ I-II функционал тури бўлган одамларнинг ўртача умр кўриш давомийлиги 7,8 йил ва III-IV функционал тури фонида 4,8 йилгачасезиларли даражада камайиши таъкидлаб ўтилган [5]. Шу сабабли, СЮЕ билан оғриган беморларнинг прогнозини яхшилаш муҳим аҳамиятга эга.

Сўнгги йилларда касалликни даволашда самараси исботланган дори воситалари амалиётда кенг қўлланилишига қарамасдан, СЮЕ Ўзбекистонда ҳам энг кўп тарқалган касалликлардан бири бўлиб қолмоқда. “Республикамизда ЮҚТКдан юзага келган ногиронлик ва ўлим ҳолатлари ҳозирги кунда 59-60% ни ташкил этади” [6]. Бу эса СЮЕни эрта ташхислаш, унинг фенотипларини муқобил даволаш ва самарали профилактикасини

СЮЕнинг 3 та фенотипи таъминлаш зарурлигини такозо этади. мавжуд бўлиб, юракнинг отиб бериш фракцияси натижаларига асосланади [1]:

- 1. Паст отиш фракцияли (40% ва ундан паст бўлган) СЮЕ.
- 2. Оралиқ отиш фракцияли (41-49%) СЮЕ.
- 3. Сақланган отиш фракцияли (50% ва

ундан юқори бўлган) СЮЕ.

Охирги клиник тавсиялар ва тадқиқотларда қайд этилишича, паст отиш фракцияли ва сақланган фракцияли СЮЕ га алоҳида эътибор берилган ва муқобил даволаш учун тавсиялар берилган. Бироқ

оралиқ отиш фракцияли СЮЕ га оид тавсия ва тадқиқотлар нисбатан камроқ олиб борилган. Натижада оралиқ отиш фракцияли СЮЕ бўлган беморларга даво муолажалаари олиб борилмаса, 1 йилдан сўнг беморлар ҳаёт сифати ёмонлашиб, госпитализациялар сони ортиши ва бемор паст фракцияли СЮЕ фенотипига ўтиши мумкин [7].

СЮЕни даволашнинг мақсад ва вазифалари

Юқоридагиларга асосланиб, СЮЕни замонавий медикаментоз даволашнинг мақсади - СЮЕ билан оғриган беморларнинг клиник ҳолатини, функционал имкониятларини ва прогнозини яхшилашдир [8].

СЮЕ нинг даволаш вазифалари қуйидагиларни ўз ичига олади:

- 1. Клиник симптомларнинг оғирлигини камайтириш.
- 2. Жисмоний юкламаларгабардошлиликни ошириш.
- 3. Ҳаёт сифатини яхшилаш.
- 4. Ногиронликнинг олдини олиш.
- 5. СЮЕ ривожланишини олдини олиш.
- 6. Гемодинамикани ва органлар перфузиясини яхшилаш, нишон аъзоларнинг шикастланишини олдини олиш ва бартараф этиш.
- 7. Декомпенсациялар частотасини ва касалхонага ётқизиш сонини камайтириш.
- 8. Тромбоэмболик ва бошқа асоратларнинг олдини олиш.
- 9. СЮЕ билан оғриган беморларда умр кўриш давомийлигини ошириш, ўлимлар сонини камайтириш.

Шу мақсадларда СЮЕ турли этиопатогенез бўғинларига таъсир қилувчи бири қатор дори воситалари мавжуд [9]:

- 1. Чап коринча кейинги юкламасини камайтирувчи воситалар-ААФ ингибиторлари, калций антогонистлари, периферик вазодиллятоторлар.
- 2. Нейрогуморал тизим фаоллигини пасайтирувчи воситалар- Бетта-адреноблокаторлар, ААФ ингибиторлари.
- 3. Айланиб юрувчи қон ҳажмини камайтирувчи воситалар-диуретиклар.
- 4. Ички аъзоларда қон димланиш ҳолатларини ва периферик шишларни бартараф этувчи воситалар- диуретиклар.
- 5. Миокард қисқарувчанлигини кучайтирувчи- юрак гликозидлари ва ногликозид инотроп воситалар.
- 6. Бўлмачалар ҳилпилловчи аритмиясини олдини олувчи воситалар-антиаритмик препаратлар-амиодарон, бетта адреноблокаторлар.
- 7. Хилпилловчи аритмияларда тромбоэмболик асоратларни олдини олувчи

воситалар- антиагрегантлар, бевосита ва билвосита антикоагулянтлар қўлланилади.

Замонавий тавсияларга кўра, паст отиш фракцияли СЮЕ бўлган беморларга ААФ ингибиторлари, бетта адреноблакторлар, минералокортикоид рецепторлари антогонистлари (МРА), натрий/глюкоза котранспортерларининг 2 тоифа дори воситалари ва сакабутрил/валсартан, зарурий ҳолатларда диуретиклар, гидралазин, ивабрадин тавсия қилинган [1].

SGLT-2 ингибиторлари билан ўтказилган йирик тадқиқотлар ва уларнинг натижалари

Европа кардиологлар жамиятининг тавсияларига кўра, юрак етишмовчилигини даволашда углеводлар алмашинуви бузилишидан қатъий назар янги гуруҳ дори воситаси- натрий-глюкоза котраспортёрлари ингиторларининг 2-тоифаси (sodium/glucosae cotransporter 2, SCLT-2) бўлган эмпаглифлозин ва дапаглифлозин қўлланилмоқда ва ҳозирга қадар илмий текширувлар олиб борилмоқда.

2015 йилда 7020нафарқандли диабетнинг II типи ва ЮКТК билан оғриган беморлар иштирок этган EMPA-REG OUTCOME тадқиқот натижаларига кўра, эмпагилифлозиннинг кардио-нефропротектив таъсирлари қайд этилган ва плацебодан устунлиги аниқланган. Шу билан биргаликда, SGLT-2 ингибиторларибуйрак коптокчаларида гипертензияни камайтирган [10].

2021- йилда EMPEROR -PRESERVED тадқиқотида (сақланган отиш фракцияли СЮЕ бўлган беморларда эмпаглифлозин натижаларини ўрганиш) эмпаглифлозиннинг юрак-қон томир касалликларидан ўлим ёки юрак етишмовчилиги бўйича касалхонага ётқизишнинг умумий даражасини 21% га камайтириши аниқланган,

шунингдек, биринчи ва қайта касалхонага ётқизишлар миқдорини нисбий миқёсда 27% га камайтиради, бироқ беморларда ўлимга сезиларли таъсир кўрсатмайди. Эмпаглифлозин даволашнинг кичик гуруҳлари ва МРА ўртасида сезиларли ўзаро таъсир қилмасдан гиперкалемияни камайтиради [11].

Сақланган отиш фракцияли ва оралик отиш фракцияли СЮЕ бўлган беморларда эмпагифлозиннинг самардорлиги ўрганилганда, сақланган отиш фракцияли СЮЕда ЮКТКдан ўлим ва госпитализациялар сонини плацебо билан солиштирилганда, нисбатан 17% га камайтирган. Оралик отиш фракцияли беморларда нисбатан 29 % га камайтириши аниқланган. Бундан ташқари беморларнинг ҳаёт сифати ва касаллик кечиши яхшиланиши ҳам кузатилган [12].

Юрак ишемик касаллиги ва қандли диабетнинг II типи билан оғриган беморларда режали равишда тери оркали қоранар аралашувлардан 30 кун олдин ва кейин эмпаглифлозиннинг кардиометаболик таъсири баҳоланганда, беморларда ижобий кардиометаболик таъсир туфайли миокард реваскуляризацияси самарадорлиги ошиши аниқланган [13].

EMPA-TROPISM тадқиқотида паст отиш фракцияли СЮЕ бўлган қандли диабети бўлмаган беморларда оптимал терапевтик даво фониди эпикардиял ёғ тўқималарига, интерстициал миокард фиброзига ва аорта қаттиқлигига эмпаглифлозиннинг таъсир механизми ўрганилганда, беморларда семизликни, интерстициал миокард фиброзини, аорта қаттиқлигини ва яллиғланиш белгиларини сезиларли даражада камайтириши аниқланган [14].

SGLT-2 ингибиторлари билан ўтказилган йирик тадқиқотлар

Клиник тадқиқот номи	Тури	Даволаш	Давомийлиги	Беморлар сони ва ҳолати
Юрак-қон томир натижалари бўйича синовлар				
EMPA-REGOUTCOME(Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes MellitusPatients)	Икки босқичли, плацебо назоратли (Шфаза)	Эмпаглифлозин кунига 10 мг ёки 25 мг ва плацебо билан	>4.6 йил	Юрак-қон томир асоратлари аниқланган 7020 бемор(>18 йил)
CANVASProgram(Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study)	Икки босқичли, плацебо назоратли (Шфаза)	Канаглифлозин кунига 100 мг ёки 300 мг ва плацебо билан	3.6 й	Юрак қон-томир асоратлари >2йва хавф омиллари бўлган 10142 (>30й)

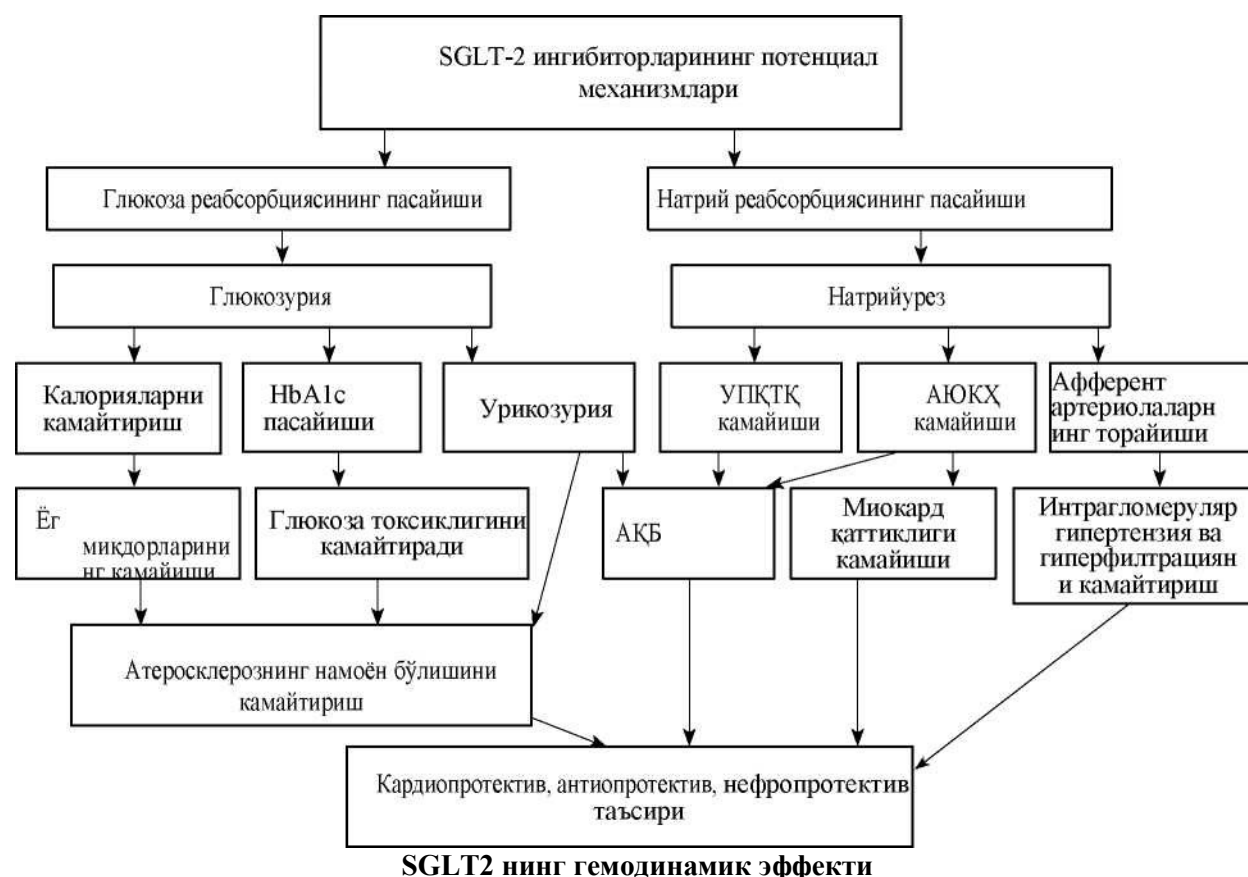
Посвящается к 100-летию со дня рождения профессора Карима Сулеймановича Сулейманова

Посвящается к 100-летию со дня рождения профессора Карима Сулеймановича Сулейманова

DECLARE-TIMI58(MulticenterTrialtoEvaluateEffectofDapagliflozinonthe	Икки боскичли, плацебо назоратли (Шфаза)	Дапаглифлозин кунига 10 мг, плацебога қарши	>6 й	Юрак қон-томир хавф омиллари бўлган 17 276 (>40йил)
VERTIS (Cardiovascular Outcomes FollowingErtugliflozin Treatment in Type 2 Diabetes MellitusParticipantsWithVascularDisease)	Икки боскичли, плацебо назоратли (Шфаза)	Эртуглифлозин плацебога билан	>6.1й	Юрак қон-томир асоратлари бўлган 8000 бемор (>40й)
Юрак етишмовчилиги бўлган беморларда олиб борилган йирик рандомизацияланган клиник тадқиқотлар				
DEFINE-HF(DapagliflozinEffectonSymptomsandBiomarkersinDiabetesPatientsandPreservedHF(Dapagliflozin in Type 2 Diabetes orPre-diabetes,andPreservedEjection	Икки боскичли, плацебо назоратли (Шфаза)	Дапаглифлозин кунига 10 мг, плацебо билан	12 ҳафта	Юрак етишмовчилиги бўлган 250 бемор (>19й)
DAPA-HF (Study to Evaluate the Effect ofDapagliflozin on Incidence of Worsening HeartfailureorCardiovascularDisease inPatientswithCHF)	Икки боскичли, плацебо назоратли (Шфаза)	Дапаглифлозин кунига 10 мг, плацебога билан	12 ҳафта	Юрак етишмовчилиги бўлган 320 бемор (>19й)
EMPEROR-Preserved(EmpagliflozinOutcome TrialinPatients With Chronic Heart Failure With	Икки боскичли, плацебо назоратли (Шфаза)	Эмпаглифлозин кунига 10 мг, плацебо билан	36 ой	Паст отиш фракциялиюрак етишмовчилиги бўлган 4500 бемор(>18й)
EMPEROR-Reduced(EmpagliflozinOutcome TrialinPatientsWithChronicHeartFailureWithReducedEj	Икки боскичли, плацебо назоратли (Шфаза)	Эмпаглифлозин кунига 10 мг, плацебо билан	38 ой	Сакланган отиш фракцияли юрак етишмовчилиги бўлган 4126 бемор(>18й)
			38 ой	Паст отиш фракцияли юрак етишмовчилиги бўлган 2850 бемор (>18й))

Ушбу тадқиқотлар паст отиш фракцияли беморларнинг прогнозига глифлозинларнинг сезиларли ижобий таъсирини кўрсатади, аммо ҳозирги вақтда оралиқ ва сақланган отиш фракцияли СЮЕ ҳолатлари сонининг кўпайиши кузатилмоқда. Шу билан бирга, оралиқ ва сақланган отиш фракцияли СЮЕфеноти муаммоси ҳам ўзига хос симптомлар туфайли ўз вақтида ташхис қўйиш, шунингдек амалий фойдаланиш учун қулай аниқ диагностика алгоритмининг мавжуд эмаслиги, бундай беморларни самарали даволаш учун далиллар базасининг йўқлиги вафармакотерапия стратегияси паст фракцияли СЮЕ билан

касалланган беморлардан олинганлигидир, бу эса оралиқ отиш фракцияли беморлар учун самарали даволаш ва профилактика чора-тадбирлари ишлаб чиқишни тақозо этади [15].
SGLT-2 ингибиторларининг потенциал механизмлари ва таъсири
Глифлозинлар организмда ўзига хос хусусиятларини асосий 4 та қуйидаги потенциал механизм ва таъсирлар орқали намоён қилади: гемодинамик - қон-томир, метаболик, буйрак ва юрак. SGLT2 нинггемодинамик ва метаболик таъсир қилиш механизми мос равишда натриурез ва глюкозурия орқали тизимли таъсири натижасида деб тахмин қилинади.



SGLT-2 нефрон проксимал каналчаларнинг бошланғич қисмининг эпителиал хужайраларида жойлашган ва глюкоза реабсорбцияси учун асосий транспорт оксидидир. SGLT-2 глюкоза учун паст яқинлик ва юқори транспорт фаоллигига эга.

Глифлозинларнинг асосий таъсир механизми буйракларнинг проксимал каналчаларида глюкозанинг реабсорбциясини блоировка қилиши орқали намоён қилади. Биринчи SGLT-2 ингибитори 1930 йилда олма қобиғидан ажратилган. Флоризиннинг глюкозурия орқали гипогликемик таъсири кейинчалик диабетнинг сичқонча моделларида аниқланган [16].

Глюкозурия ва натрийурез фонида ўртача осмотик диурезнинг комбинацияси туфайли глифлозинлар томир ичидаги ва хужайрадан ташқари (интерстициал) ҳажм, суюқликларни камайтиради, артерил қон босимини (АҚБ), томирлар деворининг қаттиклиги ва кучланишини камайтиришга ёрдам беради ва шу билан юракнинг олдинги ва кейинги юқламаларини осонлаштиради [21].

Диуретиклар билан солиштирганда, улар томир ичидаги суюқликдан кўра кўпроқ суюқликни интерстициал бўшлықдан олиб ташлашга мойил бўлиши туфайли электролитлар ва ликварезларнинг сақланишига имкон беради ва бу СЮЕ билан оғриган беморлар учун

қулайроқдир. Бундай гемодинамик ўзгаришлар юрак уриш тезлигини оширмасдан кузатилади, бу SGLT-2 нейрогуморал йўллар орқали ренин-ангиотенсин-алдостерон ва симпатик асаб тизимларининг фаоллигини камайтириши мумкинлигини кўрсатади, қовузлок диуретикларда эса бу тизимларнинг фаоллашишига олиб келади.

Артериал қон томирларнинг қаттиклиги ва АҚБ пасайиши, фақатгина SGLT-2 ингибиторларининг ўртача осмодиуретик таъсири билан эмас, балки гликемик назоратни яхшилаш ва оксидловчи стресснинг пасайишига жавобан нитрат оксиди (NG) ишлаб чиқаришни кўпайтириш орқали уларнинг эндотелиал функцияга таъсири билан ҳам изоҳланиши мумкин. Қон босимини нормаллаштириши узок муддатда беморлар прогнозини яхшилаши кутилмоқда, аммо баъзи мета-таҳлилда қайд этилишича SGLT-2 ингибиторлари билан даволаш пайтида қандли диабетнинг II типи билан оғриган беморларда гипотензив таъсир ва юрак-қон томир ҳодисалари ўртасидаги боғлиқлик аниқланмаган.

EMPA-REGOUTCOM тадқиқотига кўра, гематокрит микдорининг кўпайиши СЮЕ билан оғриган беморларда яхши прогностик омил ҳисобланади. Тадқиқотчилар бу таъсирни томир ичидаги ҳажмнинг пасайиши, шунингдек эритропоэтин ишлаб чиқаришнинг кўпайиши фонида гемоконцентрация билан изоҳладилар.

Бирок, RED-HF тадқиқотида, эритропозтин инъекцияси туфайли гематокритнинг ортиши ва прогнознинг яхшиланиши ўртасида ҳеч қандай боғлиқлик аниқланмаган.

Диуретик таъсирга асосланиб, SGLT-2 ингибиторлари юракнинг олдинги юкламасини камайтиради, бу эса юрак фаолиятини яхшилашга олиб келади, деб тахмин қилишимиз мумкин. Ушбу маълумотларга мувофик, эмпаглифлозин билан 6 ойлик терапиядан сўнг ҚД II типи ва юқори юрак-қон томир хавфи бўлган беморларда чап қоринча (ЧҚ) нинг сўнгги диастолик ҳажмининг тез ва барқарор пасайишини кўрсатадиган натижалар тақдим этилди. Рандомизациядан 4 ҳафта олдин нормоволемия ва ҳаддан ташқари зўриқиш ҳажмли беморларда ЧҚни клиник жиҳатдан баҳолаганда, эмпаглифлозиннинг юрак-қон томир ўлим даражасига таъсирида ва юрак-қон томир касалликлари билан касалхонага ётқизишда ҳеч қандай фарқ йўқлигини кўрсатди. Шу сабабли, глифлозинларнинг юрак-қон томир системасига диуретик таъсирини қўшимча ўрганишни талаб қилади.

SGLT-2 ингибиторларининг метаболик таъсири

Аввало, глифлозинларнинг метаболик таъсири гликемик назорат билан намоён бўлади, бу ҚДнинг II типи бўлган беморларда микроваскуляр асоратлар хавфини камайтиради. Бирок, DAPA-HF тадқиқотларида ва EMPEROR- Reduced. ҚДнинг II типи бўлмаган беморларда ижобий натижаларни кўрсатди, бу SGLT-2 ингибиторлари билан глюкомик назорат ва углеводлар алмашинуви бузилмаганСЮЕ бўлган беморларнинг прогнозига сезиларли таъсири йўқ деган хулосага асос бўлади.SGLT-2 ингибиторлари инсулин қаршилигига ижобий таъсир кўрсатади, инсулин даражасидан қатъий назар, сийдик билан глюкоза чиқарилишини оширади, шу билан липогенезни секинлаштириш ва липолизни фаоллаштириш учун шароит яратади, бу эса эпикардиал ва висцерал ёғлар туфайли ёғ массасининг йўқолишига олиб келади. Кўпгина тадқиқотларда кўрсатилган бу таъсирлар инсулин қаршилигининг пасайишига ва яллиғланишга қарши омиллар, жумладан адипокинлар (лептин, резистин), интерлейкинлар чиқарилишига ёрдам беради, антифибротик фаоллик ва томирларни (ИЛ) 1 ва 6, ўсимта некрози омили (ФНО) аишлаб ҳимоя қилиш орқали юрак

ва эндотелиал функцияларга таъсир қилади.ҚД II типи ва предиабет билан оғриган беморларда вазн йўқотиш кузатилган, аммо ҳозирда углевод алмашинуви бузилиши бўлмаган шахсларда бу таъсир ҳақида ҳеч қандай далил йўқ. Бу факт вазн йўқотиш SGLT-

2 ингибиторларининг СЮЕда ижобий таъсирининг асосий механизми эканлиги ҳақидаги фикрга қарши чиқади.

Глифлозинларкардиомиоцитларнинг энергия фаоллигини рағбатлантиришга имкон беради. Бу кетогенез орқали глюкогон воситачилигида бета-гидроксibuтират концентрациясининг ошиши билан боғлиқ. Кетон метабализмининг ўзига хос хусусияти глюкоза ва ёғкислоталари билан солиштирганда кислород атомига кўпроқ миқдорда юқори энергияли бирикмалар ишлаб чиқаришдир, бу кислород истеъмоли самарадорлигини оширишга имкон беради. Ушбу энергия тежовчи таъсир углевод алмашинуви бузилишлари мавжудлигидан қатъи назар, беморларда кузатилиши мумкин. Қандли диабетсиз юракда ишемия сабабли юзага келган СЮЕ бўлган чўчкаларда ўтказилган бир тадқиқотда эмпаглифлозин миокард кетон таначалари, эркин ёғ кислоталари ва тармоқланган занжирли аминокислоталарни истеъмол қилишни оширган ва шу билан систолик функцияни яхшиланган ва юракнинг ремоделланишини секинлаштирган. Бирок глифлозинларнинг ушбу метаболик йўл бўйлаб таъсир қилиш механизми ва унинг юрак-қон томир тизимига таъсири мунозарали бўлиб қолмоқда.

SGLT-2 ингибиторларининг кардиоренал таъсири

Маълумки, кардиоренал синдромга таъсир қилувчи ва сурункали буйрак касаллиги (СБК) ва СЮЕ билан оғриган беморларнинг прогнозини яхшилаши мумкин бўлган терапия ангиотензинга айлантирувчи фермент ингибиторлари ёки ангиотензин рецепторлари ингибиторлари билан чекланган.СЮЕ билан оғриган беморларда углевод алмашинувининг бузилиши бўлган ва бўлмаган ҳолда SGLT-2 ингибиторларининг қуйидаги якуний нуқталарга таъсири баҳоланди: буйрак сабабларидан ўлим, буйракни ўринбосар-алмаштириш терапиясини бошлаш, креатинин даражасини икки баравар ошириш, макроалбуминурия, гломеруляр филтрациянинг пасайиши каби таъсирлар билан параллел равишда юрак-қон томир ва ўлимнинг бошқабарча сабаблари ва СЮЕ туфайли касалхонага ётқизиш частотаси баҳоланди.Ушбу натижаларнинг сезиларли яхшиланиши кўплаб йирик рандомизацияланган синовларда ўрганилган: DAPA-CKD, SCORED, CREDENCE, DAPA-HF, EMPA-REGRENAL, EMPEROR-REDUCED, VERTISCV. Ушбу натижалар нафақат юрак ва буйрак етишмовчилиги патогенези ўртасидаги яқин боғлиқликни кўрсатади, балки СБК учун юқори самарали терапия учун янги имкониятларни ҳам кўрсатади.

Глифлозинларнинг буйрак функциясига

сичқонлар устида тажриба ўтказилди, бу яллиғланиш, фиброз ва каналчалар некрози оғирлигининг пасайишини кўрсатди, шу билан диабетик нефропатиянинг ривожланишини секинлаштирди. Натриурез ва эфферент артериолаларнинг кенгайиши туфайли буйрак коптокчаларида гидростатик босим пасаяди, бу препаратни қабул қилгандан сўнг дарҳол коптокча фильтрация тезлигининг вақтинча пасайишига ёрдам беради ва узок вақт давомида барқарорликни сақлаб, ўз ҳолига қайтади. Умуман олганда, каналчалар ва коптокчалар ўртасидаги бузилган алоқа тикланади [18].

Кардиопротектив таъсир.Ремоделланиш ва фиброзланиш жараёнига таъсири

6 ой давомида эмпаглифлозинни қабул қилганда ҚД II типи ва юрак ишемик касаллиги (ЮИК) билан оғриган 97 нафар беморни ўз ичига олган EMPA-HEART CardioLink-6 плацебо-назоратли, рандомизацияланган клиник синови магнит-резонанс томография ёрдамида баҳоланган ва тадқиқот давомида ЧҚ миокард массаси индексининг пасайиши аниқланган [45]. ҚД II тип билан оғриган беморларда ўтказилган кичик бир тадқиқотда эмпаглифлозин ҳам ЧҚ миокард массасининг пасайиши ва диастолик функциянинг яхшиланиши шаклида ижобий таъсир кўрсатган. ҚД II типи билан оғриган беморларнинг ретроспектив тадқиқотида глифлозин эхокардиография маълумотларига кўра, СЮЕ борлигидан қатъи назар, ЧҚ сўнгги- диастолик ҳажмини камайтириши, бундан ташқари, паст отиш фракцияли СЮЕ бўлган беморларда систолик функциянинг яхшиланиши қайд этилди.

Миокард фиброзланишида макрофаглар фаол иштироки ҳисобига юракнинг ремоделланиш жараёни тезлашади. M1 фенотипли макрофагларнинг M2 фенотипга ўтишини секинлаштириш қоринчалар ремоделланиш жараёнининг асосий омилларидан бири ҳисобланади. Шуни таъкидлаш керакки, дапаглифлозин каламушларда ўтказилган тажрибада миокард инфарктидан кейин актив азот ва кислород формалари ёрдамида макрофаг фенотипини тартибга солиш орқали антифибротик хусусиятларни кўрсатди. Бирок, қандли диабет ва нормал юрак функцияси бўлган беморларда эмпаглифлозинни қабул қилгандан кейин 6 ойдан кейин фиброз кўрсаткичлари ўзгармади [48]. Глифлозинларнинг ЧҚ ҳажми ва массасига таъсири ва паст отиш фракцияли СЮЕ мавжуд ва диабет бўлмаган беморларда унинг систолик функцияси баҳоланди. Тадқиқот ижобий таъсир

кўрсатди, бу SGLT-2 ингибиторларининг гликемик ҳолатидан қатъий назар, паст отиш фракцияли СЮЕ билан касалланган беморларни даволашдаги ролини тасдиқлади.

Миокарднинг бўшашиш (релаксация) жараёнига таъсири

ЧҚ диастолик функциясини яхшилаш СЮЕ билан оғриган беморларнинг прогнозига, шу жумладан отиш фракцияси сақланиб қолган фенотипга ижобий таъсир кўрсатади. Бир қатор тадқиқотлар эмпаглифлозин ҚД II типи билан оғриган беморларда диастолик функцияга ижобий натижа кўрсатиши исботланди. Кейинчалик, систолик функцияга тўғридан-тўғри таъсир қилмасдан, ЧҚ диастолик ҳажмларининг пасайиши шаклида паст отиш фракцияли СЮЕ бўлган ҚД мавжуд бўлмаган беморларда эмпаглифлозиннинг диастолик функция параметрларига таъсири ҳақида маълумотлар тақдим этилди. Қандли диабетсиз паст отиш фракцияли СЮЕ бўлган каламушларда ўтказилган тажрибада эмпаглифлозинни даволаш режимида киритиш ЧҚ отиб фракциясига таъсир қилмасдан диастолик функциянинг яхшиланишига олиб келади, худди шу таъсир диабет билан касалланган ҳайвонларда олинган.

Глифлозинларнинг кардиоспецифик механизмларини чуқур ўрганиш жараёнида тадқиқотчилар эмпаглифлозиннинг яллиғланиш (ICAM-1, VCAM-1, ФНО-α, ИЛ-6) ва оксидловчи стресс (H₂O₂, 3-нитротирозин, глутатион, липид пероксидлар)га, таъсирининг ишончли натижаларини аниқладилар ва NO ишлаб чиқариш гуанилат сиклаза (sGS) нинг эрувчан шаклини фаоллаштириш каскадини ишга тушириши, бу ўз навбатида РК⁺ни фаоллаштиради ва миокард ҳамда қон томир деворининг силлиқ мушак ҳужайралари, уларнинг қаттиқлигини камайтириш таъсирини келтириб чиқаради.

Бир қатор плеиотропик таъсирлар туфайли SGLT-2 ингибиторлари аста-секин диабетга қарши дорилар гуруҳидан СЮЕни даволаш учун дорилар гуруҳига ўтказилган. Катта клиник тадқиқотлар натижаларига кўра, SGLT-2 ингибиторларининг углевод алмашинуви бузилишларининг мавжудлигидан қатъи назар, паст отиш фракцияли СЮЕ билан оғриган беморларни даволашда юқори аҳамиятга эга. Ҳозирги вақтда глифлозинлар сақланган ва оралиқ отиш фракцияли СЮЕ билан оғриган беморларни даволашда ҳам эътиборни тортмоқда. Шу сабабли SGLT-2 ингибиторларини янада чуқур ўрганиш талаб этилади.

- I. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) - Rossiyskiy kardiologicheskiy jurnal. 2023;(28)1:51-68
2. World Health Report. Geneva: World Health Organization. Available from URL. 2014.
3. Golubovskaya D.P., Karetnikova V.N., Oleynik I.R., Barbarash O.L. Novaya glava v lechenii patsiyentov s serdechnoy nedostatochnostyu. Rol ingibitorov natriy-glyukoznogo ko-transportera 2-go tipa. Ratsionalnaya Farmakoterapiya v Kardiologii. 2022;(18)5:606-613.
4. O'zbekiston Respublikasi Davlat statistikasi qo'mitasi. 2019.
5. Mohamad K. Soufi MD a, Mohamed F. Almahmoud MD a, Amer N. Kadri. Heart Failure With Stable Mildly-reduced Ejection Fraction: Prognosis and Predictors of Outcome. 2023;(48)5:101631.
6. Reznik Ye.V., Nikitin I.G. Algoritm lecheniya bolnix s xronicheskoy serdechnoy nedostatochnostyu s nizkoy fraksiyey vibrosa levogo jeludochka. Arxiv' vnutrenney meditsini. 2018;(8)2:85-99.
7. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et. al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2015;(373)22:2117-28.
8. Mineralocorticoid Receptor Antagonists and Empagliflozin in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. Ferreira JP, Butler J, Zannad F, Filippatos G, Schuyeler E, Steubl D, Zeller C, Januzzi JL, Pocock S, Packer M, Anker SD. J Am Coll Cardiol. 2022;(79)12:1129-1137.
9. Mechanistic Insights of Empagliflozin in Nondiabetic Patients With HFrEF: From the EMPA-TROPISM Study. Juan Antonio Requena-Ibanez, MD,a,b, Juan Jose Badimon, PHD va boshkalar. 2021 by the American college of cardiology foundation published by Elsevier. 2021;04:14.
10. Jensen J, Omar M, Kistorp C, et al. Effects of empagliflozin on estimated extracellular volume, estimated plasma volume, and measured glomerular filtration rate in patients with heart failure (Empire HF Renal): a prespecified substudy of a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2021;9:106-116.
- II. Benham JL, Booth JE, Sigal RJ, et al. Systematic review and meta-analysis: SGLT2 inhibitors, blood pressure and cardiovascular outcomes. Int J Cardiol Heart Vasc. 2021;33:100725.
12. Swedberg K, Young JB, Anand IS, et al. Treatment of anemia with darbepoetin alfa in systolic heart failure. N Engl J Med. 2013;(368)13:1210-1219.
13. Cohen ND, Gutman SJ, Briganti EM, Taylor AJ. Effects of empagliflozin treatment on cardiac function and structure in patients with type 2 diabetes: a cardiac magnetic resonance study. Intern Med J. 2019;(49)8:1006-1010.
14. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008;(358)24:2560-2572.
15. Sato T, Aizawa Y, Yuasa S, et al. The effect of dapagliflozin treatment on epicardial adipose tissue volume. Cardiovasc Diabetol. 2018;(17)1:6.
16. Di Franco A, Cantini G, Tani A, et al. Sodium-dependent glucose transporters (SGLT) in human ischemic heart: a new potential pharmacological target. Int J Cardiol. 2017;243:86-90.
17. Vallon V, Gerasimova M, Rose MA, et al. SGLT2 inhibitor empagliflozin reduces renal growth and albuminuria in proportion to hyperglycemia and prevents glomerular hyperfiltration in diabetic Akita mice. Am J Physiol Renal Physiol. 2014;(306)2:194-204.
18. Lee TM, Chang NC, Lin SZ. Dapagliflozin, a selective SGLT2 inhibitor, attenuated cardiac fibrosis by regulating the macrophage polarization via STAT3 signaling in infarcted rat hearts. Free Radic Biol Med. 2017;104:298-310.
19. Verma S, Garg A, Yan AT, et al. Effect of empagliflozin on left ventricular mass and diastolic function in individuals with diabetes: an important clue to the EMPA-REG OUTCOME trial? Diabetes Care. 2016;(39)12:212-213.
20. Shim CY, Seo J, Cho I, et al. Randomized, controlled trial to evaluate the effect of dapagliflozin on left ventricular diastolic function in patients with type 2 diabetes mellitus: the IDIA trial. Circulation. 2021;(143)5:510-512.
21. Kolijn D, Pabel S, Tian Y, et al. Empagliflozin improves endothelial and cardiomyocyte function in human heart failure with preserved ejection fraction via reduced pro-inflammatory-oxidative pathways and protein kinase G activation. Cardiovasc Res. 2021;(117)2:495-507.

22. Икрамов, А. И., and Д. И. Ахмедова. "Баркамол авлодни шаклантиришда жисмоний тарбия ва спортнинг тиббий асослари." Тошкент, Узбекистан (2011): 147.

23. Ikramov, A. I., and D. I. Akhmedova. "Meditsinskie osnovy fizicheskogo vospitaniya i sporta v formirovanii garmonichno razvitogo pokoleniya (Metodicheskoe rukovodstvo)." (2011): 7-8.