

ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ
ОЛИЙ ТАЪЛИМ, ФАН ВА ИННОВАЦИЯЛАР ВАЗИРЛИГИ
ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ
СОҒЛИҚНИСАҚЛАШ ВАЗИРЛИГИ
ТОШКЕНТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ ТЕРМИЗ ФИЛИАЛИ

ХУЖАҚУЛОВА ФАРИДА ИСМАИЛОВНА

СУРУНҚАЛИ ЮРАК ЕТИШМОВЧИЛИГИ КАМҚОНЛИК БИЛАН
КЕЧГАНДА АНГИОТЕНЗИН АЙЛАНТИРУВЧИ ФЕРМЕНТ
ИНГИБИТОРЛАРИ ВА ГЛИФЛОЗИНЛАРНИ МУОЛАЖАЛАРДАГИ
ЎРНИ ҲАМДА БУЙРАКЛАР ФИБРОЗЛАНИШИГА ТАЪСИРИ

МОНОГРАФИЯ

ТЕРМИЗ 2026

**ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ
ОЛИЙ ТАЪЛИМ, ФАН ВА ИННОВАЦИЯЛАР ВАЗИРЛИГИ
ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ
СОҒЛИҚНИСАҚЛАШ ВАЗИРЛИГИ
ТОШКЕНТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ ТЕРМИЗ ФИЛИАЛИ**

Ф.И. ХУЖАҚУЛОВА

**СУРУНКАЛИ ЮРАК ЕТИШМОВЧИЛИГИ КАМҚОНЛИК БИЛАН
КЕЧГАНДА АНГИОТЕНЗИН АЙЛАНТИРУВЧИ ФЕРМЕНТ
ИНГИБИТОРЛАРИ ВА ГЛИФЛОЗИНЛАРНИ МУОЛАЖАЛАРДАГИ
ЎРНИ ҲАМДА БУЙРАКЛАР ФИБРОЗЛАНИШИГА ТАЪСИРИ
(монография)**

ТЕРМИЗ 2026

“Сурункали юрак етишмовчилиги камқонлик билан кечганда ангиотензин айлантурувчи фермент ингибиторлари ва глифлозинларни муолажалардаги ўрни ҳамда буйраклар фиброзланишига таъсири” - монография

Муаллиф:

Хужақулова Фарида Исмаиловна - Тошкент тиббиёт университети Термиз филиали Ички касалликлар пропедевтикаси, реабилитология, халқ таботати ва Эндокринология кафедраси т.ф.н. PhD, доцент

Такризчилар:

Ички такризчи:

К.Х. Ахмедов - Нормал ва патологик физиология кафедраси мудир, т.ф.д., доцент

Ташқи такризчи:

Р.К. Султонов – Термиз иқтисодиёт ва сервис университети Морфологик фанлар кафедраси мудир, PhD, доцент:

“Сурункали юрак етишмовчилиги камқонлик билан кечганда ангиотензин айлантурувчи фермент ингибиторлари ва глифлозинларни муолажалардаги ўрни ҳамда буйраклар фиброзланишига таъсири” мавзусидаги ушбу монография ҳозирги замон тиббиётининг долзарб муаммоларидан бири бўлган сурункали юрак етишмовчилиги ва унга ҳамроҳ бўлувчи камқонлик ҳолатларининг клиник аҳамиятини ёритишга бағишланган.

Клиник кузатувлар шуни кўрсатадики, сурункали юрак етишмовчилиги билан оғриган беморларда камқонликнинг кўшилиши касалликнинг кечишини оғирлаштиради, ҳаёт сифати пасайишига ҳамда асоратлар хавфининг ортишига олиб келади. Айниқса, бу ҳолатда буйраклар функционал ҳолатининг ёмонлашиши ва фиброз жараёнларининг фаоллашиши муҳим аҳамият касб этади.

Сўнгги йилларда сурункали юрак етишмовчилигини даволашда ангиотензин айлантурувчи фермент ингибиторлари ҳамда глюкоза-натрий котранспортер-2 ингибиторлари (глифлозинлар) кенг қўлланилмоқда. Ушбу препаратларнинг кардио- ва нефропротектив ҳамда камқонликка ижобий таъсири тобора кўпроқ эътироф этилмоқда.

Мазкур монографияда сурункали юрак етишмовчилиги камқонлик билан кечган беморларда юрак ичи гемодинамикаси, қон кўрсаткичлари ҳамда буйраклар функционал ҳолатидаги ўзгаришлар таҳлил қилинган. Ангиотензин айлантурувчи фермент ингибиторлари ва глифлозинларни қўллашнинг клиник самарадорлиги илмий асосланган ҳолда ёритиб берилган.

Монография тиббиёт олий ўқув юртлари талабалари, клиник ординаторлар ҳамда амалиётчи шифокорлар учун мўлжалланган.

Мундарижа

КИРИШ	6
1-БОБ. СУРУНКАЛИ ЮРАК ЕТИШМОВЧИЛИГИ МАВЖУД БЕМОРЛАРДА КАМҚОНЛИКНИНГ РИВОЖЛАНИШ ПАТОГЕНЕЗИ	17
§ 1.1 Сурункали юрак етишмовчилигида камқонлик ва уларни стандарт даволаш тамойиллари	17
§ 1.2 Сурункали юрак етишмовчилигида ангиотензин айлантурувчи фермент ингибиторлири ва ангиотензин рецепторлари антогонистларининг камқонлик ривожланишидаги ахамияти	33
§ 1.3 Сурункали юрак етишмовчилигини 2- тип натрий глюкоза ко транспортторлари билан даволашнинг ахамияти ва уларнинг антианемик таъсири.....	37
II БОБ. ТАДҚИҚОТ МАТЕРИАЛЛАРИ ВА УСУЛЛАРИ	49
§2.1. Тадқиқотга жалб этилган беморларнинг клиник тавсифи	49
§2.2. Умумий лаборатор – асбобий текшириш усуллари	52
§2.3. Беморларни ҳаёт сифатини баҳолаш. Канзас сўровномаси.....	55
§2.4. Рақам кўрсаткичларини статистик таҳлили	62
III-БОБ. ЎТКАЗИЛГАН ШАХСИЙ ТЕКШИРИШ НАТИЖАЛАРИ. КАМҚОНЛИК БИЛАН КЕЧГАН СУРУНКАЛИ ЮРАК ЕТИШМОВЧИЛИГИДА ЛАБОРАТОР ВА ЮРАК ИЧИ РЕМОДЕЛЛАНИШИ КЎРСАТКИЧЛАРИ, БУЙРАК ФУНКЦИОНАЛ ҲОЛАТИНИНГ МУОЛАЖАЛАРДАН ОЛДИНГИ ҲАМДА КЕЙИНГИ СОЛИШТИРМА ТАҲЛИЛИ.	63
§3.1. Сурункали юрак етишмовчилиги мавжуд камқонлик билан кечган асосий ва назорат гуруҳидаги беморларда гематологик кўрсаткичларнинг муолажалардан олдинги ҳамда бир ойдан кейинги солиштирма таҳлили. ..	64
§3.2. Камқонлик аниқланган сурункали юрак етишмовчилиги мавжуд беморларда эхокардиография кўрсаткичларининг муолажалардан олдинги ва кейинги солиштирма таҳлили.	69

§3.3. Камқонлик аниқланган сурункали юрак етишмовчилиги мавжуд беморларда буйраклар функционал ҳолати ва пешобда коллаген IV кўрсаткичларининг муолажалардан олдинги ва кейинги солиштирма таҳлили.	72
IV-БОБ. КАМҚОНЛИК РИВОЖЛАНГАН СУРУНКАЛИ ЮРАК ЕТИШМОВЧИЛИГИ МАВЖУД БЕМОЛЛАРДА АЙРИМ ЛАБОРАТОР ВА ЮРАК ИЧИ РЕМОДЕЛЛАНИШИ КЎРСАТКИЧЛАРИ ҲАМДА БУЙРАК ФУНКЦИОНАЛ ҲОЛАТИНИНГ МУОЛАЖАЛАРДАН ОЛТИ ОЙ КЕЙИНГИ СОЛИШТИРМА ТАҲЛИЛИ.	75
§4.1. Сурункали юрак етишмовчилиги мавжуд камқонлик билан кечган беморларда гематологик кўрсаткичларнинг муолажалардан сўнг динамикада олти ойдан сўнг ўзгариши.	75
§4.2. Камқонлик ривожланган сурункали юрак етишмовчилиги мавжуд беморларда эхокардиография кўрсаткичларининг муолажалардан олдинги ва олти ойлик динамикадаги солиштирма таҳлили.	78
§4.3. Камқонлик аниқланган сурункали юрак етишмовчилиги мавжуд беморларда буйраклар функционал ҳолати ҳамда пешобда коллаген IV кўрсаткичларининг муолажалардан олдинги ва олти ойдан кейинги солтиштирма таҳлили.	82
V БОБ. СУРУНКАЛИ ЮРАК ЕТИШМОВЧИЛИГИ МАВЖУД КАМҚОНЛИК РИВОЖЛАНГАН БЕМОЛЛАРДА ТУРЛИ ТАРКИБЛИ СТАНДАРТ МУОЛАЖАЛАРДАН ОЛДИН ВА КЕЙИН УЛАРНИНГ ҲАЁТ СИФАТИНИ БАҲОЛАШ.	87
ХОТИМА.....	90
ХУЛОСАЛАР	113
АМАЛИЙ ТАВСИЯЛАР	114
Фойдаланилган адабиётлар.....	115

КИРИШ

Монография мавзусининг долзарблиги ва зарурияти. Сурункали юрак етишмовчилиги (СЮЕ) нафақат Республикамизда, балки бутун дунёда ҳам муҳим тиббий ва ижтимоий масала ҳисбланади. Маълумки, ушбу оғир асорат юрак қон-томир хасталикларининг пировард натижасида ривожланади ва беморлар ҳаёт сифати ҳамда унинг давомийлигини кескин ёмонлаштиради. Унга кўп ҳолларда барча минтақалардаги аҳоли орасида кенг тарқалган юрак ишемик касаллигининг турли шакллари ва юқори қон босими сабаб бўлади.

21 асрда беморлар ҳаёт давомийлигининг узайиши юрак қон томир касалликларини даволашнинг самарали усулларининг жорий этилиши СЮЕ билан оғриган беморлар сонининг тобора кўпайишига олиб келмоқда. Юқоридагилар билан бир қаторда бунга жаҳонда, жумладан Республикамизда аҳолининг ўртача ёшининг ошиши ҳам маълум даражада таъсир қилмоқда [111; 141-б].

СЮЕ кузатиладиган кўп сонли асоратлар орасида анемия ҳам кўп учрайдиган клиник ҳолатлардан бири саналади. Ўтказилган қатор клиник кузатувлар СЮЕ мавжуд беморларнинг 7 фоиздан 79 фоизгача камқонлик ривожланишини кўрсатади [199; 254-60-б, 203; 157-б, 117; 908-б, 181; 25-31-б]. Ушбу гуруҳ беморларда олинган натижаларнинг бир-биридан анча катта фарқ қилишига анемияни баҳолашда умумқабул қилинган стандарт усуллардан фойдаланилмаганлиги унга олиб келувчи этиологик омиллар ва шу билан бир қаторда сурункали юрак етишмовчилигининг оғирлик даражаларининг (функционал синфлари) турлича эканлиги, кузатувлар турлича иқтисодий даражадаги минтақаларда олиб борилганлиги ва бошқа бир қанча омиллар билан боғлиқ бўлиши мумкин [81, 181; 25-31-б]. СЮЕ да камқонликнинг мавжудлиги муҳим хавф омилларидан бири эканлиги илк маротаба Фремингем тадқиқотларида қайд этилган. Ундан олдинроқ Yusuf S ва ҳаммуаллифлари томонидан ўтказилган текширишда эса СЮЕ даги кузатиладиган ўлим ҳамда гематокрит кўрсаткичлари билан манфий корреляцион алоқа мавжудлиги айтиб ўтилган [164; 293–302-б].

Олиб борилган кўп сонли тадқиқотлар мавжудигига қарамасдан СЮЕ да анемиянинг юзага келиш механизми тўлиқ аниқланмаган. Адабиётларда унга қон реологиясининг бузилиши, ренал дисфункция, айрим дори воситалари [ангиотензинни айлантирувчи фермент ингибиторлари (ААФИ), ангиотензин II рецепторлари антагонистлари (АРА), β-адреноблокаторлар (БАБ), ацетилсалицил кислоталари], цитокинлар таъсири, ичакларда сўрилишнинг бузилиш синдроми ва бошқа жараёнлар таъсир қилади деган маълумотлар келтирилган [20; 1850–4-б, 44; 81-92-б].

Сурункали юрак етишмовчилиги билан касалланган беморлар сони бутун дунёда, шу жумладан мамлакатимизда ҳам тобора кўпайиб бораётганлиги ва унга камқонлик қўшилганда уларнинг ҳаёт сифати ва унинг давомийлиги кескин ёмонлашиши инобатга олинса мазкур муаммо ўта жиддий аҳамиятга эга эканлигини тасдиқлайди.

Юртимизда соғлиқни сақлаш ходимларига юрак ва қон-томир касалликларини эрта аниқлаш, даволашни такомиллаштириш ҳамда уни жаҳон андозалари даражасига олиб чиқиш борасида бир қатор “...Мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, касалликларни эрта ташхислаш ва даволашнинг юқори технологик усулларини жорий қилиш, патронаж хизматини яратиш орқали, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва касалликларни олдини олиш...” вазифалар белгиланган. Улар орасида сурункали юрак етишмовчилиги оқибатида кузатиладиган камқонликга олиб келувчи механизмларни ва ренал дисфункцияни барвақт аниқлаш, кузатиладиган асоратларнинг башоратлаш, беморлар ҳаёт сифати ва умр давомийлигини ижобий томонга ўзгаришига хизмат қилади.

Ушбу монография тадқиқоти Президентимизнинг 28-январ 2022 йилдаги “2022-2026 йилларга мўлжалланган янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида” 60-сонли фармони, 25-май 2021 йилдаги «Соғлиқни сақлаш соҳасини комплекс ривожлантириш чора-тадбирлар тўғрисидаги” 5124-сонли қарори ва 25 апрел 2022 йилдаги “Бирламчи тиббий–санитария ёрдамини аҳолига

яқинлаштириш ва тиббий хизматлар самарадорлигини ошириш бўйича қўшимча чора тадбирлар тўғрисида” 215-сон қарорлари ушбу йўналишга таълуқли қатор меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда кўрсатилган вазифаларни бажаришда маълум даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишининг VI “Тиббиёт ва фармакология” устувор йўналишларига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Дунёнинг аксарият мамлакатларида СЮЕ камқонликнинг учраши, сабаблари ва унда даволашни мувофиқлаштириш борасида илмий изланишлар олиб борилмоқда [199; 254-60-б, 81, 181; 25-31-б, 200; 651-60-б, 197; 128-30-б, 169; 50-5-б, 198; 37-46-б, 20; 1850-4-б, 59; 16-б, 6; 501-511-б, 189]. СЮЕ камқонликнинг сабаблари турлича эканлиги билан бир қаторда унинг структураси ҳам ҳар хиллиги тўғрисида тадқиқотчилар томонидан фикрлар айтилган. СЮЕ камқонлик синдромини учрашига бағишланган йирик Канада кузатувида (n=12065) темир танқислиги камқонлиги 58%, витамин В₁₂ камқонлиги 27%, 8% ҳолатларда фолий танқислиги ва фақат 7% беморларда сурункали касалликлар камқонлиги учраши қайд этилган [200; 651-60-б].

J. Ezekowitz ва ҳаммуаллифлар темир танқислигини 21%, бошқа гемопэтик омиллар 8%, сурункали касалликлар камқонлиги ва бошқа камқонликлар мос равишда 58% ва 13% аниқланганлигини келтиришган [37; 223-5-б, 38; 1342-433-б].

Россия ва Украина олимлари кузатувларида СЮЕ 24-40% темир танқислиги камқонлиги, 4-7% витамин В₁₂ етишмовчилиги, 4-11% сабаби аниқланмаган ҳолатлар бўлганлиги, 46-69% сурункали касалликлар камқонлиги мезонлари борлиги кўрсатилган [200; 651-60-б, 59; 16-б, 121; 250-б].

Адабиётлардаги мавжуд маълумотларга кўра СЮЕ сурункали касалликлар билан кечганда аксарият ҳолларда қонда ўткир фазали оқсил гепсидин юқори

бўлади [101; 328–33-б]. У темирни хужайралардан қонга ўтишини таъминловчи ферропортин экспрессиясини блоклайди.

Қатор тадқиқотларда СЮЕ мавжуд беморларда миокард қисқарувчанлик фаолияти сусайишидан анча олдин буйраклар функционал захираси камайиши кўрсатилган. СЮЕ шаклланишининг бошланғич даврларида буйрак натрий мувозанатини монанд ушлаб туриш қобилиятини йўқотади. Кейин буйрак перфузияси, коптокчалар фильтрацияси тезлиги камаяди ва юрак етишмовчилиги билан параллел равишда оғир буйрак етишмовчилиги шаклланади [199; 254–60-б].

СЮЕда камқонлик, хусусан сурункали касалликлар камқонлиги ривожланишида патологик яллиғланиш олди цитокинлари синтези кўпайиши тўғрисида фикрлар мавжуд [180; 165–9-б].

Эритропоз сўниши ва камқонлик ривожланишида СЮЕ даволашда қўлланиладиган дорилар алоҳида аҳамиятга эга эканлиги тўғрисида қатор фикрлар айтилган. Маълумки ренин-ангиотензин тизими (РАТ) эритроцитлар сони ва қон плазмаси миқдорини бошқаришда муҳим рол ўйнайди [24; 268–75-б]. Ангиотензин II концентрациясини қон плазмасида кўпайиши буйрак мия моддаси фибробластларида перитубуляр парциал кислород босимини пасайишига олиб келади. Бу ўз навбатида хужайралар ичида кислороднинг фаол шакллари концентрациясини кўпайишига ҳамда гипоксия омили фаоллашишига ва натижада эритропозин гени экспрессияси кўпайишига сабаб бўлади. Шунингдек, ангиотензин IIни бевосита эритроид хужайраларга рағбатлантирувчи таъсири аниқланган [97; 2310–4-б]. Айрим маълумотлар СЮЕ даволашда жаҳондаги нуфузли ташкилотлар томонидан тавсия этилган ва стандартга киритилган айрим дорилар, жумладан ААФИ узоқ муддат қабул қилиш камқонликка олиб келишини тасдиқлайди. ААФИларини СЮЕда камқонлик ривожланишидаги ўрни А. Ishani ва ҳаммуаллифлар томонидан кўрсатилган. Унга кўра кузатувнинг илк даврида гематокрит кўрсаткичлари меъёрида бўлган СЮЕ мавжуд беморларда эналаприл билан даволанишдан бир йил кейин камқонлик аниқланганлар сони ишончли кўпайган [57; 391–9-б].

Шу билан бир қаторда сўнгги йилларда СЮЕ қандли диабетсиз кечган ва чап қоринча қон отиш фракцияси паст беморларда кўп сон гликемик бўлмаган самарали янги қандни камайтириш хусусиятига эга бўлган глюкоза-натрий симпортер 2 ингибитори гуруҳига кирувчи дориларни камқонликда ҳам самарадорлиги кўрсатилган. Хусусан ушбу гуруҳга кирувчи дапаглифлозин (форсига)ни қабул қилган беморларда гематокрит ишончли кўпайиши аниқланган. Бу ҳолатни айрим тадқиқотчиларнинг фикрига кўра препаратни нефропротектив таъсири натижасида эритропозитин синтези кучайиши билан боғлаш мумкин [107, 84; 704-707-б, 33; 312-320-б]. Унинг буйрак ичи гемодинамикасига ижобий таъсири, натрийурезни кўпайтириши, яллиғланиш олди цитокинлари синтезини сусайтириши нефропротектив таъсир кўрсатади деган фикрлар мавжуд [184; 704-707-б, 47, 31; 617-628-б, 40; 708-715-б].

Ўзбекистонда ҳам СЮЕ камқонлик билан кечганда уни замонавий ташхислаш, даволаш ва ушбу ҳолатни беморлар ҳаёт сифатига таъсирига бағишланган қатор илмий тадқиқотлар олиб борилган [175; 71 – 73-б, 174; 71 - 73-б, 10; 44-65-б, 173; 81 – 92-б].

Лекин ҳозирча СЮЕ камқонлик билан кечганда ААФИ ва глюкоза-натрий симпортер 2 ингибитори гуруҳига кирувчи дориларни камқонликка таъсири солиштирма ўрганилмаган. Шунинг эътиборга олиб олдимишга қуйидаги мақсад ва вазифаларни қўйдик.

Тадқиқотнинг мақсади. Камқонлик ривожланган сурункали юрак етишмовчилиги мавжуд беморларда ААФИ ва ГНКТ2и-дапаглифлозиннинг камқонликка ва кардио-ренопротектив самарасини ўзаро солиштирма баҳолаш.

Тадқиқот вазифалари:

- Сурункали юрак етишмовчилиги негизида анемия ривожланганда дапаглифлозинни юрак ичи гемодинамикасига таъсирини даволашдан олдин ва кейин солиштирма ўрганиш;
- Қондаги феррокинетиқ–темир ва ферритин кўрсаткичларига дапаглифлозин (форсига) таъсирини даволашдан олдин ва кейин солиштирма ўрганиш;

- Қондаги эритропозтин кўрсаткичларига дапаглифлозин (форсига) таъсирини даволашдан олдин ва кейин солиштирма ўрганиш;
- Сийдикдаги коллаген IV кўрсаткичларига дапаглифлозин (форсига) таъсирини даволашдан олдин ва кейин солиштирма ўрганиш;
- Беморлар ҳаёт сифатига дапаглифлозин (форсига) таъсирини даволашдан олдин ва кейин Канзас сўровномаси ёрдамида солиштирма ўрганиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида 120 нафар сурункали юрак етишмовчилиги II-III функционал синфлари мавжуд камқонлик юзага келган ТГА кўп тармоқли клиникаси филиалининг кардиология бўлимида даволанган беморлар олинди.

Тадқиқотнинг предмети. Биохимёвий ва иммунологик текширувлар ўтказиш учун кузатувга олинганларнинг веноз қони зардоби олинди.

Тадқиқот усуллари. Илмий ишда ишда клиник, функционал, асбобий (ЭКГ, ЭхоКГ), биохимёвий (қон зардобида темир, ферритин, эритропозтин, сийдикда коллаген IV) ҳамда статистик таҳлиллар қўлланилди.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат бўлди:

сурункали юрак етишмовчилиги камқонлик билан кечган беморларда сийдикда фиброз маркери коллаген IV кўрсаткичлари ўзгаришига комплекс муолажалар ва глюкоза котранспортерлари ингибитори дапаглифлозиннинг таъсири солиштирма баҳоланган ва унинг синтезини рағбатлантириши исботланган;

сурункали юрак етишмовчилиги ва камқонлик коморбидликда кечганда юрак ичи гемодинамикасига комплекс муолажалар ва AAFI ва GNKT2i - дапаглифлозиннинг чап қоринча қон отиб бериш фракциясини II ФС да 48,2% дан 54,6% га ва III ФСда 42,6 %дан 50,5 % га ошиб, назорат гуруҳига нисбатан юқори ижобий таъсири аниқланган;

сурункали юрак етишмовчилигида кузатиладиган камқонликда глюкоза котранспортерлари ингибиторилари нефропротектив таъсири аниқланган ва бу сийдикда коллаген IV камайиши ҳамда КФТ ошиши билан намоён бўлиши асосланган;

сурункали юрак етишмовчилиги камқонлик билан кечганда комплекс муолажалар ва глюкоза котранспортерлари ингибитори дапаглифлозиннинг қондаги темир, ферритин кўрсаткичлари ишончли кўпайиши аниқланган.

Тадқиқотнинг амалий натижаси қуйидагилардан иборат:

сурункали юрак етишмовчилигида глюкоза натрий котранспортери 2 тип ингибитори дапаглифлозин (форсига) нефропротектив таъсир кўрсатиб эритропозитин синтезини рағбатлантириб камқонликга ижобий таъсир қилиши аниқланди;

сурункали юрак етишмовчилиги ва камқонлик биргаликда келганда глюкоза натрий котранспортери 2 тип ингибитори дапаглифлозин (форсига) қондаги темир, ферритин кўрсаткичларини меъёрлаштириши, яъни антианемик таъсир кўрсатиши исботланди;

сурункали юрак етишмовчилиги камқонлик билан кечганда глюкоза натрий котранспортери 2 тип ингибитори дапаглифлозин (форсига) сийдикда қоллаген IVни камайтириб буйракдаги фиброз жараёнларини барқарорлаштиради.

Тадқиқот натижаларининг ишончилиги. Тадқиқотда фойдаланилган ёндашувлар ва усуллар, илмий маълумотларнинг олинган натижалар билан муштараклиги, ўтказилган текширувларда услубий ёндашишнинг монандлиги, тадқиқотда жалб этилган беморлар сонининг етарлилиги, замонавий статистик текширишлар ёрдамида таҳлил қилинганлиги, олинган натижаларни жаҳон ва мамлакатимиздаги олинган натижалар билан таҳлилий ўрганилганлиги, хулосалар қилинганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.

Тадқиқотнинг илмий аҳамияти сурункали юрак етишмовчилиги ва камқонлик коморбидликда келган беморлардаги буйрак фиброз жараёнларига глюкоза натрий котранспортери 2 тип ингибитори дапаглифлозин (форсига)нинг барқарорлаштирувчи ва юрак чап қоринчаси фаолиятига ижобий таъсири аниқланган.

Тадқиқотнинг амалий аҳамияти камқонлик аниқланган сурункали юрак етишмовчилиги мавжуд беморларда глюкоза натрий котранспортери 2 тип

ингибитори дапаглифлозин (форсига)ни қўллаш юрак ва буйрак функционал ҳолатига ижобий таъсир кўрсатиб Канзас сўровномаси ёрдамида уларнинг ҳаёт сифати яхшиланганлиги исботланган ҳамда тадқиқот натижалари асосида шаклланган амалий тавсияномалар тадбиқ этилганлиги билан изоҳланди.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Сурункали юрак етишмовчилиги камқонлик билан кечганда ангиотензин айлантурувчи фермент ингибиторлари ва глифлозинларни муолажалардаги ўрни ҳамда буйраклар фиброзланишига таъсири бўйича олинган илмий натижалар асосида:

Биринчи илмий янгилик: сурункали юрак етишмовчилиги камқонлик билан кечган беморларда сийдикда фиброз маркери коллаген IV кўрсаткичлари ўзгаришига комплекс муолажалар ва глюкоза котранспортерлари ингибитори дапаглифлозиннинг таъсири солиштирма баҳоланган ва унинг синтезини рағбатлантириши исботланган. Илмий янгиликнинг амалиётга жорий қилиниши: 1 Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт маркази Сурхондарё филиалида 15.02.2024-йилдаги 11-Т-сон буйруқ ҳамда Сурхондарё вилоят кўп тармоқли тиббиёт марказида 29.02.2024-йилдаги 31-Т-сон буйруқ билан амалиётга жорий этилган. (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашининг 2024 йил 22 июлдаги 04/28-сон хулосаси) Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги қуйидагилардан иборат: Жорий қилинган усул касалликнинг даво самарадорлигини ошириш ва касаллик асоратлари эрта ривожланишининг олдини олиш, ҳаёт сифати кўрсаткичларини яхшилаш имконини берган. Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги қуйидагилардан иборат: Беморларда тавсия этилган стандарт муолажалар, уларда касаллик белгиларини самарали даволашга ҳамда беморларнинг юрак ичи гемодинамикасининг ва буйракдаги фиброз жараёнларининг яхшиланиши орқали оғир даражаларини, ўлим ва ногиронликни камайтириб беморларнинг ўртача умр давомийлигини оширади. Хулоса сурункали юрак етишмовчилиги камқонлик билан кечган беморларда сийдикда фиброз маркери коллаген IV кўрсаткичлари ўзгаришига комплекс муолажалар ва глюкоза котранспортерлари ингибитори дапаглифлозиннинг таъсири солиштирма баҳолаш, унинг синтезини

рағбатлантириши беморларда юрак-қон томир касалликлари асоратларини ва юрак-қон томир касалликларидан эрта ўлимни олдини олишда имкон беради.

Иккинчи илмий янгилик: сурункали юрак етишмовчилиги ва камқонлик коморбидликда кечганда юрак ичи гемодинамикасига комплекс муолажалар ва ААҒІ ва GNKT2i -дапаглифлозиннинг чап қоринча қон отиб бериш фракциясини II ФС да 48,2% дан 54,6% га ва III ФСда 42,6 %дан 50,5 % га ошир, назорат гуруҳига нисбатан юқори ижобий таъсири аниқланган. Илмий янгиликнинг амалиётга жорий қилиниши: 1 Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт маркази Сурхондарё филиалида 15.02.2024-йилдаги 11-Т-сон буйруқ ҳамда Сурхондарё вилоят кўп тармоқли тиббиёт марказида 29.02.2024-йилдаги 31-Т-сон буйруқ билан амалиётга жорий этилган. (Соғлиқни сақлаш вазирлиги хузуридаги Илмий техник кенгашининг 2024 йил 22 июлдаги 04/28-сон хулосаси) Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги қуйидагилардан иборат: Жорий қилинган усул касалликнинг даво самарадорлигини ошириш ва касаллик асоратлари эрта ривожланишининг олдини олиш, ҳаёт сифати кўрсаткичларини яхшилаш имконини берган. Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги қуйидагилардан иборат: Беморларда тавсия этилган стандарт муолажалар, уларда касаллик белгиларини самарали даволашга ҳамда беморларнинг юрак ичи гемодинамикасининг ва буйракдаги фиброз жараёнларининг яхшиланиши орқали оғир даражаларини, ўлим ва ногиронликни камайтириб беморларнинг ўргача умр давомийлигини оширади. Хулоса Сурункали юрак етишмовчилиги камқонлик билан кечганда комплекс муолажалар таркибида глюкоза котранспортерлари ингибитори дапаглифлозинни мавжудлиги эритропоэтин синтезига ижобий таъсир қилиши (II ФС да $8,4 \pm 1.2$ дан 18.6 ± 2.4 мIU/мл га, 2,3 маротаба, III ФС да 6.8 ± 1.4 дан 17.4 ± 1.5 мIU/мл га, 2,6 маротаба ошиши) ва сийдик билан фиброз маркёри коллаген IV ажралиши (II ФС 34,6% ва III ФС да 31.5% га ($P < 0,001$)) камайиши имконини беради.

Учинчи илмий янгилик: сурункали юрак етишмовчилигида кузатиладиган камқонликда глюкоза котранспортерлари ингибиторилари нефропротектив

таъсири аниқланган ва бу сийдикда коллаген IV камайиши ҳамда КФТ ошиши билан намоён бўлиши асосланган. Илмий янгиликнинг амалиётга жорий қилиниши: 1 Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт маркази Сурхондарё филиалида 15.02.2024-йилдаги 11-Т-сон буйруқ ҳамда Сурхондарё вилоят кўп тармоқли тиббиёт марказида 29.02.2024-йилдаги 31-Т-сон буйруқ билан амалиётга жорий этилган. (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашининг 2024 йил 22 июлдаги 04/28-сон хулосаси) Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги қуйидагилардан иборат: Жорий қилинган усул касалликнинг даво самарадорлигини ошириш ва касаллик асоратлари эрта ривожланишининг олдини олиш, ҳаёт сифати кўрсаткичларини яхшилаш имконини берган. Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги қуйидагилардан иборат: Беморларда тавсия этилган стандарт муолажалар, уларда касалликни самарали даволашга ҳамда уларнинг юрак ичи гемодинамикасининг ва буйракдаги фиброз жараёнларининг яхшиланиши орқали оғир даражаларини, ўлим ва ногиронликни камайтириб беморларнинг ўртача умр давомийлигининг ошиши орқали бир бемор учун бир йилда ўртача 718 714 сўм маблағ тежаш имконини беради.. Хулоса: стандарт даво негизида дапаглифлозин қабул қилган асосий гуруҳда КФТ кўрсаткичлари биринчи ойда юқори ишончли ижобий томонга ўзгарганлигини, бу гиперфилтрация билан эмас, балки, глюкоза натрий котранспортери 2 тип ингибиторларининг тизимли яллиғланиш ва тубулоинтерстициал склероз жараёнларига ҳамда гемодинамик ўзгаришларга ижобий таъсир қилиш имконини беради.

Тўртинчи илмий янгилик: сурункали юрак етишмовчилиги камқонлик билан кечганда комплекс муолажалар ва глюкоза котранспортерлари ингибитори дапаглифлозиннинг қондаги темир, ферритин кўрсаткичлари ишончли кўпайиши аниқланган. Илмий янгиликнинг амалиётга жорий қилиниши: 1 Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт маркази Сурхондарё филиалида 15.02.2024-йилдаги 11-Т-сон буйруқ ҳамда Сурхондарё вилоят кўп тармоқли тиббиёт марказида 29.02.2024-йилдаги 31-Т-сон буйруқ билан амалиётга жорий этилган. (Соғлиқни сақлаш вазирлиги

хузуридаги Илмий техник кенгашининг 2024 йил 22 июлдаги 04/28-сон хулосаси) Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги қуйидагилардан иборат: дапаглифлозинни СЮЕ мавжуд беморлар ҳаёт сифатига, шунингдек, уларнинг клиник ҳолатидаги ўзгариши ҳамда шифохонага қайта ётишлар сони ва унинг давомийлигига ҳам ижобий таъсир этиш имконини берган. Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги қуйидагилардан иборат: Беморларда тавсия этилган стандарт муолажалар, уларда касаллик белгиларини самарали даволашга ҳамда беморларнинг юрак ичи гемодинамикасининг ва буйракдаги фиброз жараёнларининг яхшиланиши орқали оғир даражаларини, ўлим ва ногиронликни камайтириб беморларнинг ўртача умр давомийлигини оширади. Хулоса: стандарт даво негизида дапаглифлозин қабул қилган асосий гуруҳда темир, ферритин кўрсаткичларига таъсири солиштирма баҳоланган ва уларни ишончли ортиши аниқланган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Ушбу илмий ишда олинган натижалар асосида иккитадан халқаро ва маҳаллий жами тўртта илмий-амалий анжуманларда муҳокама қилинган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Тадқиқот мавзуси бўйича жами 9 та илмий иш, улардан, Республика Олий аттестация комиссиясининг докторлик монографиялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 5 та мақола, жумладан, 4 таси республика ва 1 таси хорижий журналларда эълон қилинган.

Монографиянинг тузилиши ва ҳажми. Монография кириш, 4 боб, хулоса ҳамда фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. У ҳажми 112 саҳифадан иборат.

1-БОБ. СУРУНКАЛИ ЮРАК ЕТИШМОВЧИЛИГИ МАВЖУД БЕМОРЛАРДА КАМҚОНЛИКНИНГ РИВОЖЛАНИШ ПАТОГЕНЕЗИ

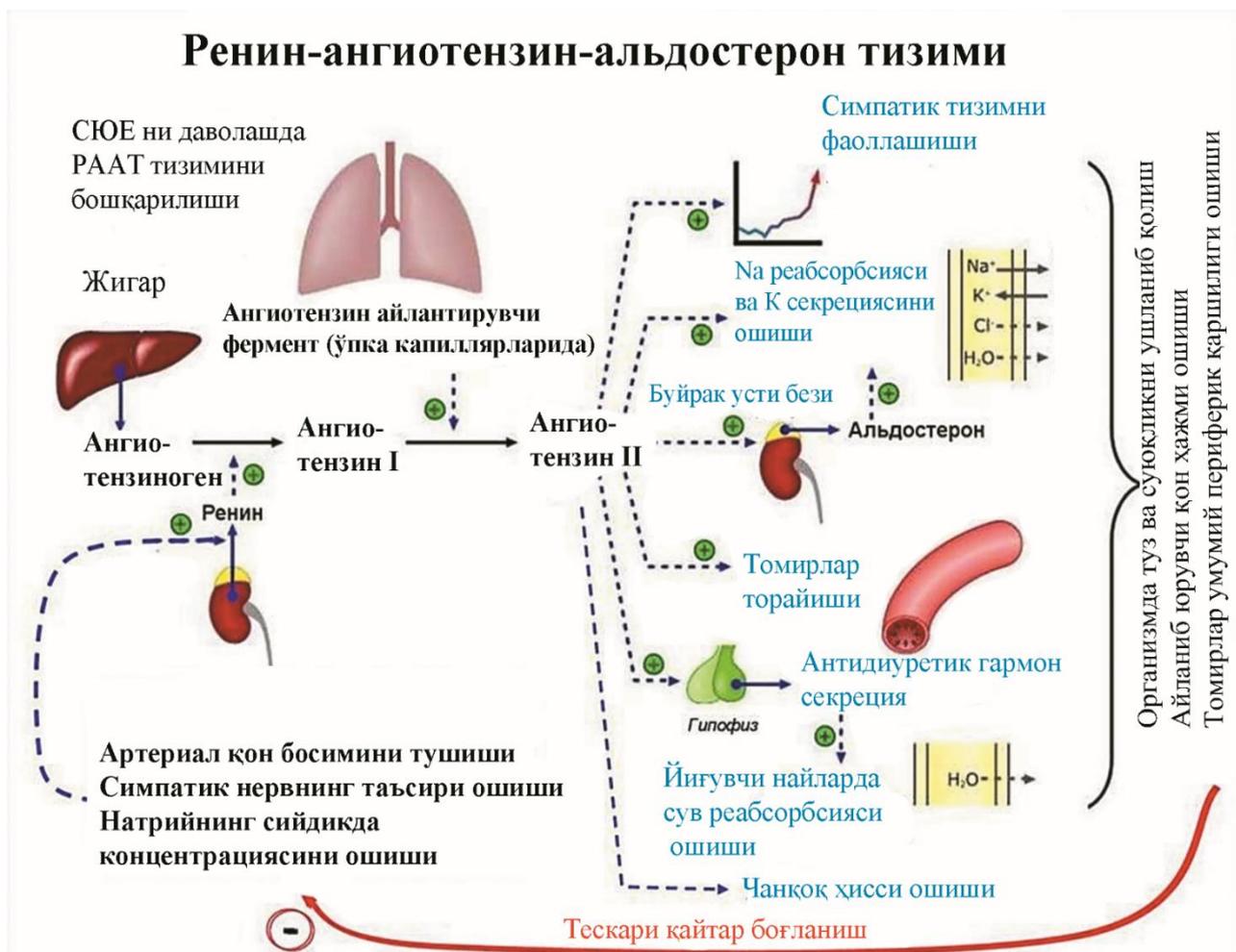
§ 1.1 Сурункали юрак етишмовчилигида камқонлик ва уларни стандарт даволаш тамойиллари

Сурункали юрак етишмовчилиги нафақат Республикамизда, балки бутун дунёда ҳам муҳим тиббий ва ижтимоий масала ҳисбланади. Маълумки, ушбу оғир асорат юрак қон-томир хасталикларининг пировард натижасида ривожланади ва беморлар ҳаёт сифати ҳамда унинг давомийлигини кескин ёмонлаштиради. Унга кўп ҳолларда барча минтақалардаги аҳоли орасида кенг тарқалган юрак ишемик касаллигининг турли шакллари ва юқори қон босими сабаб бўлади [186; 32-33-б, 185; 993-996-б, 12; 1-20-б, 147; 2396–407, 204; 7-76, 190; 1-20-б]. Айрим маълумотларга кўра ҳозир жаҳонда 37 миллиондан ортиқ киши СЮЕ дан азият чекади. Европа мамлакатлари аҳолисининг 1-2,6% да [90; 803-69], АҚШ нинг 2,2 % да [48; e28-e292, 96], Россия федерациясининг 7-10% ида ушбу патология аниқланади [204; 7-76-б, 188; 379-472-б, 125; 650-659-б]. Европада барча шифохонага ётқизилган беморларнинг 5% СЮЕ улушига тўғри келади [137; 1369-78-б], Россия федерациясида эса бу рақамлар 16,7% га тенг [204; 7-76-б, 52; e1-82-б]. АҚШда эса СЮЕ билан шифохонага ётқизиладиган беморлар сони 1,023 миллион кишига тўғри келади [96]. СЮЕ ташхиси қўйилган беморларнинг 50% 6 ой ичида, 20-25 % 30 кун оралиғида қайта шифохонага ётқизилади [120; 250-б] ва уларнинг 70% касалликнинг декомпенсацияси билан боғлиқ. 2012 йилда АҚШда СЮЕ даволашга 30,7 миллиард доллар сарфланган бўлса [48; e28-e292-б]. 2030 йилда унга сарфланадиган харажатлар 69,7 миллиард долларга етиши кутилмоқда.

СЮЕ дан ўлим ҳолатлари умумий популяцияга нисбатан 4-10,3 марта юқори. Ўтган асрнинг 90 йилларида ушбу ташхис қўйилгандан кейин беш йил орасидаги ўлим 60-70 % га тенг эди. Сўнгги йилларда олиб борилган патогенетик давонинг самараси ўлароқ бу кўрсаткич 50 % гача камайди [188; 379-472-б].

Маълумки, СЮЕ гипертония касаллиги, ЮИК юзага келиши ва зўрайиб бориши билан барча кардиоваскуляр беморларни 4/5 қисмини ташкил қилади ҳамда юрак ичи ва периферик гемодинамиканинг силжиши, миокард ремоделлашуви, қон айланишининг нейрогуморал бошқаришни бузилиши билан кечувчи, оқибатда юракни қон оқими билан тизимли таъминланиши, организмнинг монанд метаболит эҳтиёжини ўзгаришига олиб келувчи синдром ҳисобланади [87; 82–98-б].

Юқорида санаб ўтилган патологик ҳалқанинг юзага келишида ренин ангиотензин альдостерон тизимидаги (РААТ) ўзгаришлар етакчи ўрин тутаяди. Ушбу тизимни ўзаро бир бирига ва инсон организмга таъсири 1- чизмада келтирилган.



1-чизма. Ренин-ангиотензин-альдостерон тизими

Аҳоли ҳаёт давомийлигининг ошиши, юрак қон томир касалликларини даволашнинг яхшиланиши ҳамда ЮИК олиб келувчи хавф омилларининг кўпайиши, айниқса, бу ҳолатларни иқтисодий ўтиш даврида бўлган

давлатларда тобора кўпроқ кузатилиши жаҳонда СЮЕ га чалинган беморлар сонини кўпайишига олиб келмоқда [16; 1022-1031-б, 193; 7–81-б, 194; 157-б].

Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти экспертлари сурункали касалликларнинг кўп тарқалишини XXI асрнинг глобал эпидемияси сифатида қарашмоқда. Ушбу касалликлар гуруҳига кирувчи СЮЕга чалинган беморларни замонавий ташҳислаш ва даволаш жараёнининг характерли хусусиятларидан бири уларда бир неча патологияларнинг биргаликда учраши, яъни коморбидликнинг ҳослигидир [39; 47-53-б]. Машҳур ҳамюртимиз Ибн Сино ҳам ўзининг жаҳонда тан олинган “Тиб қонунлари” номли 5 томли китобида инсонлардаги қатор касалликларни биргаликда кечиши яъни коморбидлик тўғрисида бир неча марта эслатган ва “нафақат беморни, балки касалликни ҳам даволаш”га чақирган [202].

«Коморбидлик» атамаси (лотинча со - «биргаликда» ва morbus «касаллик») илк бор A.R. Feinstein, томонидан таклиф қилинган. Бу тушунча мавжуд касалликдан ташқари ва доимо ундан фарқ қиладиган ҳамда олдин ёки мустақил пайдо бўлган кўшимча клиник белгилар билан намоён бўладиган ҳолат ҳисобланади [171; 107-115-б].

Сурункали касалликларда юқори коморбидлик беморлар ўлими кўпайишга, ҳаёт сифати пасайишига ва ижтимоий дезадаптацияга олиб келади [182; 17-23-б, 108; 751–759-б, 30; 413–419-б]. Юқорида қайд этилганидек аҳоли ўлимига юрак қон томир касалликлари [162; e38–e360-б] ва улар билан боғлиқ бўлган СЮЕ етакчи ўрин тутаяди.

Қатор муаллифларнинг фикрига кўра СЮЕ кечишини башоратловчи умумий омилларга бемор ёши, гемоглобин кўрсаткичи, юрак нуқсонлари мавжудлиги, қон зардобиддаги натрий миқдори ва буйрак, фаолиятининг бузилиши киради [11; 428-б, 12; 1-20-б, 203; 157-б, 35; 6–12-б, 198; 37–46-б].

Сурункали юрак етишмовчилиги камқонлик билан коморбидликда кечиши тобора ошиб бормоқда ва бу ушбу мавзуга алоҳида эътибор беришни талаб қилмоқда. Ўтказилган қатор тадқиқотларда СЮЕ мавжуд беморларда

камқонликнинг кузатилиши 4% дан 71 % гача эканлиги қайд этилган [133; 2085-2098-б, 68; 2893-2962-б].

Олинган кузатувларда камқонлик СЮЕ да мустақил хавф омили сифатида умумий, шунингдек, юрак-қон томир касалликлари оқибатида кузатиладиган ўлимларни ҳам кескин равишда оширади [171; 107-115-б, 114; 2098–2108-б]. SOLVD ретроспектив текшириш натижалари кўрсатишига, гематокритни 1%га камайиши СЮЕ билан оғриган беморлар умумий ўлимини 2,7%га кўпайтиради шунга яқин ҳолат қатор бошқа кузатувларда ҳам ўз исботини топган [58; 1274-1282-б, 6; 501–511-б, 145, 49; 2713–2723-б, 70; 1440–1446-б, 129; 1021–1028-б, 162; e38–e360-б].

Маълумки, СЮЕ даволаш қуйидаги 5 та асосий муаммоларни бартараф этишга қаратилган бўлиши керак: касаллик белгиларини бартараф этиш; унинг кечиши кучайишини секинлаштириш ва нишон аъзолар (юрак, буйрак, бош мия, қон томирлар) ни ҳимоя қилиш; беморлар ҳаёт сифатини яхшилаш; шифохонага ётишлар сонини камайтириш ва оқибатини яхшилаш.

Ушбу қайд этилганлар орасида қуйидаги 6 та қўйилган вазифаларни ҳал қилиш алоҳида ажратилади: ош тузи ва суюқлик истемол қилиши камайтирилган пархез; жисмоний фаоллик тартиби; беморларни рухий реабилитацияси; дорилар билан даволаш; даволашнинг электрофизиологик, жаррохлик ва механик усуллари.

Санаб ўтилганлар орасида дорилар билан даволаш етакчи ўрин тутди ва унда қўлланиладиган препаратлар 3 гуруҳга бўлинади. Улар СЮЕ клиник кечишига, оқибатига ва ҳаёт сифатига ижобий таъсирига шубҳа йўқ ҳамда исботланганлик даражаси бўйича А гуруҳга киритилган.

Ўтган асрнинг охирларидан бошлаб СЮЕни даволашда ушбу гуруҳга кирувчи ААФИ ва кейинроқ ангиотензин рецепторлари антагонистлари (АРА), β-адреноблокаторлар (БАБ) ҳамда минералкортикоид рецепторлари антагонистлари (МКРА) кенг қўлланилади.

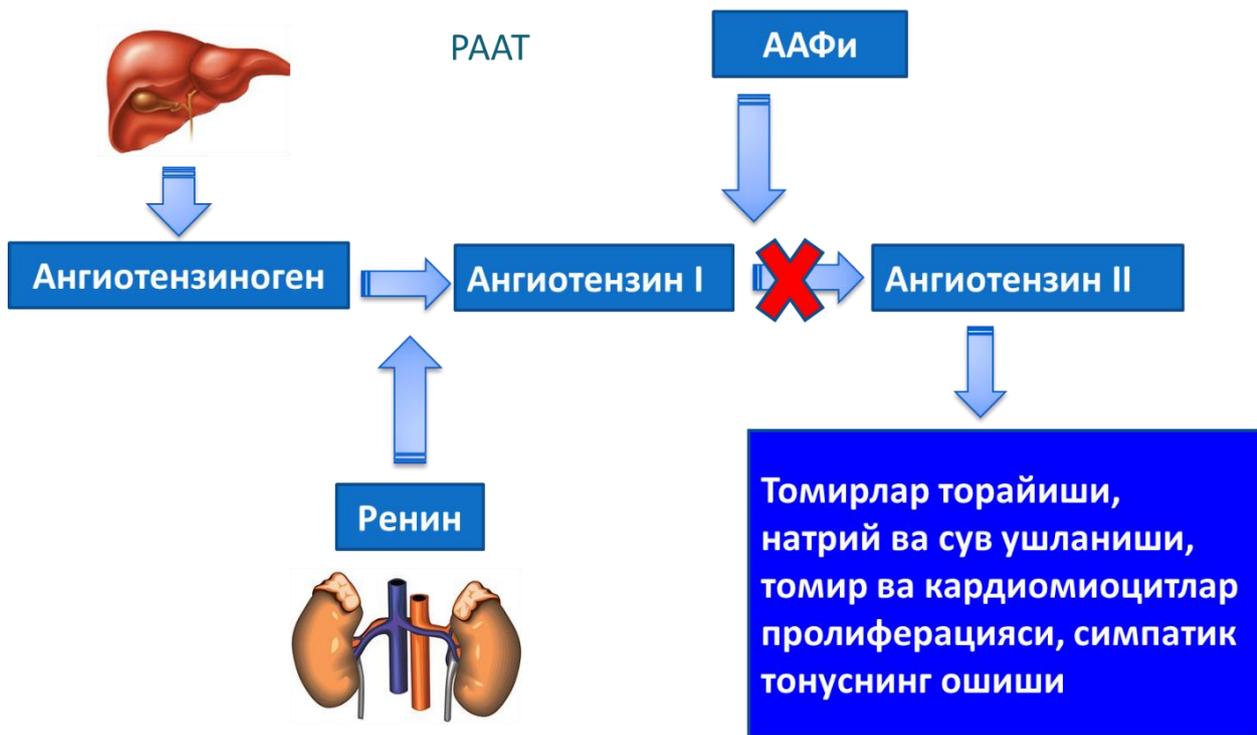
ААФИ тиббиётда қўллаш XX асрнинг 60- йилларидан бошланган. 1965- йилда Бразилиалик олим S.H. Perreira шу мамлакатда яшовчи “Bothrops

jararaka” илони одамни чакганида қон босимини кескин тушиб кетишини кузатган. Кейинги тадқиқотлар ушбу турдаги илон захари таркибида кининаза -2 фаоллигини пасайтириб, брадикининни гипотензив таъсирини кучайтирувчи пептид мавжудлигини кўрсатган ва бу ушбу йўналишга оид илмий ишлар олиб бориш учун асос бўлиб хизмат қилган. 1975-йилда “Bristol-Myers Squibb” лабораториясида биринчи ААФИ- каптоприл синтез қилинган. 1977 йилда R.K. Ferguson “Lancet” журналида илк бор каптоприлни артериал гипертензия (АГ)да самараси тўғрисидаги мақолани эълон қилган. Шундан сўнг 1986-йилда каптоприл АҚШда антигипертензив дори сифатида, 1987 йилда СЮЕ ни, 1993 йилда миокард инфрктини (МИ), 1994 йилда диабетик нефропатияни даволашга расмий рўйхатдан ўтказилган. Кейинроқ ААФИНинг бошқа вакиллари ҳам синтез қилинди. Юрак қон-томир касалликларини даволашда кузатилган юқори самара ушбу гуруҳдаги дориларни баъзан XX асрнинг сўнги 25 йиллигини ААФИ эраси деб аташга асос бўлган. Кўплаб ўтказилган рандомизирланган тадқиқотларда ААФИНинг СЮЕ даволашдаги самарадорлиги исботланган. Шу сабабли бу гуруҳ дорилар СЮЕнинг стандарт давоси таркибига киритилган. XX асрда АҚШ да 40 % шифокорлар СЮЕ ни даволашда ушбу дори гуруҳларидан фойдаланишган, 2000 йилларга келиб бу кўрсаткич 68% га етган.

ААФИ ангиотензинни айлантирувчи фермент (кининаза II) синтезини сусайтиради бу эса ўз навбатида брадикинин даражасининг ошишига, ренин ангиотензин-альдостерон (РААТ) ва симпатик асаб тизимлари фаоллигини сусайтиради. Ушбу таъсир оқибатида қон зардобидида ангиотензин II (АТ II) ва альдостерон концентрацияси камаяди.

2-чизмада ААФИ таъсирида ангиотензин I ни ангиотензин II га айланишини блокраниши келтирилган.

АТ II хосил бўлиши камайиши ремоделланиш жараёнларини сусайтиради ва юрак қон-томир касалликлари ва буйракдаги ўзгаришларга ижобий таъсир кўрсатади.



2-чизма. Ангиотензинни айлантурувчи фермент ингибиторларининг таъсир механизми.

Шу билан бир қаторда қайта боғланиш механизми асосида ренин секрецияси ошади. Рениннинг ошиши эса ўз навбатида ангиотензин I (АТI) кўтарилишига олиб келади. Ушбу шароитда ангиотензиногенга бўлган талаб уни жигардаги синтездан устунлик қилади. Натижада қонда ангиотензиноген миқдори камаяди. Аммо АТ I дан АТ II ни ҳосил бўлиши нафақат ангиотензинни айлантурувчи фермент (ААФ) таъсирида, балки ААФИ таъсир кўрсатмайдиган химаз (юракда), катепсин-G, эндотелиал хужайра пептидилдипептидаза, буйрак карбоксипептидазалар таъсирида ҳам ҳосил бўлади. ААФ га боғлиқ бўлган АТ II ҳосил бўлиши 10-15 % дан иборат, қолган альтернатив йўл эса 85-90% ни ташкил этади. Асосан ренин концентрацияси ошиши таъсирида ААФИ билан даволаганда альтернатив йўл билан АТ II ҳосил бўлиши кўпаяда ва унга мос равишда ангиотензиноген кўрсаткичлари ошади. Бу жараён ААФИ таъсирида “сирғаниш” самараси билан тушунтирилади. Ушбу ҳолат ААФИ қабул қилаётган беморларда унинг дозаси самарасига боғлиқ чизиқнинг силлиқланиши билан намоён бўлади.

РААТ иккита таркибий қисмдан иборат бўлиб, улар қонда айланиб юрган (1 -10%) ва чегараланган (90-99%), яъни тўқималарда ишлаб чиқариладиган қисмлардан иборат. У тўқималарда ишлаб чиқарилиши ҳамда эндотелийдан ташқари юрак ва буйракда ҳам кўп миқдорда синтез қилинади. Қонда айланиб юрган ренин ангиотензин альдостерон (РАА) юрак қон-томир ва буйрак гомеостазини қисқа муддатли назорат қилиш имкониятини беради. Унинг тўқималарда ишлаб чиқарилаётгани узок муддат таъсир қилади, фаоллиги аста секин кучайиб боради. Айнан ушбу қисм сурункали ёмон оқибатли қийин бартараф этиладиган ўзгаришларга сабаб бўлади. Буйракларда РААТ фаоллашуви АТ II ва альдостерон концентрацияси кўпайишига олиб келади. Бу ўз навбатида коптокчалар ичи босимини ошишига, кейинроқ уларнинг ўлимига, фильтрациянинг камайишига ва протеинурия кўпайишига сабаб бўлади. Буйрак каналчаларига кўп миқдорда оксил ўтиши оқибатида унинг хужайраларида метаболик ўзгаришлар фаоллашади, яллиғланиш олди омиллари ишлаб чиқарилиши кучаяди. Буйрак интерстициясида яллиғланиш юзага келади. Пировард натижада тубулоинтерстициал фиброз ривожланиб сурункали буйрак касаллиги (СБК) белгилари юзага келади.

Юқорида таъкидланганидек ААФИ тўқималарда хосил бўладиган РААТ, жумладан, АТ II ни фаоллигини тўлиқ бартараф этмайди. Уни АТ II нинг махсус рецепторлари, яъни АТ I рецепторлари антогонистлари, яъни АРА блоклаши мумкин.

ААФИ клиник қўллашни чегаралайдиган иккинчи омил ушбу гуруҳ препаратларининг носпецифик таъсири ҳисобланади. Улар нафақат АТ II ҳосил бўлишини тормозлайди балки тўқималарда брадикинин тўпланишига ҳам шароит яратади ва оқибатида 40 % гача бўлган беморларда қуруқ йўтал кузатилади. Улардан фарқли ўлароқ АРА юқорида қайд этилган салбий таъсирларга эга эмас. Ушбу гуруҳ дорилар буйрак гемодинамикасига енгил таъсир кўрсатиб коптокчалар филтрациясини камайтирмайди, қондаги креатинин миқдорини оширмайди [177; 76-б].

ELITE II йирик кузатувида АРА вакили лозартан ва ААФИ вакили каптоприлни 60 ва ундан катта ёшдаги СЮЕ II-IV ФС даги 3152 нафар беморларда узоқ муддат кузатишган. Препаратларнинг дозаси бир кунда 50 мг 1 мартадан аста секинлик билан 3 мартагача кўтарилган. Умуман олганда тўсатдан ўлим, умумий ўлим, шифохоналарда даволанишлар сони иккала гуруҳда фарқ қилмаган. Лекин беморлар лозартанни яхши қабул қилган. Мазкур кузатув икки гуруҳ дорилар ўртасида катта фарқ аниқланмаганлигини тасдиқласа ҳам ААФИ қабул қила олмаган беморларга АРА тавсия этиш лозимлигини тасдиқлайди. Шунингдек 2003 – йилда ўтказилган SHARM кўп марказли рандомизирланган текширувида 7.5 минг бир бирига бўғлиқ бўлмаган беморлар учта гуруҳга ажратилиб кузатилган. Улар бир кеча кундузда 32 мг дан кандесартан препарати қабул қилган. Кузатувдагиларнинг биринчи гуруҳини чап қоринча қон отиш фракцияси (ЧҚҚОФ) 40% дан кам ва илгари ААФИ қабул қилган, иккинчи гуруҳини ҳам ЧҚҚОФ 40% дан кам лекин ААФИ қабул қила олмайдиган, учинчи гуруҳни ЧҚҚОФ 40% дан юқори СЮЕ белгилари мавжуд бўлган аммо ААФИ қабул қилмаган беморлар ташкил этганлар. Бирламчи сўнгги нуқталар сифатида барча сабаблардан ўлим кўрсаткичи, юрак қон-томир касалликларидан ўлим кўрсаткичи ва шифохонага ётқизилишлар сони ўрганилган. Уч йиллик кузатув давомида кандесартан қабул қилганларда ҳар 63 тасидан 1 тасида ўлим, 23 тадан 1 тасида шифохонага қайта ётишлар қайд этилган. Кузатув нихоясида катдисартан қабул қилганларда барча сабабларга кўра ўлимлар сони плацебога нисбатан 10 % кам бўлган. Шунингдек уларда шифохонага қайта ётишлар сони 23% га камайган. Бунда қон отиш фракцияси паст ва сақланган беморларда кўрсаткичлар бир бирига мос бўлган. Унинг самараси ҳар уч гуруҳда беморлар ААФИ, БАБ, спиринолактон ва аспирин қабул қилишига боғлиқ бўлмаган [177; 76-б].

Юқорида баъён қилинганидек СЮЕ ни даволашда БАБ ҳам асосий дори гуруҳларига кирази ва 50 йил атрофида ушбу касалликни даволашда самарали фойдаланилади. Илк бора ушбу дори гуруҳига кирувчи препаратлар ЮИК ни

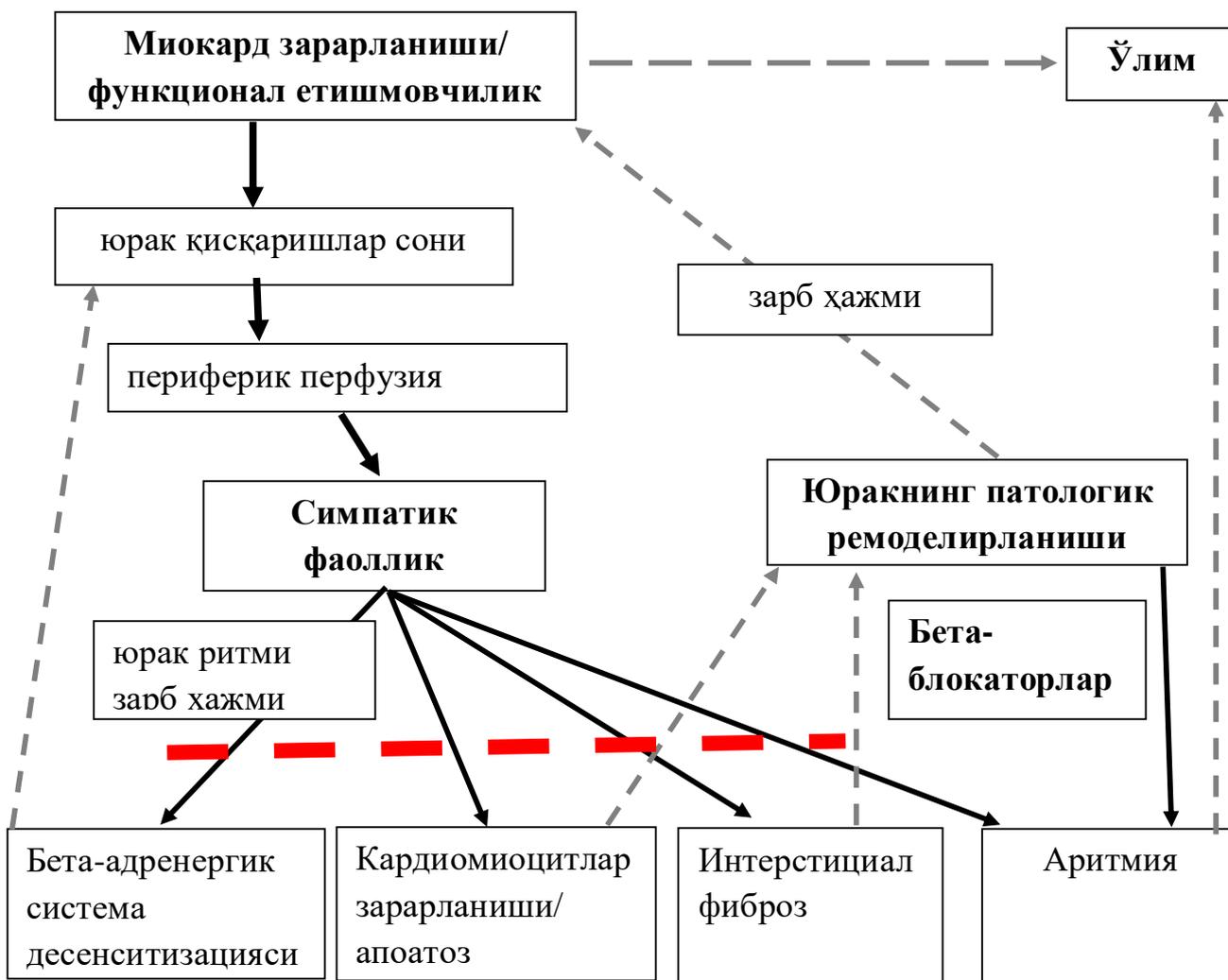
кейин эса АГ даволашда кенг фойдаланила бошланди. 1990 йилга келиб унинг айрим вакилларини СЮЕ да беморлар ҳаёт сифати кўрсаткичлари ва умрини узайишига ижобий таъсир қилиши тасдиқланди. Маълумки юқорида таъкидланганидек СЮЕ ривожланишида РАА ва симпато-адренал тизимлари (САТ) муҳим рол ўйнайди. Адренорецепторларни РААТ фаоллашиши билан бирга қўзғалиши тахикардия ва периферик вазоконстрикция чақириб миокарда ремоделлашишининг (кардиомиоцитлар гипертрофияси, интерсициал фиброз) жадаллашишига, апоптоз ва цитокинлар ишлаб чиқарилишининг кучайишига, иммун яллиғланиш жараёнларининг фаоллашишига олиб келади. БАБларнинг асосий кардиотерапевтик самарасини миокарддаги β 1-адренорецепторларга медиаторлар таъсирини блоклаш ва катехоламинларнинг мембрана аденилатциклазасига таъсирини сусайтиришдан иборат. [115; S59–S67-б, 76; 565–71-б].

СЮЕ даволашда қўлланиладиган бошқа асосий гуруҳ дориларига нисбатан β -блокаторлар аксарият ҳолларда ЧҚҚОФ ни сезиларли ошишига олиб келади. Ундан ташқари ушбу гуруҳ дорилар юрак қисқаришлари сонини камайтириши ҳамда унинг кучини ошириши натижасида СЮЕ даволашда муҳим аҳамиятга эга бўлган антиишемик таъсир кўрсатади. Юрак қисқаришлар сонини 1 дақиқада 5 мартага камайиши СЮЕ мавжуд беморларда ўлим хавфини 18 % га камайтириши кузатувларда тасдиқланган [86; 784–94-б] Шунингдек, β -блокаторларнинг антиишемик ва антиаритмик самараси ушбу гуруҳ беморларда тўсатдан ўлим хавфини ҳам ишончли камайтиради [74; 674–80-б].

Айни пайтда β -блокаторларнинг 30 га яқин дори шакллари мавжуд. Уларнинг селектив ва селектив бўлмаган шакллари фарқланади β 1-селектив адреноблокаторлар селектив бўлмаган гуруҳдагиларга нисбатан қатор устунликларга эга. Уларга гемодинамикага, метаболик жараёнларга, қоннинг реологик кўрсаткичларига, бронхларга ижобий таъсирлари киради. Селектив β -блокаторларда β 2-адренорецепторларини блокловчи таъсири бўлмаганлиги сабабли ўпка фаолиятига, периферик томирларга, қондаги липид ва углевод

кўрсаткичларига, тромбоцитлар агрегациясига ва уларнинг эластиклигига салбий таъсир кўрсатмайди [115; 21–8-б, 76; 565–71-б].

СЮЕ да β -блокаторларнинг таъсир механизми 3–чизмада келтирилган [76].



3-чизма. Сурункали юрак етишмовчилигида β -блокаторларнинг таъсир механизми

СЮЕ мавжуд беморларни β -блокаторлар билан даволаш юрак қисқаришлари сонини 1 дақиқда 9-14 мартага камайишига, ЧҚҚОФ 5-9 % га кўпайишига, юрак етишмовчилиги оқибатида декомпенсация сабали шифохонага ётишлар сонини 46 % га, умумий ва тўсатдан ўлимни 34 % ва 43% га мос равишда камайишига олиб келади.

Юқорида келтирилган текшириш хулосалари қатор MERPHIT-HF, COMET, COPERNICUS, GIBIS, GIBIS II, GIBIS III каби харқаро кузатувларда II-IV ФС даги СЮЕ га чалинган беморларда ўз исботини топган.

СЮЕ узок муддат кечиши оқибатида РААТ ва САТ ни компенсатор механизмларини ишга тушиши патологик гиперфаоллик ҳолатини олади [99; 631–39-б].

Бунда қатор салбий патофизиологик ва клиник ҳолатлар, шу жумладан, альдостероннинг ортиқча ишлаб чиқарилиши ҳам сабаб бўлади [36; 874–82-б].

Маълумки, узок муддат ААФИ ёки АРА ва БАБ етарли даражада гормонал тизим фаоллигини сўндиради деб ҳисоблаб келинди [170; 51–55-б]. Лекин кейинроқ ўтказилган айрим кузатувлар ААФИ ёки АРА ва БАБ дозасига боғлиқ бўлмаган ҳолда 38% кузатувдаги беморларда альдостерон ишлаб чиқарилишини юқори ҳолатла сақланишини кўрсатди [80; 57–61-б]. Бундай илмий феномен тиббиётда “альдостеронни сирғаниш самараси” деб ном олди. Шунини эътиборга олиб чап қоринча қон отиш фракцияси пасайган барча беморларни даволашда МКРА ҳам фойдаланила бошланди ва улар ушбу касалликни даволаш тавсияларига киритилди [192; 2475-б]. Бошқача қилиб айтганда СЮЕ чап қоринчани қон отиш фракция паст типда кечганда уч томонлама гормонлар блокадаси (ААФИ ёки АРА, β -АБ ва альдостерон) қўлланила бошланди. Лекин жаҳоннинг СЮЕ даволаш билан шуғулланадиган 167 кардиологик клиникаларида олиб борилган кузатувлар амалиётда фаолият кўрсатаётган шифокорларни бу тўғрисида етарлича ахборотга эга эмасликларини тасдиқлади. Чунки МКРА қабул қилиши лозим бўлган СЮЕ ташхиси қўйилган беморлардан фақат 35%га ушбу гуруҳ дорилар буюрилган [89; 1056–64-б].

СЮЕ ва артериал гипертензияни даволашда юқори самарадор бўлган МКРА биринчи селектив бўлмаган вакили спиронолактон (вераширон) 1959 йилда J.Cella ва S.Kagawa томонидан синтезлаб олинган. Аммо прогестин ва антиандроген самаралари сабабли ундан фойдаланиш чегараланди. Чунки биринчи мартаба икки томонлама ёпиқ назоратли рандомизирланган оғир ва чап қоринча қон отиш фракция 35% тенг ҳамда ундан кам бўлган 1663 беморларда ўтказилган кузатувда (RALES – Randomized Aldacton Evaluation Study) қуйидагилар аниқланди. Вераширон қабул қилган беморларда 24

ойлик кузатувдан кейин умумий ўлим 30%, кардиоваскуляр ўлим 31% ишончли ($P < 0,001$) камайди. Лекин уларни 10% гинекомастия ва кўкракларидида оғриқ кузатилди, 2% беморлар дори қабул қилишдан умуман бош тартдилар [109; 709–17-б]. Қайд этилган белгиларни кузатилиши бевосита дозага боғлиқ бўлиб 150 мг қабул қилганларнинг 50% аниқланди [62; 820–5-б].

Спиринолактоннинг бу салбий хусусиятларини инобатга олиб 1987 йилда M.DC Gasparo ва ҳаммуаллифлар МКРА асоси эплеренон бўлган мукамаллаштирилган молекуласини яратдилар. Эплеренон альдостеронга нисбатан юқори селектив ҳисобланади ва унга хос бўлган қатор салбий таъсирларни келтириб чиқармайди [122; 3-15-б].

Миокард инфаркти ўтказгандан сўнг чап қоринча қон отиш фракцияси 40% тенг ва ундан кам бўлган 6632 беморда ўтказилган йирик EPHESUS текширувида ҳам унинг самарадорлиги ўз тасдиғини топган. Ушбу йирик текширишнинг асосий моҳияти эплеренонни чап қоринчани патологик ремоделланиши ва фиброзланиш жараёнига таъсирини ўрганишдан иборат бўлган. 16 ойлик кузатувдан кейин плацебога нисбатан эплеренон қабул қилган гуруҳда барча сабаблардан ўлим 15%, юрак қон-томир касалликларидан эса 13% кам бўлган ($P < 0,05$). Ҳар иккала гуруҳдаги асосий беморлар (75% - β -АБ, 87% - ААФИ, 88% - ацетилсалицил кислота) СЮЕ умум қабул қилинган стандарт давосини ва уларни 60% диуретиклар қабул қилганлар [56; 3-20-б, 19; 149–57-б].

Умуман олганда RALES ва EPHESUS текширишлари оғир СЮЕ МКРА сўзсиз қўллаш лозимлигини тасдиқлади. Лекин ушбу гуруҳ дориларни СЮЕ энгил шаклларида қўллаш мунозарали бўлиб қолган эди. EMPHASIS-HE (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure) текшируви ушбу мунозарага аниқлик киритди [165; 11–21-б, 4; 209–16-б]. Унга NYHA таснифи бўйича СЮЕ II ФС бўлган 2737 беморлар кузатилдилар. Улар кунда бир марта 25 мг эплеренон ва плацебо ҳамда максимал дозаларда ААФИ ёки АРА ва β -АБ қабул қилдилар. Юрак қон-томир касалликларидан

ўлим ва шифохонага қайта ётишлар эплеренон қабул қилганларда плацебога нисбатан (мос равишда 18,3% ва 25,9%) 21 ойдан кейин ишончи паст бўлди. Барча сабабларга кўра ўлим мос равишда 12,5% ва 15,5% ташкил этди.

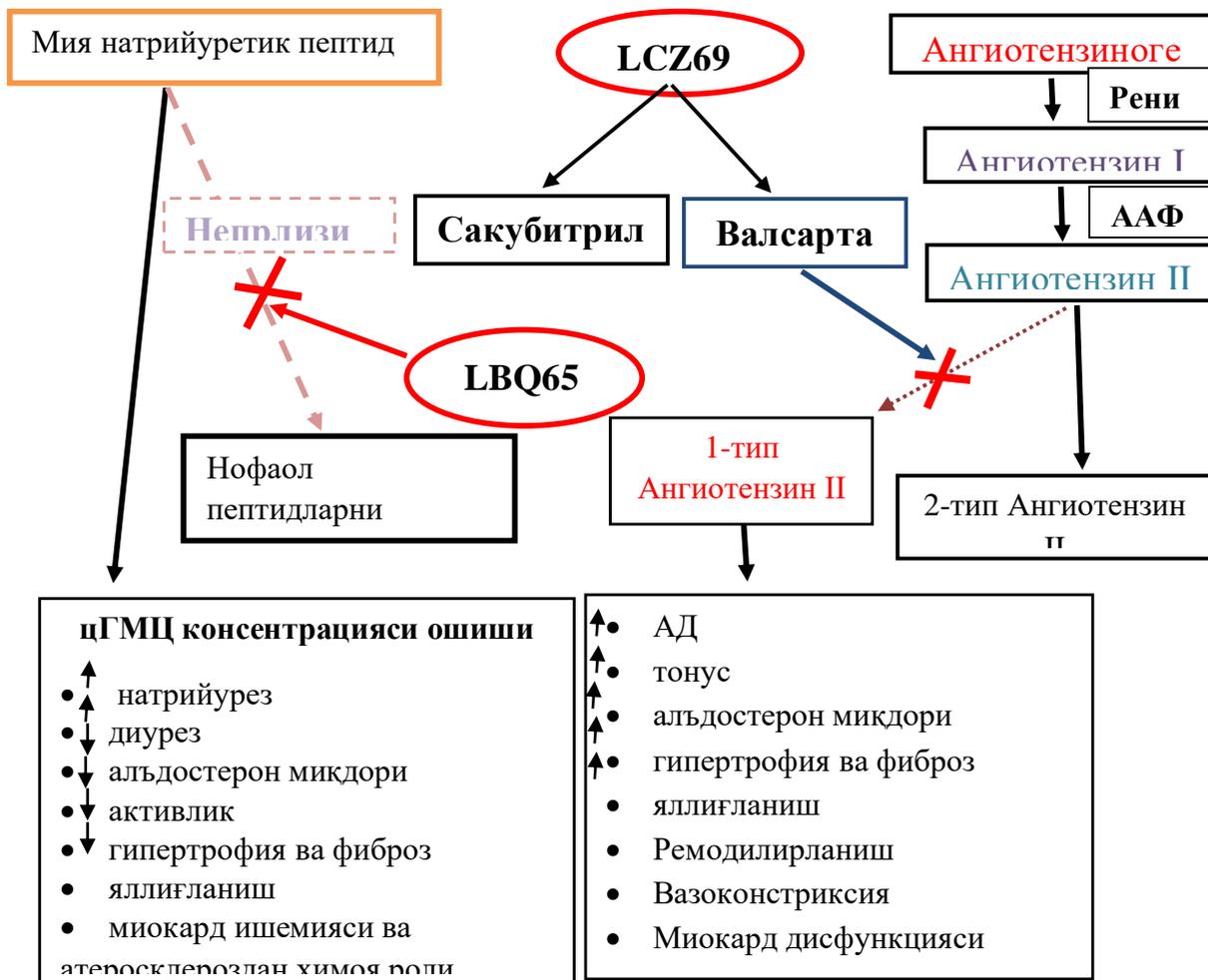
Канада ва Британия популяцияси таҳлили кўрсатишича спиринолактон буюрилгандан сўнг электролитлар алмашинуви бузилиши оқибатида шифохонага ётишлар сони 4 марта, гиперкалимиядан ўлимлар сони 6 мартага кўпайганлигини кўрсатди [128; 845–9-б, 64; 543–51-б]. Шу сабабли СЮЕда айниқса у буйраклар зарарланиши билан кечганда ушбу кўрсаткичларни диққат билан назорат қилиш таъкидланган.

Европа кардиологлар жамияти томонидан ААФИ ёки АРА ва β -АБ билан биргаликда МКРА СЮЕ даволашда 1 класс ҳамда А исботланган гуруҳ даражасига (1 А) киритилган [1; 2129–200-б].

СЮЕ ни даволашда узоқ йиллик уч томонлама гормонлар блокадаси (ААФИ ёки АРА, БАБ ва альдостерон) қўлланилиб келингандан сўнг биринчи мартаба ушбу гуруҳга қўшимча равишда янги синфдаги молекула усти комплекси валсартан + сакубитрил дорисидан фойдаланиш стандарт даво сифатида тавсия этилди. Сакубитрил дори олди препарати ҳисобланиб инсон организмда неприлизинни ингибирловчи LBQ657 фаол метаболитига айланади. Неприлизин- мураккаб эндопептидаза ҳисобланиб мия натрийуретик пептиди (МНУП), адреномедуллин ва брадикинин каби эндоген пептидаларнинг дегратациясида асосий рол ўйнайди. Неприлизиннинг блокадаси пептидлар вазоактив биодегратациясини сусайтиради, уларнинг концентрациясини оширади, оқибатда вазоконстрикциянинг камайиши, сув ва натрий ажралишининг кўпайиши, фиброз жараёнларининг ва миокард ремоделланишининг пасайиши, нефропротекция каби қатор ижобий самаралар кўзатилади [179; 58(10)-б].

Экспериментал текширишларнинг натижалари АРА вакили валсартан ва неприлизин ингибитори- сакубутрилни биргаликда қўлланилиши уларни алоҳида олган ҳолда таъсирдан устун эканлигини тасдиқлади. Ундан ташқари ААФИ ва неприлизин ингибитори биргаликда қўлланилганда

кузатиладиган қатор салбий таъсирлар (хусусан ангионевротик шиш) сўнги гуруҳ препаратни АРА билан қўллаганда кузатилмади [179; 58(10)-б, 146; 257–263-б]. Валсартан + сакубитрилнинг СЮЕ турли патогенетик механизмларига таъсири ва унинг натижасида кузатиладиган аъзоларнинг самарали протекцияси 4- чизмада келтирилган.



4-чизма. Валсартан + сакубитрил препаратини таъсир механизми

СЮЕ ни даволашда унинг II-IV функционал синфларида стандарт дори воситаларидан ташқари қўшимча препаратлар сийдик хайдовчи дорилар, If канали блокаторлари, юрак гликозитлари тавсия этилади [110; 891-975-б, 187; 92-б, 92; 665-75-б].

Европа кардиологлари жамияти томонидан 2010 йилда чап қоринча қон отиш фракцияси пасайган СЮЕ мавжуд ва темир етишмовчилиги натижасида ривожланган анемия кузатиладиган беморларда темир препарати ва эритропоэтин (ЭПО)ни қўллаш яхши самара бериши қайд этилган [72; 306-

315-б, 82; 115-123-б, 104; 518- 527-б, 138; 1210-1219-б]. Юқорида келтирилган маълумотларни инобатга олиб, кейинги йилларда камқонлик аниқланган СЮЕ билан оғриган беморларни ЭПО билан даволашга бағишланган йирик тадқиқотлар олиб борилган [132; 32-б, 136; 134–5-б, 156; 268–277-б]. Уларнинг биринчиларидан бўлиб ҳисобланган RED–HF деб номланган рандомизирланган кўп марказли клиник изланишда СЮЕ ЭПО билан даволаганда беморларнинг клиник ҳолатни яхшиланганлиги, хансирашни камайиши, жисмоний юкламага чидамлилиқни кўпайганлигини тасдиқловчи маълумотлар келтирилган [10; 44-65-б, 156-268–277-б]. Лекин, изланиш сўнгида эритропоэтинни қўллаш гемоглобин кўрсаткичи 120 г/л дан кам бўлган, беморларни шифохонага ётишлар, ва ўлимлар сонига ижобий таъсир этмаган [106; 599–606-б, 130; 159–65-б]. Шу билан бир қаторда, ушбу гуруҳ беморларда тромбоэмболик асоратлар сони 3,5 баробар, бош мия инсульти эса 1,7 мартага кўпайган. Шундай ҳолат юрак қон–томир асоратлари, СБК ва 2 тип ҚД билан шифохонада даволанган беморларда ЭПО қўлланилганда ҳам кузатилган [112; 225-228-б, 113; 151–159, 141; 274-281-б].

Гемоглобиннинг меъёрий кўрсаткичи 120–140 г/л ҳисобланганда қайд этилган асоратларни гемоглобиннинг юқорига (145 г/л ва ундан юқори) кўтарилиши билан боғлашган [166; 323-331-б]. Аммо RED– HF номли кузатувда гемоглобиннинг ўртача 130 г/л даражада эришилганда ҳам асоратлар хавфи ошиб борган [119; 1099-1110-б] ва унга асосан паст кўрсаткичдаги гемоглобинда ҳам эритропоэтин қўллаш мақсадга мувофиқ эмас деган хулосага келинган [140; 569–576-б].

АҚШ кардиологлари коллежи журналида Афиналик доктор Джон Нэнас ва унинг ҳамкасблари томонидан чоп этилган мақолада "юрак этишмовчилигининг сўнги босқичларида ҳам темир препаратларини томир ичига юбориш темир танқислигини даволашнинг самарали усули" деб баён этишган [103; 694–697-б, 158; 93-100-б]. 149 нафар СЮЕнинг NYHA бўйича II–III ФС аниқланган беморлар қатнашган FAIR-HF номли плацебо-назоратланган рандомизирланган изланишда феринъект самарадорлиги

баҳоланган. Ганзон формуласи ёрдамида ҳисобланган темир миқдори ва гемоглобин кўрсаткичи, қондаги трансферринни тўйиниш даражаси ҳамда ферритин миқдори билан мутаносибликда қўлланилган. Тадқиқод якунида СЮЕ ни ФС ва жисмоний юкламага чидамлилигини аниқлаш (6-дақиқали юриш синамаси), ҳаёт сифатини сўровнома ёрдамида баҳолаш ёрдамида муолажалар самарадорлиги ўрганилган. Тадқиқот мақсадига кўра, Феринъект® ни темир ичига юборишни самарадорлиги, хавфсизлиги ва беморлар ижобий қабул қилишлари илмий ҳамда амалий нуқтаи назардан исботланган [41; 1267–1276-б, 148; 163–72-б]. Ушбу препаратни қабул қилган беморларнинг 50% да, назоратдагиларни (плацебо қабул қилганларнинг) 27% нинг умумий ҳолатида ижобий ўзгаришлар кузатилган ($p < 0,001$). Айни пайтда асосий гуруҳдагиларда муолажаларнинг 24 ҳафтасида беморлар аҳволининг ижобий томонга ўзгариши, шунингдек I ва II функционал синфдагиларнинг 17% гача кўпайиши аниқланган ($p < 0,001$). Тадқиқотнинг барча босқичларида гемоглобиннинг базал даражасига боғлиқ бўлмаган ҳолда беморларнинг ўзини соғлиғини баҳолаш, ҳаёт сифати ва 6-дақиқали юриш синамаси кўрсаткичлари ишонарли яхшиланган ($p < 0,001$). Ундан ташқари кузатувдагиларнинг буйрақлари фаолиятида ижобий ўзгаришлар аниқланган, СБК симптомлари плацебо гуруҳидагига нисбатан анча кам бўлган. Темир препарати қабул қилганларда плацебо гуруҳига нисбатан қон – темир касаллиги асоратлари ҳам кам ($p < 0,01$) кузатилган [149; 1374–1383-б, 152; 36-46-б].

Америка қўшма штатлари кардиологлари уюшмаси томонидан 2013 йилда юрак қон-темир касалликларига чалинган беморларда камқонликни даволаш бўйича илк бор тавсия ишлаб чиқилган ва унда камқонлик этиологиясидан қатъий назар уларни олиб бориш тавсияси берилган [163; 776–803-б]. Ушбу йўриқномада қуйидаги стратегиядан келиб чиқиб, муолажаларни олиб бориш мақсадга мувофиқлиги келтирилган: бемор организмида эритропоезин ишлаб чиқарилишини рағбатлантириш; темир етишмовчилигини тўлдириш мақсадида эритроцитар масса қуйиш; темир препаратларини вена ичига юбориш. Кўп ҳолларда эритроцитар массани

қуйиш беморларнинг умумий аҳволига салбий таъсир этишини инобатга олган ҳолда, СЮЕ оғир камқонлик билан кечган беморларга шифохона шароитида қўллаш мумкин. Шунингдек, ушбу тавсияномада турли тромбоемболик асоратлар келтириб чиқариш эҳтимоли бўлганлиги сабабли ЭПО қўллаш ҳам тавсия этилмаган. Айтиш пайтда улар томонидан организмдаги темир танқислигини бартараф этиш мақсадида темир карбоксимальтозани томир ичига юбориш мақсадга мувофиқлиги айтилган. Уни қўллаш беморларни шифохоналарда қайта ётиш ва ўлимлар сонини камайишига олиб келган ҳамда беморларни ҳаёт сифатини яхшиланишига олиб келган [10; 44-65-б, 82; 115-123-б, 43; 713-720-б].

Сўнги йилларда СЮЕ даволашда эришилган ижобий натижаларга қарамасдан юқорида қайд этилганидек ундан ўлим кўрсаткичлари ҳамон юқориликча қолмоқда. Унинг асосий сабабларидан бири аксарият ҳолларда касалликни коморбидликда кечиши ва улар орасида камқонлик ўлимга олиб келувчи етакчи сабаблардан бири эканлигини юқорида қайд этиб ўтдик. Қатор кузатувларда нафақат СЮЕ да инсон организмда кузатиладиган мураккаб ўзгаришлар балки уни даволашда қўлланиладиган айрим патогенетик дорилар гуруҳи, хусусан ААФИ ва АРА ҳам камқонликга сабаб бўлиши кўрсатилган. Биз қуйидаги иккинчи парагрифда ушбу таъсир механизмларига батафсил тўхталамиз.

§ 1.2 Сурункали юрак етишмовчилигида ангиотензин айлантурувчи фермент ингибиторлири ва ангиотензин рецепторлари антогонистларининг камқонлик ривожланишидаги аҳамияти

Ушбу бобнинг биринчи парагрифида баён қилинганидек СЮЕга чалинган беморларни замонавий ташҳислаш ва даволаш жараёнининг характерли хусусиятларидан бири уларда бир неча патологияларнинг биргаликда учраши, яъни коморбидлик ҳисобланади [39; 47-53-б].

Сўнги йилларда СЮЕнинг камқонлик билан бирга коморбидликда кечишига алоҳида аҳамият берилмоқда. [133; 2085-2098-б, 68; 2893-2962-б, 143; 1291-1301-б]. Қатор кузатувларда таъкидланишича анемия асосий

касалик оқибатининг салбий прогнозининг алоҳида ҳавф омили саналади ҳамда умумий, шу жумладан СЮЕдан юзага келадиган ўлимлар сонини ҳам кескин кўпайтиради [171; 107-115-б, 114; 2098–2108-б].

Олиб борилган кўп сонли тадқиқотлар мавжудигига қарамасдан СЮЕ да анемиянинг юзага келиш механизми тўлиқ аниқланмаган. Адабиётларда унга қон реологиясининг бузилиши, буйракдаги ўзгаришлар ва темир алмашинувининг бузилиши етакчи ўринни эгаллайди [200; 651-60-б, 201; 20-26-б]. Камқонлик ривожланишида ундан ташқари яллиғланиш цитокинлари фаоллашиши, нейрогуморал ўзгаришлар ҳам муҳим аҳамият касб этади [185; 993-996-б].

Сурункали юрак етишмовчилигида камқонлик ривожланишига беморларнинг ААФИ ва АРА гуруҳ препаратларини доимий равишда қабул қилиши ҳам сабаб бўлади. Ушбу жараёнда эритропоэтин ишлаб чиқарилиши сусаяди ва оқибатда камқонлик ривожланади [102; 1271–1276-б, 20; 1850–4-б]. Бошқа айрим тадқиқотларда ҳам СЮЕ ни даволаш муолажаларида қўлланиладиган сийдик хайдовчи воситалар, минералокортикоид рецепторлари антогонистлари ҳам баъзи ҳолларда ренал дисфункцияга олиб келиб, анемияни юзага келтиради [27; 391-398-б].

Лекин СЮЕ да қўлланиладиган стандарт даво препаратларининг камқонликни юзага келтириш сабаблари батафсил ўрганилмаган ва бу йўналишдаги илмий тадқиқотларни давом эттиришни тақазо этади.

Ушбу йўналишга бағишланган мавжуд тадқиқотларда бир-бирига зид маълумотлар келтирилган [51; 343–52-б, 157; 1590–6-б, 18; 777–82-б, 159; 1347–52-б] Ўтказилган кузатувларда беморлар томонидан ААФИ ёки АРА узоқ муддат қабул қилиниши камқонликка олиб келиши такидланган [51; 343–52-б, 157; 1590–6-б, 18; 777–82-б, 159; 1347–52-б]. Бошқа айрим кузатувларда СЮЕ даволашда қўлланиладиган ушбу дори гуруҳлари билан камқонлик орасида боғлиқлик борлиги аниқланмаган [34; 552–7-б, 159; 1347–52-б, 53; 317–22-б, 23; 1168–74-б]. Учинчи гуруҳ тадқиқотчилар эса ААФИ ёки АРА дори гуруҳларини қабул қилган беморларда аксинча камқонлик

камайганлигини кўрсатганлар [5; 443-б, 61; 1-12-б]. W.Cheungpasitporn, S. Thongprayoorn ва ҳаммуаллифлар томонидан Кокрейн базасидаги мақолалар асосида ААФИ ёки АРА дори гуруҳларини қабул қилган СЮЕ мавжуд беморлар маълумотлари мета таҳлилдан ўтказилган. Тахилда камқонлик билан ААФИ орасидаги боғлиқлик мавжуд 7 та кузатув [51; 343-52-б, 77; 1189-95-б, 98; 47-56-б, 150; 835-45-б, 153; 879-884-б, 57; 391-9-б, 159; 1347-52-б, 23; 1168-74-б], камқонлик билан АРА ўртасидаги боғлиқлик кўрсатилган 6 та кузатув [51; 343-52-б, 77; 1189-95-б, 98; 47-56-б, 150; 835-45-б, 57; 391-9-б, 159; 1347-52-б, 19; 149-57-б] олинган. Кузатувга олинганларнинг барчасининг ёши 25 дан катта бўлган [77; 1189-95-б]. Улардан учтасида буйрак кўчириб ўтказган беморлар ҳам киритилган [159; 1347-52-б, 19; 149-57-б]. Иккита кузатувда юрак қон-томир касалликлари бўйича жарроҳлик амалиёти ўтказган беморлар бўлишган [98; 1189-95-б] Беморларни РАТ ингибиторларини қабул қилиш давомийлиги 3 ойдан бир йилгача бўлган. Камқонликни ривожланиш хавфи ангиотензин айланттирувчи фермент ингибиторлари буюрилганларда умумий 1.56 ни (ишонч оралиғи (ИО)-95% га тенг бўлганда 1.40-1.73) ташкил этди. Ўтказилган метатаҳлилга салбий таъсир қилувчи омиллар туғатилиб ўрганилганда унинг юзага келиш хавфи 95 фоиз ИО да (1,43-1,73) 1,57 га тенглиги аниқланган.

Ушбу кўрсаткичлар ангиотензин рецепторлари антогонистлари билан муолажалар ўтказилган ва хавф омиллари тугатилиб таҳлил ўтказилган беморларда мос равишда 1.60 ва 1.59 га тенг бўлган.

Буйрак трансплантацияси ўтказилган юрак қон-томир касалликлари мавжуд ва ААФИ қабул қилган беморларда камқонлик ривожланишини бирлашган умумий хавфи 1,45 (ИО-95, 1,18-1,87), АРА қабул қилган ушбу гуруҳда эса бу кўрсаткич 1,44 (ИО-95%, 1,08-1,93)га тенг бўлган [153;879-884-б].

Ўтказилган метатаҳлилда РАТ ингибиторлари қабул қилиш билан камқонлик ўртасида сезиларли боғлиқлик мавжудлиги тасдиқланган. Бунда ААФИ қабул қилганларда камқонлик ривожланишининг умумий хавфи 1.56

мартага, АРА қабул қилганларда эса 1,60 мартага юқорилиги тасдиқланди. А.Ishani ва ҳаммуаллифлар СЮЕ да камқонлик ривожланишида ААФИларни ўрнини ўз текширишларида кўрсатишган. Унга кўра бир йил давомида эналаприл қабул қилган беморларда камқонлик аниқланганлар сони сезиларли ошган. Лекин камқонлик бўлишига қарамасдан уларнинг ҳаёт давомийлиги эналаприлни қабул қилмаганларга нисбатан узокроқ бўлган. Бу ААФИ лари камқонлик чақиритишдан қатъий назар биринчи қатор препаратлари бўлиб қолишини тасдиқлайди [13; 845-56-б].

SOLVD Prevention текширишига кўра эналаприлни бир йил давомида қабул қилгандан сўнг СЮЕ оғирлик даражасидан қатъий назар 56 % беморларда камқонлик ривожланган [57; 391–9-б].

Ушбу гуруҳ дориларини қабул қилган беморларда камқонлик ривожланиши сабабларини тушунтирадиган бир нечта ҳақиқатга яқин маълумотлар мавжуд.

Биринчидан ангиотензин II рецепторлари I типини эритропоезин ёрдамида эритроидлар стимуляциясини кучайтиради. Бинобарин шундай экан РАТ ингибиторлари эритропоезини сўндиради [77; 1189–95-б] ААФИ эналаприл ёки каптоприл қабул қилган соғлом кўнгиллилар қонида эритропоезинни ўртача концентрациясининг сезиларли камайиши кузатилган ва уларни қабул қилиш тўхтатилгандан сўнг кўрсаткичлар эски ҳолига қайтган [65; 611–8-б].

Иккинчидан ААФИ билан ўтказилган муолажалар ўсиш гормони назоратида эритропоезини рағбатлантирувчи жигарда ишлаб чиқариладиган қонда айланиб юрувчи инсулинга ўхшаш ўсиш омили-1 ни камайитириши аниқланган [95; 913–8-б].

Камқонлик ривожланиши билан РАТ ўртасидаги боғлиқлик муолажалардан уч ой ўтгандан кейин аниқланган. А.Л.Кампер ва ҳаммуаллифлар кузатувида кўра эритропоезин ишлаб чиқарилишининг сусайиши ушбу дори гуруҳларини қабул қилишнинг 90 кунидан ишончли камая бошлаган. Шунингдек, юракда жарроҳлик амалиёти ўтказган квинаприл ва эналаприл малеат қабул қилган беморларда амалиётдан кейинги

гемоглобиннинг тикланиш жараёни жуда секинлик билан кечган [157; 1590–6-б, 116; 79–84-б]

Юқорида қайд этилган маълумотлар РАТ ингибиторлари (ААФИ ёки АРА) қайси гуруҳда бўлишидан қатъий назар камқонлик ривожланишида сезиларли рол ўйнашини тасдиқлайди. Лекин шу билан бир қаторда ушбу йўналишдаги кузатувларни давом эттириш, СЮЕ даволашда қайд этилган салбий таъсирларга эга бўлмаган препаратларни аниқлаш ва амалиётда қўллаш тиббиёт учун муҳим амалий аҳамиятга эга бўлиб қолмоқда.

§ 1.3 Сурункали юрак етишмовчлигини 2- тип натрий глюкоза ко транспорторлари билан даволашнинг аҳамияти ва уларнинг антианемик таъсири

Олдинги парагрифларда баён қилинганидек ўтган асрнинг охирларидан бошлаб СЮЕни даволашда ААФИ ёки кейинроқ АРА ва БАБ кенг қўлланилади. Бунга сабаб замонавий тамойилларга кўра турли сабаблар оқибатида СЮЕ шаклланишида нейрорегуляр дисрегуляциялар етакчи ўрин тутади [170; 51–55-б, 176; 1689–98-б]. СЮЕ узоқ муддат кечиши оқибатида РААТ ва САТ компенсатор механизмларини ишга тушиши патологик гиперфаоллик ҳолатини олади [99; 631–39-б].

Бунда қатор салбий клиник ҳолатлар, хусусан аксарият беморларни ўлимига сабаб бўлувчи организмда натрийни ва экстрацеллюлар суюқликни ушлаб қолиниши, оғир эндотелиал дисфункция ривожланиши, чап қоринча гипертрофияси ҳамда унинг фиброзга учрашига РААТ сўнгги таркибий қисми альдостероннинг ортиқча ишлаб чиқарилиши ҳам сабаб бўлади [36; 874–82-б].

Маълумки, юқорида баён қилганимиздек СЮЕ чап қоринчани қон отиш фракцияси паст беморларни даволашда ААФИ ёки АРА, БАБ ва МКРА иборат асосий уч таркибли терапия қатор йиллардан бери монанд стандарт муолажа ҳисобланади. Улардан клиник амалиётда фойдаланиш ўлим ҳолатларини, беморларни шифохонага ётишлари ва унинг давомийлигини сезиларли камайтирди. Лекин шунга қарамасдан ушбу гуруҳ беморларда ҳамон юқори ўлим хавфи сақланиб қолиши, уларни қатор салбий таъсирлари, хусусан,

биринчи икки гуруҳ дориларининг камқонлик ривожланишига олиб келиши даволаш учун янги гуруҳ препаратларини излашни тиббиётнинг кун тартибида долзарб муаммо қилиб қўймоқда.

Ушбу йўналишдаги кузатувларга DAPA-HF кузатувлари янги йўл очиб берди [183; 71-80-б]. Унда СЮЕ қандли диабетсиз кечган ва чап қоринчани қон отиш фракцияси паст беморларда кўп сонли гликемик бўлмаган самарали янги қандни камайтириш хусусиятига эга бўлган глюкоза-натрий симпортер 2 ингибитори (ГНС 2и) дапаглифлозинни самараси юқори бўлди [183; 71-80-б].

Ҳозирги вақтда дапаглифлозиндан ташқари тузилиши ва фармакологик хусусиятлари бўйича бир-биридан бирмунча фарқ қиладиган эмпаглифлозин, канаглифлозин ва бошқа қатор ушбу гуруҳга кирувчи препаратлар яратилган [184; 75-84-б].

Ўтказилган қатор экспериментал тадқиқотларда эмпаглифлозинни гипогликемик [29; 1954-б], диабетик нефропатия ривожланишида ҳал қилувчи аҳамиятга эга бўлган профибротик ва прояллиғланиш омилларини тормозлаш [105; e54442-б], гипотензив, антиальбуминурик [46;317-325-б], антифибротик [2; e58-e59-б, 45; e108994-б] таъсирлари исботланган.

ҚДга чалинган беморларда эмпаглифлозинни нефропатия ривожланишига таъсири ўрганилган мақолаларни таҳлил қилиш препаратни альбуминурияни [168; 2117-2128-б, 154; 323-334-б], КФТ 1,73 м² тана юзасига 60-89 мл/дақиқа бўлган беморларда альбумин/креатенин нисбатига [154; 323-334-б], КФТ камайишига [154; 323-334-б] ижобий таъсир этиши кўрсатилган. Ушбу самарали таъсирларни бемор ёшига ва жинсига боғлиқ эмаслиги аниқланган. Шу билан бир қаторда эмпаглифлозинни нефропротектив таъсир механизми мунозарали бўлиб қолмоқда [168; 2117-2128-б]. Препаратни буйрак ичи гемодинамикасига ижобий таъсири, натрийурезни кўпайтириши, яллиғланиш цитокинлари синтезини сусайтириши нефропротектив таъсир кўрсатади деган фикрлар айтилган [184; 75-84-б].

EMPA-REG OUTCOME рондомириланган тадқиқот натижалари СЮЕ аниқланган натрий глюкоза котранспортори 2 тип ингибиторлари қабул

қилган беморларда юрак ва қон-томир хасталикларидан ўлимни камайтиришдан ташқари касалхонага ётиш эҳтимолини ҳам камайтиришини ҳам кўрсатди [155; S59–S67-б, 168; 2117-2128-б,183; 71-80-б].

DECLARE-TIMI 58 дапаглифлозин билан ўтказилган ва препаратни юрак қон-томир касалликларидан ўлим ҳамда шифохонага ётишларни комбинирланган кўрсаткичлари бирламчи нуқталарига таъсир самараси ўрганилган бошланғич кузатув бўлди [160; 347-357-б]. Ушбу тадқиқотнинг ўзига хос хусусияти кузатувга олинганларнинг 59% фақат юрак қон-томир касалликларининг хавф омиллари мавжуд бўлган холос. Шунга қарамасдан дапаглифлозин буюрилиши юрак қон-томир касалликларига боғлиқ бўлмаган ҳолда комбинирланган бирламчи нуқталар самарасини камайишига олиб келди. Бунда ХН 0,83, ИО 95%, 0,73-0,95 га тенг бўлди [161; 83-9-б].

СЮЕ бирламчи типидан келиб чиқиб дапаглифлозинни таъсирини ўрганишга бағишланган DECLARE-TIMI-58 субтахлилида препаратни СЮЕ чап қоринча қон отиб бериш фракция паст гуруҳда самарадорлиги тасдиқланди. Унга кўра юрак қон-томир касалликларидан ўлим ва шифохонага ётишлар препарат тавсия қилинган касаллик кузатилганларда (ХН 0,62, ИО, 95% 0,45-0,86), шунингдек барча сабаблардан ўлим (ХН 0,59, ИО 95%, 0,40-0,88) камайган. Бу дапаглифлозинни чап қоринча қон отиб бериш фракция паст бўлган ҳолларда юқори самарадорлигини кўрсатади [67; 2528-36-б].

Лекин кузатувнинг иккиламчилиги ва ретроспектив хусусиятга эгаллиги уни барча гуруҳдаги беморларга тадбиқ қилиш имконини бермади, шунингдек қандли диабет мавжуд бўлмаган беморларда дапаглифлозинни таъсири номаълумлигича қолди [183; 71-80-б]. Ўтказилган текшириш натижаларига асосан дапаглифлозинни тавсия этиш йўриқномасига айрим ўзгартиришлар киритилди. Жумладан, уни буюришга КФТ 1,73 м² тана юзасига 1 дақиқада 60 мл дан 45 гача туширилди ва СЮЕ профилактикаси сифатида ҳам тавсия этиш кўрсатилди [54].

2019 йилда дапаглифлозинни самараси ва хавфсизлигини баҳолашга бағишланган биринчи режали плацебо назоратли рандомизирланган клиник DAPA-HF тадқиқоти натижалари эълон қилинди. Ушбу гуруҳга ҚДга мавжуд бўлмаган сурункали юрак етишмовчилигининг қон отиш фракцияси паст бўлган беморлар олинган. Бирламчи сўнгги нуқта сифатида юрак қон-томир касалликларидан ўлим ҳамда бемор аҳволини ёмонлашиши (СЮЕ сабабли зудлик билан шифохонага ётиш ёки тезкор шифокорга мурожаат қилиш) олинди. Иккиламчи ҳал қилувчи нуқта бўлиб кардиомипатияга чалинган беморларни Канзас сўровномаси балларини ўзгариши ҳисобланди. Бирламчи ҳолатдан сўнг 8 ой кейин, шунингдек буйрак фаолияти бузилишини кўрсатувчи комбинациядаги ҳолатлар (КФТ 50% ва ундан ортиқ бузилиши, терминал буйрак касаллиги, диализга ёки буйракни кўчириб ўтказишга мухтожлик) инобатга олинди [93; 1995-2008-б]. 18,2 ой давомида 4744 беморлар кузатувда бўлдилар. Уларнинг ўртача ёши 66 га тенг ва 23% аёллар, ҳамда СЮЕ сабаби 56% ҳолларда юрак ишемик касаллиги бўлиб, чап қоринча қон отиш фракция ўртача 31% тенг эди. Барча беморлар СЮЕ замонавий самараси тасдиқланган муолажаларини қабул қилдилар. DAPA-HF кузатувининг муҳим томони СЮЕ 2 тип ҚД бўлмаган беморларни кузатувга олинганлигидир [93; 1995-2008-б].

Дапаглифлозин қабул қилган беморларнинг ҳаёт сифати таҳлил қилинганда уларни клиник ҳолати назорат гуруҳига нисбатан мос равишда 58,3% ва 50,9% ($P < 0,001$) сезиларли яхшиланганлиги, шунингдек касаллик белгилари ёмонлашмаганлиги аниқланди (мос равишда 25,9% ва 32,9% $P < 0,001$) [93; 1995-2008-б].

DAPA-HF тадқиқотининг муҳим натижаси бирламчи сўнгги нуқталарни ҚД ва у бўлмаган беморларда бир-бири билан деярли мослиги бўлди (ХН 0,75, 95% ИИ 0,63-0,90 ва ХН 0,73, 95% ИИ 0,60-0,88 мос равишда). Бу дапаглифлозиндан фойдаланиш плацебо билан солиштирганда кутилмаган ҳолатларга, жумладан буйрак фаолиятини ёмонлашишига, оғир гипогликемияга ва ампутацияга олиб келмаслигини тасдиқлайди. Шунингдек,

препаратни исталмаган сабабларга кўра бекор қилиш ҳолатлари дапаглифлозинда 4.7% ва плацебода 4,9% ташкил этди [93; 1995-2008-б].

Шубҳасиз, дапаглифлозинни турли кичик гуруҳлардаги беморларда самарасини ўрганиш амалий томондан қизиқиш уйғотади. Ушбу нуқтаи назардан DAPA-HF кузатуви бўйича қатор қуйидаги субтахлиллар ўтказилди:

Углевод алмашинуви ҳолатига боғлиқ ҳолда дапаглифлозин самарадорлигини СЮЕ чап қоринча қон отиш фракцияси паст бўлган беморларда ўрганиш.

Дапаглифлозинни ҚД ҳолати ва HbA1c бирламчи кўрсаткичига нисбатан самарадорлиги DAPA-HF асосида ўтказилган иккиламчи таҳлил материаллари эълон қилинган [107; 1001-б]. Ушбу кичик гуруҳдаги беморларни кузатувга олишда уларнинг анамнезида II тип ҚД борлиги ўрганилган ва ушбу касаллик бўлмаганларда эса икки мартаба HbA1c га скрининг текшируви ўтказилган. Натижада 2139 беморларнинг 45% II тип ҚД аниқланиб, уларни 156 (7,3%) касаллик биринчи марта қайд этилган. Қолган 2605 (55%) ҚД мавжуд бўлмаган беморлардан диабет олди ҳолати 1748 (67%), меъёридаги гликемия эса 839 (32,2%) кузатувдагиларда аниқланган [107; 1001-б]. Субтахлилда дапаглифлозин ва плацебо қабул қилган беморлар HbA1c кўрсаткичларидан келиб чиқиб уч гуруҳга ажратилган.

Биринчи гуруҳ кўрсаткичи $\geq 6,5\%$ қайсики II тип ҚДга, иккинчи гуруҳда кўрсаткич 5,7-6,4% бу DAPA-HF меъёри бўйича диабет олди ҳолатига ва учинчи гуруҳда $<5,7\%$ меъёридаги гликемияга мос келади.

Гуруҳларда ЮЕ даволаш учун таблеткаларни қабул қилиш сони бир хилда бўлганлигини таъкидлаш лозим. Ундан ташқари II тип ҚД мавжуд беморларда гипергликемия назорат қилиниб кўрсаткич 7,4%да ушлаб турилган [107; 1001-б].

Кичик гуруҳлардаги кузатув таҳлили ҚД ҳолатига боғлиқ бўлмаган ҳолда комбинирланган бирламчи нуқталар сони ишончли камайганлиги қайд этилган.

Шуни таъкидлаш лозимки дапаглифлозинни самараси ҚД ва у бўлмаган ҳолларда ҳам бирламчи ва иккиламчи сўнгги нуқталар таркибий қисмларига таъсири бир хил эканлигини кўрсатди [107; 1001-б].

Ундан ташқари ўтказилган субтахлил дапаглифлозинни НbA1c кўрсаткичларидан қатъий назар комбинирланган бирламчи нуқталарга самарали таъсирини аниқланиши бўлди. Олинган натижалар препаратни II тип ҚДда ҳам, диабет олди ҳолатида ҳам ва меъёрий гликемия мавжуд беморларга ҳам бир хил ижобий самара беришини тасдиқлади [107; 1001-б].

Шунингдек, субтахлилда дапаглифлозинни ҚД мавжуд бўлмаган беморларни айрим клиник-лаборатор кўрсаткичларга таъсири ҳам ўрганилган. Препарат қабул қилганларда 4 ойдан кейин тана вазни 0,7 кг, 8 ойдан сўнг 0,8 кг мос равишда камайган. Систолик қон босими мос равишда 1,6 ва 1,8 мм симоб устунига пастга тушган. Лекин ҳар икки ҳолатда ҳам дапаглифлозинни II тип ҚДли кичик гуруҳда қайд этилган кўрсаткичлар билан ўзаро алоқаси аниқланмаган [107; 1001-б].

2016 йилда эълон қилинган 21 тадқиқотнинг меттахлилида II-III юрак-томир етишмовчилигида дапаглифлозинни хавфсизлиги ўрганилган. Унга кўра препарат юрак-томир касалликлари хавфини, шифохонага ётишлар сони ва ўлим кўрсаткичларини камайтирган. Қайд этилган касалликлардан ўлим хавфи юқори ва паст бўлган ҳолларда ҳам бирдек камайган [135; 5-12-б, 144; 1719–1725-б].

2017 йилда АҚШ диабетологлар уюшмаси конгрессида скандинавия давлатларида ўтказилган тадқиқот натижалари баён қилинган [17; 709–717-б]. Унга кўра дапаглифлозин билан ўтказилган муолажалар СЮЕ шифохонага ётишлар сонини 40%, комбинирланган сўнгги нуқталарни 30% ва барча сабаблардан ўлимни 20% га камайтирган [42; 1004–1016-б].

Дапаглифлозин кўлланилиши плацебо-коррекция қилинган кузатувда НbA1c бирламчи даражасидан пасайиши кузатилмаган ва 4 ойдан кейин кўрсаткичлардаги ўзгаришлар 0,003%, 95% ИИ 0,022-0,028 тенг бўлган. Препаратни углевод алмашинувига минимал таъсир кўрсатишини диабет олди

ҳолатлари ва меъёридаги гликемия мавжуд беморларда диабетик кетоацидоз, гипогликемияни жуда кам ҳолларда кузатилишини (8 беморда – 0,17%) тасдиқлайди.

Дапаглифлозин қабул қилган беморларнинг II тип ҚД мавжуд бўлганларида гематокритни ишончли кўпайиши аниқланган. Бунда ҚД йўқ плацебо назоратли гуруҳда 2,3% ва ҚД мавжуд бўлганларда 2,8% ($P < 0,001$) ҳолларда қайд этилган. Бу ҳолатни препаратни нефропротектив таъсири натижасида эритропоэтин синтези кучайиши билан боғлаш мумкин.

Дапаглифлозин қабул қилган беморларда сезиларли салбий ҳолатлар қайд этилмаган. Хусусан, II тип ҚД мавжуд беморларнинг плацебо қабул қилганларининг 11,0%, дапаглифлозин билан муолажалар олганларнинг 9,8%, ҚД мавжуд бўлмаганларда эса бу кўрсаткичлар мос равишда 10,8% ва 11,1% ҳолларда даволаш тўхтатилган [107; 1001-б].

Юқорида қайд этилганларга асосланиб дапаглифлозинни сурункали юрак етишмовчилигининг қон отиш фракцияси паст бўлган фенотипида гликозириланган гемоглобин даражасига боғлиқ бўлмаган ҳолда беморлар учун ижобий самара берувчи ҳамда хавфсиз препарат дейишга асос бўлган [183; 71-80-б].

Дапаглифлозинни сурункали юрак етишмовчилиги чап қоринчани қон отиш фракцияси паст бўлган беморларда бирламчи ўтказилаётган муолажаларга боғлиқ бўлмаган ҳолдаги самараси.

Маълумки, СЮЕ чап қоринчани қон отиш фракцияси паст беморларни дорилар билан даволашни замонавий усуллари, хусусан эналаприл билан ўтказилган CONSENSUS текширишлари асосида қабул қилинганлигига 30 йилдан кўпроқ вақт ўтди. Сўнгги 10 йилликда ушбу гуруҳ самараси исботланган дориларга (ААФИ ёки АРА, БАБ ва МКРА) ивабрадин (SHIFT кузатуви) ва сакабутрил/валсартан қўшилди. 2014 йилда сакабутрил/валсартан билан ўтказилган PARADIGM-HF рондомирланган клиник текширишлар чап қоринчани қон отиш фракция паст беморларни даволашда янги босқич очди.

Биринчи марта ушбу янги синф вакили беморлар аҳволини яхшиланишига олиб келди [91; 993-1004-б].

Дапаглифлозин самарасини беморлар олаётган стандарт давога боғлиқ эмаслигини ўрганиш мақсадида DAPA-HF иккиламчи таҳлили улар олаётган препаратдан келиб чиқиб ўтказилган.

Кузатувдаги 90% ортиқ беморлар ААФИ ва БАБ қабул қилаётганлиги ва оладиган препарат дозасига қараб баҳоланганлар (мақсадли дозанинг 50%дан кўп ёки ундан кам). Бошқа гуруҳ дорилар ва тиббий ашёлар фойдаланганлиги ёки фойдаланмаганлигига қараб гуруҳларга ажратилган. Кузатувдаги ААФИ қабул қилган 3952 (94%) беморлардан 38% мақсадли дозанинг 50% кўпроғини, БАБ қабул қилган 4558 (96%) беморлардан 52% мақсадли дозани 50% кўпини қабул қилишган. Барча беморларни 71% МКРА, 19% дигоксин қабул қилганлар, уларнинг 26% дефибриллятор имплантацияси ва 7% ресинхронизатор ўрнатилган. Аксарият беморлар самараси исботланган дорилардан (96%) иккитаси комбинациясини, 65% барча учта комбинацияни (3091) қабул қилганлар [32; 1093-б].

Комплекс стандарт муолажалар таркибида дапаглифлозин буюрилган ёки уни алоҳида қабул қилган ҳолларда ҳам самарадорлиги исботланган. Бунга беморларда буйраклар дисфункцияси оқибатида кузатиладиги ўзгаришлар аниқланмаганлиги асос бўлган. Аммо сийдик хайдовчи дорилар, спиринолактон ёки эпленерон препаратларини, 50 фоиздан юқори дозаларда буюрилган ҳолларда буйрак етишмовчилиги белгаилари аниқланган [32; 1093-б]. Шу билан бир қаторда DAPA-HF кузатувида олинган беморларни 41% КФТ 1 дақиқада 1,73 м² тана сатҳига 60 мл дан паст бўлганлиги ва аксарият кузатувдагилар маълум ренонегатив дориларни қабул қилганликларини инобатга олсак дапаглифлозинни умумий популяциядаги ҳамда ҚД мавжуд ва у йўқ бўлган беморлар буйракларига таъсирини бетараф деб баҳолаш мумкин.

Сурункали юрак етишмовчилигининг стандарт давоси билан бирга дигоксин, ивабрадин, сийдик хайдовчи дорилар тавсия этилган ёки юракда имплантация ускуналари ўрнатилган беморларнинг барчасида

дапаглифлозиннинг самарадорлиги мазкур иккиламчи таҳлилда ўз исботини топган. Олинган натижалар глюкоза натрий котранспортори 2 тип ингибитори нафақат беморлар қонидаги қанд миқдорини пасайтиради, шунингдек, юрак чап қоринчаси қон отиш фракцияси пасайган типдаги СЮЕ мавжуд беморларда стандарт муолажалар самарасини тўлдиради.

Чап қоринчанинг қон отиб бериш фракцияси паст бўлган СЮЕ аниқланган турли ёшдаги беморларда дапаглифлозинни самарадорлиги қатор тадқиқотларда ҳам исботланган.

Жаҳондаги барча мамлакатларда улар орасида Республикамиз аҳолисининг яшаш давомийлиги узайиши натижасида катта ёшдаги инсонлар сони тобора ортиб бориши ҳам сурункали юрак етишмовчилиги аниқланаётган беморлар сонини кўпайишига олиб келмоқда [195; 87-91-б]. Ушбу тоифадаги беморларни даволашда ёшларини, полипрагмазияни назарда тутиш лозим. Шуларни инобатга олиб DAPA-HF субтаҳлилида дапаглифлозинни ёшга боғлиқ ҳолда самараси ва хавфсизлигини ўрганилган [83; 100-111-б].

Жаҳоннинг 20 мамлакатидан 4744 рандомизирланган ёши 22-94 гача бўлган беморлар олинган. Уларнинг ўртача ёши $66,3 \pm 10,9$ йилга тенг бўлган. Ўртача ёши 55 дан кам бўлганлар 13,4% ташкил этиб ўртача ёшлари 49 га, 55-64 ёшдагилар 26,2% бўлиб ўртача 60 ёш, 65-74 ёшдагилар 36,2% бўлиб ўртача 69 ёш ва 24,2% кузатувдагилар 75 ёшдан катта бўлиб ўртача 79 ёшда бўлганлар. Ёши улуғ беморлар ёшларга нисбатан β -АБ, МКРА, диуретиклар ва дигоксинни камроқ қабул қилганлар [83; 100-111-б]. Бирламчи комбинирланган хавф нуқталари 55-64 ва 65-74 ёшдагиларда бир хил бўлган, 75 ёшдан катта ва 55 ёшдан кичикларда эса юқорилиги аниқланган. Бунини ёшга боғлиқ бирламчи хавф билан изоҳлаш мумкин. Дапаглифлозин учун плацебога нисбатан барча ёшдагиларда нисбий бирламчи хавф нуқтаси бир хил ва юқори самара 75 ва ундан катта ёшдагиларда намоён бўлган. Шу билан бир қаторда айнан шу ёшдаги беморларда препаратни буйракка исталмаган

салбий таъсири камроқ учраган. Бинобарин дапаглифлозинни ижобий ва салбий томонлари ёши улуғ кишиларда ҳам ва ёшларда ҳам деярли бир хил.

Демак дапаглифлозиндан фойдаланиш ёши улуғ кишиларда ҳам, ёшларларда ҳам комбинирланган бирламчи хавф бирдек камайишига олиб келган ва у кўпроқ ёши улуғларда намоён бўлган. Бундан ташқари препаратни барча ёшдагиларда, шу жумладан қарияларда ҳам хавфсизлиги тасдиқланган. СЮЕ чап қоринча қон отиш фракцияси меъёрида бўлган беморларда дапаглифлозинни ҳаёт сифатига таъсири.

Маълумки, СЮЕ белгилари бевосита беморлар ҳаёт сифати ва жисмоний фаоллигига салбий таъсир кўрсатади [100; 1463-76-б]. Шу сабабли муолажаларни ушбу кўрсаткичларга таъсирини ўрганиш муҳим тиббий-ижтимоий ва прогностик аҳамиятга эга [78; 1161-б, 92; 665-75-б].

ДАРА-HF текширувида кардиомиопатияли беморлар учун касаллик – специфик Канзас сўровномаси ёрдамида муолажалардан 4 ва 8 ой ўтгач касаллик белгилари, жисмоний фаоллик ва умумий балл ҳисобланган. Бунда кўрсаткич «0» баллдан 100 гача бўлиб унинг юқори бўлиши бемор аҳволи яхшиланганлигидан далолат беради. Кўрсаткичларни 5 баллга пастга тушиши ёки юқори бўлиши мос равишда бемор аҳволи ёмонлашгани ёки яхшиланганлигини кўрсатади ва клиник аҳамиятли ҳисобланади [71; 90-9-б].

Дапаглифлозинни касаллик белгилари ва ҳаёт сифатига таъсири 4443 (93,7%) беморларда ўрганилиб бирламчи баллари бўйича мос равишда учта кичик гуруҳларга ажратилган. Биринчи гуруҳни 1487 баллари 65,6, иккинчи гуруҳни 1564 баллари 65,7-87,5 ва учинчи гуруҳни 1392 баллари 87,5 юқори бўлган беморлар ташкил қилдилар. Ёши кичик беморлар, касаллик ФС юқори бўлган аёллар, II тип ҚД ташхиси қўйилганлар, анамнезида фибрилляция аниқланганларда бирламчи сўровномада паст баллар аниқланган ҳамда у бевосита ўлим хавфи сони ва касалликни ёмонлашиши билан боғлиқ бўлган [71; 90-9-б].

Дапаглифлозин балл кўрсаткичларига боғлиқ бўлмаган ҳолда ҳар учала гуруҳда комбинирланган бирламчи нуқталарни мос равишда НХ 0,70, 95% ИИ

0,57-0,86; НХ 0,77, 95% ИИ 0,61-0,98; НХ 0,62, 95%, ИИ 0,46-0,83 пасайишига олиб келган.

Бирламчи ва иккиламчи сўнгги нуқталарни алоҳида таркибий қисмлари, шу жумладан ўлим кўрсаткичи бўйича ҳам юқоридаги натижаларга эришилган [71; 90-9-б].

Дапаглифлозин қабул қилган гуруҳларда 4 ойдан кейин баллар мос равишда ўртача 1,9, 1,8 ва 1,7 кўпайган ($P < 0,0001$) ва 8 ойдан кейин эса кўрсаткичлар 2,8, 2,5 ва 2,3 га тенг бўлган.

Олинган натижалар барча ҳолатларда дапаглифлозинни ижобий таъсир этганлигини тасдиқлайди.

Профессор Ю.Мейер фикрига кўра ГНС 2и глюкозана ренал экскрециясидан ташқари, бошқа клиник самараларга, жумладан периферик тўқималарда глюкоза емирилишини ҳам кўпайтиради. Қонда глюкозани камайиши периферик тўқималарни инсулинга сезгирлигини оширади [94; 509–514-б]. Унинг фикрига кўра ГНС2и ижобий самараси унинг диуретик, метаболик ва гемодинамик таъсири билан боғлиқ [178]. Ушбу келтирилганлардан ташқари препарат энергетик ва митохондрал биогенезни бошқариш таъсирига эга деган назариялар мавжуд [151; 395–398-б].

НГКТ-2 селектив ингибитори вакили дапаглифлозиннинг юракга ижобий таъсири семизликни артериал қон бон босимини, сийдик билан оқсиллар ажралишини камайитириши, томирлар девори қайта моделланишини сусайтириши, капиллар қон оқимини яхшиланиши, яллиғланиш олди цитокинларини секрециясини камайиши билан намоён бўлади. Ундан ташқари препарат томирлар ички деворидаги эндотелий қаватини мустаҳкамлаб макрофаглар ўтириб қолишини ҳам сусайтиради. Қайд этилган жараёнлар натижасида яллиғланиш ва оксидланиш стресс ҳолати пасайиб фиброз жараёнларининг нафақат юракда балки буйрак ва жигарда ҳам барқарорлашишига олиб келади [108; 751–759-б].

Глюкоза натрий котранспортори 2 тип ингибиторлари вакилларининг буйракларга ижобий таъсири бевосита буйрак ичидаги капиллярларга ижобий

таъсири билан боғлиқ. Ушбу таъсир натижасида уларда гипертрофия ва яллиғланиш ҳолатлари сусаяди буйрак коптокчаларидаги гиперфилтрация ҳамда гипертензия камаяди, бу эса ушбу аъзо фаолиятига ижобий таъсир кўрсатади [134; 96–103-б].

СЮЕни даволашда эришилган ижобий натижаларга қарамасдан ушбу оғир касалликдан ўлим ва иқтисодий зарар ҳамон ўта юқорилигича қолмоқда. Унинг сабабларидан бири ушбу касалликни даволашда қўлланиладиган қатор самараси исботланган дориларнинг салбий (ААФИ ва АРА –камқонлик, гиперкалиемия, гиперкреатинемия ва бошқалар; БАБ- периферик томирлар спазми блокадалар ва бошқалар; МКРА-гиперкалиемия, гиперкреатинемия ва бошқалар) таъсирларидир.

Қатор сўнги йилларда олинган маълумотларда СЮЕ нинг чап қоринча қон отиш фракцияси оралиқ ва пасайган беморларда юқорида келтирганимиздек ГНКТ 2и гуруҳ препаратларнинг ушбу оғир асорат камқонлик билан кечганда ҳам ижобий таъсири кўрсатилган [33; 312-320-б]. Ушбу таъсир уларнинг эндоген эритропоэтиннинг кўрсаткичларини ошириши билан боғланган [84; 704-707-б].

Юқорида баён этилганлардан келиб чиқиб хулоса қилганда, глюкоза натрий котранспартори 2 тип ингибиторларини сурункали юрак етишмовчилиги негизида камқонлик кузатилганда қондаги эритропоэтинни назорат қилиб, ушбу дори гуруҳларини унинг синтезини оширувчи ва буйракларни ҳимояловчи самарасини ўрганиш долзарб илмий ҳамда тиббий аҳамиятга эга.

II БОБ. ТАДҚИҚОТ МАТЕРИАЛЛАРИ ВА УСУЛЛАРИ

§2.1. Тадқиқотга жалб этилган беморларнинг клиник тавсифи

Режалаштирилган илмий иш Тошкент тиббиёт академияси кўп тармоқли клиникаси филиалининг кардиология ва кардиореабилитация бўлимларида 2021-2022 йилларда даволанган ва амбулатор кузатувда бўлган беморларда амалга оширилди. Барча беморларда сурункали юрак етишмовчилиги юрак ишемик касаллиги ва артериал гипертензия негизда ривожланган эди. Тадқиқотимизни белгаланган мақсад ва вазифалардан келиб чиқиб қуйидагича амалга оширдик.

Унга сурункали юрак етишмовчилигининг II ва III функционал синфи ташхиси қўйилган камқонлик аниқланган 120 та беморлар жалб қилинди. Улар ўз навбатида икки гуруҳга бўлинди. Биринчи яни асосий гуруҳга СЮЕнинг комплекс стандарт давоси таркибида глюкоза-натрий котранспортори 2 тип ингибитори (глифлозинлар) вакили дапаглифлозин олган 80 нафар бемор киритилди. Беморларнинг 41.5% (33) эркаклар ва 58.5% (47) аёллар ташкил этдилар. Уларнинг ўртача ёши $65,1 \pm 1,2$ га тенг бўлди. Биринчи гуруҳ сурункали юрак етишмовчилигининг функционал синфлари инобатга олинган ҳолда иккита кичик гуруҳларга ажратилди. Уларнинг биринчи кичик гуруҳини 24 (60%) эркак ва 16 (40%) аёлдан иборат 2 функционал синф мавжуд 40 нафар бемор ташкил қилиб, ўртача ёши $65,2 \pm 1,4$ ёш бўлди. Сурункали юрак етишмовчилиги 3 функционал синфи мавжуд 40 та бемор иккинчи кичик гуруҳга киритилди. Уларни 47,5% (19) эркак ва 52.5% (21) аёллар ташкил қилди ва ўртача ёши $65,1 \pm 1,6$ га тенг бўлди.

Назорат яъни иккинчи гуруҳга сурункали юрак етишмовчилиги II ва III функционал синфи мавжуд бўлган 40 та бемор жалб қилинди. Улардан аёллар ва эркаклар сони бир хил 20 (50%) нафардан бўлди, ўртача ёши эса $66,3 \pm 2,0$ ни ташкил этди.

Асосий гуруҳ каби назорат гуруҳи ҳам таркибида 20 тадан СЮЕ II ва III функционал синфи бўлган иккита кичик гуруҳга тақсимланди. Гуруҳдаги

беморларнинг ўртача ёши мос равишда $68,4 \pm 2,1$ ва $64,4 \pm 1,2$ ни ташкил этиб, аёл ҳамда эркаклар нисбати 50% га тенг бўлди.

Тадқиқотга жалб этилган беморларнинг клиник тавсифи 2.1 - жадвалда келтирилган.

2.1-жадвал

Тадқиқотга жалб этилган камқонлик ривожланган мавжуд беморларнинг клиник таснифи

Кўрсаткичлар	Биринчи гуруҳ n=80		Иккинчи гуруҳ n=40	
	II ФС	III ФС	II ФС	III ФС
Ўртача ёш, йил	65,2±1,4	65,1±1,6	68,4±2,1	64,4±1,2
Эркаклар	24 (60%)	19 (47,5%)	10 (50 %)	10 (50 %)
Аёллар	16 (40%)	21 (52,5%)	10 (50 %)	10 (50 %)
Миокард инфарктдан сўнг ривожланган кардиосклероз	26 (65%)	21 (52,5%)	11 (55%)	17 (85%)
Коронарография ва стентлаш амалиёти ўтказилганлар	11 (27.5%)	9 (22,5%)	6 (11,3%)	8 (40%)
2 тип қандли диабет	4 (10%)	6 (15%)	4 (7,5%)	10 (50%)
Ортиқча тана вазни ва семизлик	8 (20%)	11 (27.5%)	16 (30.1%)	16 (30.1%)

Кузатувдаги беморларда сурункали юрак етишмовчилиги 2021 йилда Европа кардиологлар жамияти томонидан қабул қилинган “Ўткир ва сурункали юрак етишмовчилигини ташхислаш ва даволаш бўйича тавсиялар” ҳамда Нью-Йорк кардиологлар жамияти (New – York Heart Association, 1964) мезонларига кўра аниқланди.

Кузатувдагиларда камқонликнинг ташхислаш меъзони сифатида гемоглобин миқдори эркаклар ва аёллар учун мос равишда 130,0 г/л ҳамда 120,0 г/л дан пастлиги ҳисобга олинди. Гематологик кўрсаткичлардан қуйидагилар аниқланди: гемоглобин, эритроцитлар сони, ферритин, эритропоэтин, зардобдаги темир. Функционал текширувлардан электрокардиография ва эхокардиография текширувлари ўтказилди.

Тадқиқотга жалб қилинган гуруҳлар ва ўтказилган муолажалар 2.1-чизмада келтирилган.



2.1-расм. Ўтказилган тадқиқот усуллари

Кузатувга олиш меъзонлари. ЮИК ҳамда ГК негизида ривожланган СЮЕ ва камқонлик мавжуд беморлар.

Тадқиқотдан истисно қилишга асос бўлган мезонлар. Ўткир миокард инфаркти ва ностабил стенокардия, артериал гипотония, оғир аритмиялар, II-III даражали атриовентрикуляр блокадалар, туғма ва ортирилган юрак нуқсонлари, бош миёда қон айланишини ўткир бузилиши, аутоиммун ҳамда бириктирувчи тўқиманинг диффуз касалликлари, ўткир ва сурункали яллиғланиш касалликларини авж олиш даври, коптокчалар филтрацияси бир дақиқада 45 мл ва ундан кам бўлган беморлар, жигар етишмовчилиги билан кечувчи жигар касалликлари, бронхиал астма ҳамда ўпканинг сурункали обструктив касаллигини авж олиш даври, оғир даражадаги нафас етишмовчилиги, онкологик касалликлар, рухий хасталиклар, алкоголизм ва мегалобласт, гемолитик, апластик камқонликлар мавжуд бўлган беморлар.

Кузатувдаги беморларда лаборатор–асбобий ва функционал текширувлар беморлар шифохонага ётқизилгандан сўнг 1 - 3 кунларда ва кейинги текширув даволашнинг 1 оyi ва 6 ой проспектив кузатувдан сўнг ўтказилди.

§2.2. Умумий лаборатор – асбобий текшириш усуллари

Дастлаб барча беморларни шикоят, анамнези, объектив кўриқда клиник ҳолати, ҳаёт сифати ва жисмоний юкламаларга чидамлилиги баҳоланиб, умумий пешоб тахлили, қоннинг умумклиник, биокимёвий ва қон ивиш тизими тахлиллари, қоннинг липид спектри, иммунофермент тахлил усулида сийдикда коллаген IV, қон зардобидаги ферритин, эритропоэтинни миқдорий кўрсаткичлари ўрганилди.

Беморларнинг барчасида ЭКГ, кўрсатмаларга кўра бир-кеча кундузли ЭКГ холтер мониторинг, ЭхоКГ текширувлари ўтказилди ва уларнинг клиник ҳолатини баҳолаш шкаласи ҳамда ҳаёт сифатини аниқлаш бўйича Канзас сўровномасидан фойдаланилди.

Кузатувдаги беморларга СЮЕ нинг комплекс стандарт давоси тавсия қилинди. Ҳар бир беморга ангиотензин айлантурувчи фермент ингибиторлари, ангиотензин рецепторларни антагонистлари, бета блокаторлар, минералокортикоид рецепторлари антагонисти индивидуал равишда буюрилди. Асосий гуруҳга назорат гуруҳидан фарқли равишда глифлозинлар вакили дапаглифлозин тавсия қилинди. Анемияга қарши темир препаратлари махсус формула ёрдамида ҳисобланди ва вена ичига темир (III) гидроксид сахароза комплекси юборилди.

Ўтказилган қатор тадқиқотларда камқонлик ривожланган сурункали юрак етишмовчилигида темир препаратларини қўллаш, нафақат камқонликга балки асосий касаллик кечишига ижобий таъсир этиши аниқланган [8; 2436-48-б, 149;1374–1383-б, 41; 1267–1276-б]

Беморларнинг ҳаёт сифати кўрсаткичлари даво муолажаларидан олдин ва кейин динмикада Канзас сўровномаси ёрдамида ҳисобланди. Барча

лаборатор ва инструментал таҳлиллар текширувнинг биринчи ва олтинчи ойида амалга оширилди.

Беморларда қуйидаги мезонлар аниқланилганда касаллик ижобий кечган деб ҳисобланилди: 6 ой проспектив кузатувдаги СЮЕнинг стандарт давосини қабул қилган беморларда касаллик клиник белгиларини авж олиши кузатилмаган ёки илгари мавжуд бўлган шикоятлари камайганлиги, касалликнинг NYHA бўйича ФС ўзгармаган/камайганлиги, гемодинамик кўрсаткичларини турғунлиги, лаборатор-асбобий текшириш натижаларида салбий ўзгаришлар йўқ ёки ижобий ўзгарганлиги, шифохонага ётиш сони ошмаган ёки унга ётиш мухтожлиги бўлмаган ҳолатлар.

Касалликни ноҳуш кечишида: кузатув давомида буюрилган стандарт даво қабул қилинишига қарамасдан беморларнинг клиник ҳолати оғирлашуви, касалликнинг NYHA бўйича ФС ошганлиги, шифохонага қайта ётиш сони кўпайганлиги, лаборатор–асбобий текширувларда патологик оғишлар кучайганлиги, кузатув давомида турли фатал ва нофатал асоратлар ривожланган ҳолатлар аниқланди.

Тадқиқотда олинган натижаларга статистик ишлов берилиб, гуруҳлардаги ўзаро ҳамжиҳатлик ва боғлиқлик ҳамда фарқ аниқланиб, хулосавий маълумот ва амалий тавсия ишлаб чиқилди (2.2-чизма).

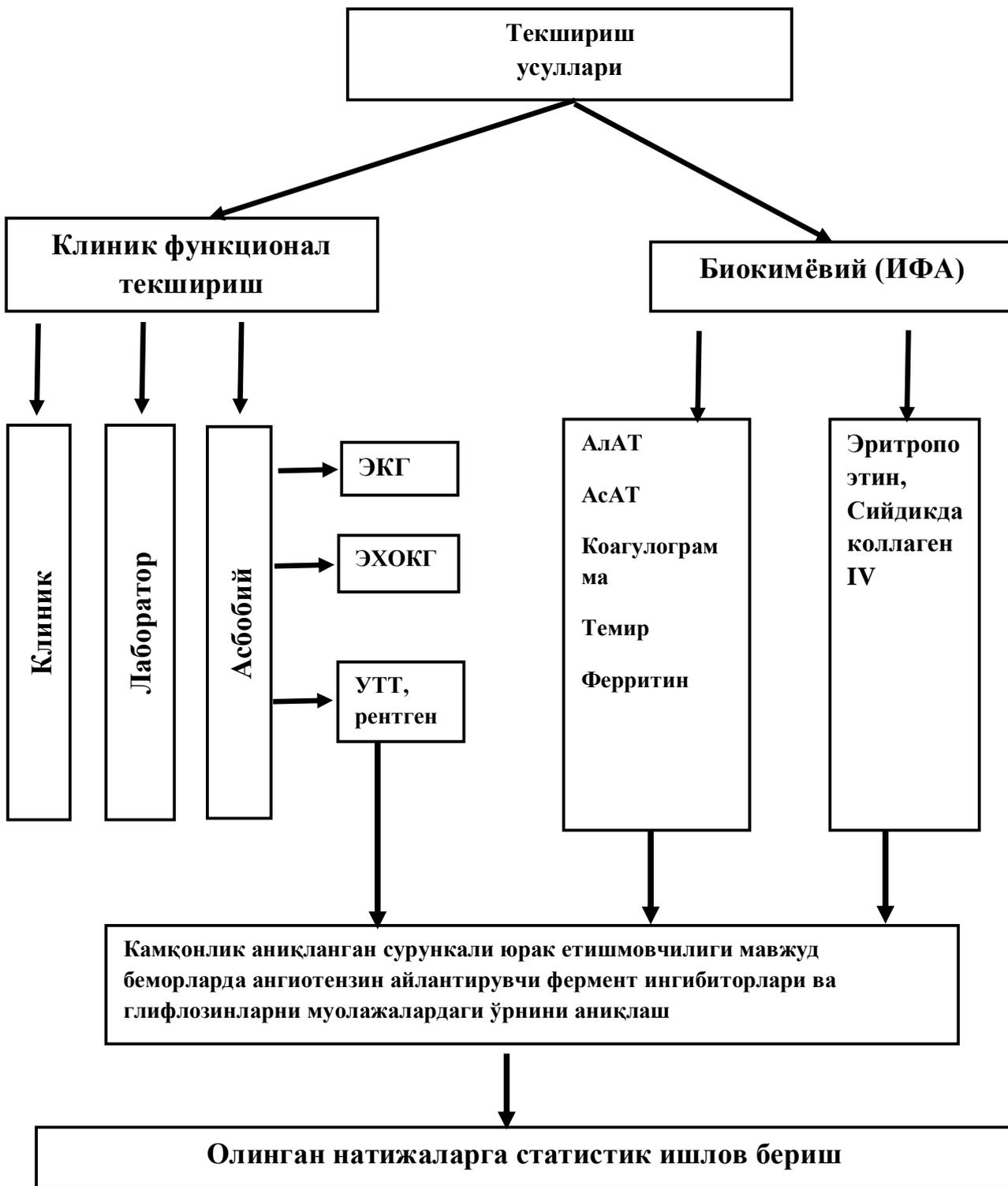
Сурункали юрак етишмовчилигини оғирлик даражаси Нью-Йорк кардиологлари уюшмаси (NYHA) таснифига биноан баҳоланди.

СЮЕ I ФС - чап қоринчани белгиларсиз дисфункцияси: юрак касалликлари билан оғриган беморларда жисмоний ҳаракатлар чегараланмаган.

СЮЕ II ФС - енгил юрак етишмовчилиги: юрак касалликлари билан оғриган беморларда жисмоний ҳаракат бироз чегараланган.

СЮЕ III ФС - ўрта оғирлик даражадаги юрак етишмовчилиги: юрак касаллиги билан оғриган беморларда жисмоний ҳаракат сезиларли чегараланган.

СЮЕ IV ФС - оғир даражадаги юрак етишмовчилиги: юрак касаллиги билан оғриган беморларда енгил ҳаракат ҳам нохушлик чақиради.



2.2 – расм. Ўтказилган текширишларнинг умумий тавсифи

§2.3. Беморларни ҳаёт сифатини баҳолаш. Канзас сўровномаси.

Сўнги йилларда турли патологик жараёнлар мавжуд беморлар ҳаёт сифатини баҳолашда қатор сўровномалардан фойдаланилади. Жумладан сурункали юрак етишмовчилиги ташхиси қўйилган беморлар ҳаёт сифатини баҳолашда аксарият ҳолларда Миннесот сўровномасидан фойдаланилган. Лекин АҚШ да кўпроқ ўз қамрови бўйича Миннесот сўровномасидан фарқ қиладиган Канзас сўровномасидан фойдаланилади. Шунинг эътиборга олиб биз ҳам тадқиқотга жалб қилинган беморларда муолажалардан олдин ва кейин уларнинг ҳаёт сифатини ўрганишда сўнги сўровномани қўлладик. У бир неча қисмлардан иборат бўлиб қуйидаги 2.2-жадвалда келтирилган.

2.2-жадвал.

Канзас сўровномаси (I-XV)

I. Сўнги 2-ҳафта давомида сурункали юрак етишмовчилиги Сизнинг қуйидаги фаолиятларингизни бажаришингизни қанчалик чегаралайди?

Фаолият тури	Жуда чегаралайди	Кучли чегаралайди	Ўрта даражада чегаралайди	Бироз чегаралайди	Умуман чегараламайди	Кўрсатилганлардан бошқа сабабларга чегаралайди
Мустақил кийина оламан						
Мустақил душ ва ванна қабул қиламан						
100-300 метр текис йўлда сайр қила оламан						
Уй ишларини бажара оламан ва дўконга						

чикиб кела оламан						
Зинапояни биринчи ярмига тўхтамасдан кўтарила оламан						
Тез юриш ёки чопиш (масалан афтобусга кечикаётганда)						

II. Икки ҳафта илгаригига нисбатан Сиздаги сурункали юрак етишмовчилиги белгилари (ҳансираш, чарчаш ёки шишлар) ўзгардими?

Жуда ёмонлашди	Бирмунча ёмонлашди	Ўзгармади	Бирмунча яхшиланди	Жуда яхшиланди	Сўнги 2 ҳафта давомида белгилар кузатилмади

III. Сўнги 2 ҳафта давомида эрталаб тўшакдан тургандан сўнг, товон соҳасида, оёқ кафтада ёки оёқларингизда неча марта шиш кузатилди.

Ҳар куни эрталаб	Ҳафтада 3 марта	Ҳафтада 1-2 марта	Ҳафтада 1 марта	2 ҳафта давомида шиш кузатилмади

IV. Сўнги 2 ҳафта давомида товон соҳасида, оёқ кафтада ёки оёқларингизда қайси даражада шиш кузатилади?

Жуда кучли	Кўпроқ безовда қилди	Ўртача безовда қилди	Бироз безовда қилди	Умуман безовда қилмалди	Шишлар кузатилмади

V. Сўнги 2 ҳафта давомида Сиз бажаришни истаган ишни амалга оширишингизда чарчоқ неча марта чегаралади?

Доимо	Кунда бир неча марта	Кунда камида 1 марта	Ҳафтада 3 ва ундан кўп марта	Ҳафтада 1-2 марта	Ҳафтада 1 мартадан кам	Сўнги 2 ҳафта давомида
-------	----------------------	----------------------	------------------------------	-------------------	------------------------	------------------------

						белгилар кузатилмади
--	--	--	--	--	--	-------------------------

VI. Сўнги 2 ҳафта давомида Сизни чарчоқ қандай даражада безовда қилди?

Жуда кучли	Кўпроқ безовда қилди	Ўртача безовда қилди	Бироз безовда қилди	Умуман безовда қилмади	Чарчоқ кузатилмади

VII. Сўнги 2 ҳафта давомида Сиз бажаришни истаган ишни амалга оширишда ҳансираш ўртача неча марта чегаралади?

Доимо	Кунда бир неча марта	Кунда камида 1 марта	Ҳафтада 3 ва ундан кўп марта	Ҳафтада 1-2 марта	Ҳафтада 1 мартадан кам	Сўнги 2 ҳафта давомида белгилар кузатилмади

VIII. Сўнги 2 ҳафта давомида Сизни ҳансираш қанчалик безовда қилди ?

Жуда кучли	Кўпроқ безовда қилди	Ўртача безовта қилди	Бироз безовта қилди	Умуман безовта қилмади	Ҳансираш кузатилмади

IX. Сўнги 2 ҳафта давомида Сизни хансираш сабабли неча марта ўтириб ёки бошингизни 3 та ёстикга қўйиб ухлашга мажбур бўлдингиз?

Хар куни тунда	Ҳафтада 3 марта лекин хар куни эмас	Ҳафтада 1-2 марта	Ҳафтада 1 марта	2 ҳафта давомида кузатилмади.

X. Сурункали юрак етишмовчилиги белгилари турли сабабларга кура ёмонлашиши мумкин. Бундай холларда Сиз нима килиш кераклиги ёки кимга кунѓирок килиш лозимлигини биласизми?

Билмайман	Унчалик билмайман	Озроқ биламан	Биламан	Тўлиқ биламан

XI. Сиз узингиздаги мавжуд сурункали юрак етишмовчилиги огирлашмаслиги учун нималар килиш лозимлигини (масалан: тана вазнини мунтазам назорат килиш, кам тузли таом истемол килиш ва бошқалар) кайси даражада яхши биласиз?

Умуман билмайман	Яхши билмайман	Озгина биламан	Биламан	Жуда яхши биламан

XII. Сўнги 2 хафтада сурункали юрак етишмовчилиги Сизни хаётдан рохатланадиган ишингизни қанчалик чегаралади.

Жуда чегаралайди	Кучли чегаралайди	Ўрта даражада чегаралайди	Бироз чегаралайди	Умуман чегараламайди

XIII. Агарда умрингизни қолган қисмини сурункали юрак етишмовчилигининг hozirги даражасида ўтказиш керак бўлса Сиз ундан қониқасизми.

Умуман қониқмайман	Кўпроқ қониқмайман	Бирмунча қониқаман	Умуман қониқаман	Тўлиқ қониқаман

XIV. Охирги 2 хафтада Сиз сурункали юрак етишмовчилиги оқибатида неча марта умидсизликни бошидан ўтказдингиз ёки хасрат ва ғамликка тушдингиз.

Доимо шундай ҳолатда бўламан	Кўп ҳолатда шундай бўламан	Баъзан шундай ҳолатда бўламан	Жуда кам холларда шундай ҳолатда бўламан	Ҳеч қачон шундай ҳолатда бўлмайман

XV. Сурункали юрак етишмовчилиги Сизнинг кундалик ҳаёт фаолиятингизга қанчалик кучли таъсир кўрсатади. Марҳамат қилиб жавоб беринг. Сўнги 2 ҳафта давомида сурункали юрак етишмовчилиги қуйидаги фаолиятларингизни қанчалик чегаралади. Ҳар бир бандга биттадан (х) белгисини қўйиб жавоб беринг:

Фаолият тури	Жуда чегаралайди	Кучли чегаралайди	Ўрта даражада чегаралайди	Бироз чегаралайди	Умуман чегарал амайди	Кўрсатилганл ардан бошқа сабабларга чегаралайди
Хобби, дам олиш ва кўнгили очишда						
Ишда ва уй юмушларида						
Уйдан ташқари жойларда меҳмонда бўлишда						
Севимли кишингиз билан ўзаро муносабатда бўлишда						

Канзас сўровномасини бемор ўзи мустақил равишда тўлдиради.

Ўрганилаётган саволнинг оғир енгиллигига қараб жавобларга мос равишда баллар (1 дан 5-6 балгача) қўйилади [50; 1245-55-6]

Электрокардиография (ЭКГ). Барча беморларга даволашдан олдин ва ҳамда ҳар бир ташрифида 12 уланишли Zoncare (Xitoy) электрокардиограф аппаратида ЭКГ рўйхатга олинди.

Кўкрак қафаси рентгенографияси. Беморларда кўкрак қафаси рентгенографияси ТТА кўп тармоқли клиникаси рентгенология бўлимида рақамли рентген аппаратида ўтказилди.

Эхокардиография. Эхокардиография текшируви трансторакал услубида PHILIPS Affiniti 70 ускунасида (Германия), секторли S 5-1 Мгц ли датчикда ёрдамида бажарилди. Текширишда юракнинг тузилиши яққол кўринишини таъминлаш учун текширилувчини турли ҳолатида, М ва В режимида доплерография Америка эхокардиография уюшмаси (ASE) тавсиясига кўра амалга оширилди [75; 233-270-б]. Текшириш жараёнида қуйидаги кўрсаткичлар аниқланди: чап қоринчанинг (ЧҚ) сўнгги систолик ва сўнгги диастолик ҳажми (ССХ ва СДХ), сўнгги систолик ва сўнгги диастолик ўлчови (ССУ ва СДУ), ЧҚ орқа девор (ЧҚОДҚ) ва қоринчалараро тўсик қалинликлари (ҚАТҚ), чап бўлмача (ЧБ) ўлчови, ЧҚ қон отиш фракцияси (ЧҚ ҚОФ), зарб ҳажми (ЗХ) - ССХ ва СДХ орасидаги фарқ ҳамда Devereux R.V. формуласидан фойдаланиб ЧҚ миокарди вазни (ЧҚМВ) ҳисобланди:

$$\text{ЧҚМВ} = 1,04 [(\text{СДУ} + \text{ЧҚОДҚ} + \text{ҚАТҚ})^3 - \text{СДУ}^3] \times 0,8 + 0,6.$$

Чап қоринча миокарди вазни индекси (ЧҚМВИ) – ЧҚМВ нинг тана сатҳига нисбати асосида ҳисобланди:

$$\text{ЧҚМВИ} = \text{ЧҚМВ} / \text{Стана}, \text{ м}^2.$$

Бунда ЧҚМВИ - чап қоринча миокарди вазни индекси, ЧҚМВ - чап қоринча миокарди вазни, S - тана сатҳи юзаси м².

Чап қоринча қон отиш фракцияси қуйидаги формула асосида ҳисобланди:

$$\text{ЧҚОФ} = ((\text{КДО} - \text{КСО}) / \text{КДО}) \times 100\%$$

Юракни қон отиш фракцияси, дақиқали зарб ҳажми ҳамда юрак камераларининг ўлчами, ҳажми, беморнинг бўйи, тана вазни, жинсига боғлиқ ҳолда алоҳида фарқ билан ўзгариб туради. Шу сабабли марказий гемодинамикани баҳолашда ушбу кўрсаткичларнинг индекси, яъни уларни тана юзасига нисбати қўлланилади.

Тана юзаси қуйидаги формула асосида ҳисобланди: $S \text{ тана} = M^{0,425} * P^{0,725} * 0,007184(\text{см}^2)$

S – тана сатҳи юзаси, (м^2). M - тана массаси, (кг). P - бўй узунлиги, (см). ЧҚМВИ кўрсаткичи эркаларда $\geq 134 \text{ г/м}^2$ ва аёлларда $\geq 110 \text{ г/м}^2$ бўлганда унинг гипертрофияси мавжуд деб баҳоланди. Чап қоринча миокардининг ремоделлашувини унинг девори нисбий қалинлигига кўра аниқланди.

ЧҚ диастолик дисфункцияси доплер эхокардиография текшируви ёрдамида ўпка веналари орқали трансмитрал диастолик оқим (ТМДО) кўрсаткичларини аниқлаш орқали ташхисланди. ТМДО ни баҳолашда ЧҚ ни эрта (Е пик) ва сўнгги диастолик тўлиши (А пик), уларнинг муносабати (Е/А) аниқланди [75; 233-270-б].

Лаборатор таҳлиллар. Қон умумий таҳлили. “Mindray ВА-88” (Швейцария) гематологик анализатори ёрдамида текширилди. Унда гемоглобин миқдори, эритроцит, лейкоцит, тромбоцит, гемотакрит кўрсаткичлари аниқланди. Қоннинг лейкоцитлар формуласи унинг суртмасини Романовский-Гимза усулида бўялган ҳолда, “BAUSCH-LOMB” (Россия) микроскопида текширилди. Эритроцитларнинг чўкиш тезлиги Панченко аппаратида 100 мм ли найчада қонни 5% ли натрий цитрат эритмаси билан аралаштирилган ҳолатда аниқланди.

Қоннинг биокимёвий кўрсаткичлари -қон зардобидаги аланинамин - трансфераза (АлАТ), аспартатаминтрансфераза (АсАТ), билирубин, глюкоза, мочевино, креатинин, умумий оксил, калий, натрий, қоннинг липид спектри таҳлили “Human” (Германия) фирмаси реактивларидан фойдаланилган ҳолда “Mindry ВА-88” биокимёвий анализаторида бажарилди.

Шунингдек, беморларда коптокчалар филтрацияси тезлиги EPI (СКD-EPI creatinine equation) формуласида ҳисобланди.

Сийдикда IV тип коллаген даражаси қуйидагича аниқланди. Эрталабки сийдикнинг ўрта порцияси стерил контейнерда асептик йиғилди. Намуна центрифугаланганидан сўнг қаттиқ микроқисмлари олиб ташланди. Уни ўша

заҳоти текшириш керак ёки алиқвотланиб $\leq -20^{\circ}\text{C}$ да сақланди. Текширув ўтказилишидан олдин намуналар хона ҳароратига келтирилди (қайта музлатиш ва эритишдан сақланиш керак). Стандартни суюлтириш учун 1.0 мл буферга эритиб 10 дақиқа хона ҳароратида сақланди ва эҳтиётлик билан аралаштирилди. Сток-эритма концентрацияси 500 нг/мл. 0.5 мл дан стандарт суюлтирувчи сақлаган ва концентрацияси қанчалиги пастда кўрсатилган 7 та пробиркалар тайёрланди. Аралаштиргич учларини кейинги қўшишдан олдин яхшилаб аралаштирилди. Қуйидаги 7 пунктда стандарт суюлтириб тайёрланди: 500 нг/мл, 250 нг/мл, 125 нг/мл, 62.5 нг/мл, 31.2 нг/мл, 15.6 нг/мл, 7.8 нг/мл охириги эпиндорф пробиркадаги стандарт 0 нг/мл концентрацияда бўлиши керак.

Ўлчанадиган кўрсаткичлар диапазони 7.8-500 нг/мл. ишлатиладиган стандартлар 500 нг/мл, 250 нг/мл, 125 нг/мл, 62.5 нг/мл, 31.2 нг/мл, 15.6 нг/мл, 7.8 нг/мл концентрациядаги калибрли эгриликка киритилди.

Иммунофермент таҳлиллар Тошкент тиббиёт академияси кўп тармоқли клиникаси марказий лабораториясида амалга оширилди.

§2.4. Рақам кўрсаткичларини статистик таҳлили

Илмий ишда олинган натижаларга SPSS 25.0 (SPSS Inc., Chicago, IL) компьютер дастури ёрдамида статистик ишлов берилди. Жадвалларда келтирилган барча кўрсаткичларнинг ўртача арифметик кўрсаткичи ва стандарт хатоликлари ($M \pm m$) ҳисобланилди. Гуруҳлар ўртасида таққослашлар Крускал-Уоллиснинг U- меъзон ёрдамида доимий ўзгарувчилар ва тоифали ўзгарувчанлар учун Хи квадрат ёки Фишер тести қўлланилди. Корреляцион таҳлил Пирсон коэффициентидан ва унинг аҳамияти ишончлилик жадвалларидан фойдаланиб аниқланди. Шунингдек, ушбу текширувда касалликни популяцияда тарқалганлик кўрсаткичлари (PPV – салбий деб таснифланган ижобий натижалар ҳамда NPV-ижобий деб таснифланган салбий натижалар) фоизларда ифодаланади.

III-БОБ. ЎТКАЗИЛГАН ШАХСИЙ ТЕКШИРИШ НАТИЖАЛАРИ. КАМҚОНЛИК БИЛАН КЕЧГАН СУРУНКАЛИ ЮРАК ЕТИШМОВЧИЛИГИДА ЛАБОРАТОР ВА ЮРАК ИЧИ РЕМОДЕЛЛАНИШИ КЎРСАТКИЧЛАРИ, БУЙРАК ФУНКЦИОНАЛ ҲОЛАТИНИНГ МУОЛАЖАЛАРДАН ОЛДИНГИ ҲАМДА КЕЙИНГИ СОЛИШТИРМА ТАҲЛИЛИ.

Маълумки, СЮЕ мавжуд беморларнинг аксарияти клиник тавсияларда батафсил келтирилган муолажаларни қабул қиладилар [88; 3599-3726-б]. Ушбу дори гуруҳларининг СЮЕ кечишига ва беморлардаги мавжуд камқонликга таъсири муҳим аҳамиятга эга. Жаҳонда айрим кузатувларда сакубитрил/валсартан камқонлик билан кечувчи СБК билан асоратланган СЮЕ ижобий таъсири тўғрисида маълумотлар мавжуд. Аммо муаллифлар олинган натижаларни кенг қамровли тадқиқотларда тасдиқлаш лозимлигини қайд этадилар [118; 93-97-б].

Ундан ташқари, натрий глюкоза котранспортори 2 тип ингибиторлари гуруҳидаги препаратларни гемокрит кўрсаткичлари ва камқонлик даражасига самарали таъсири тўғрисида қатор тадқиқотлар мавжуд [33; 312-320-б]. Муаллифлар препаратларнинг буйрақларда эритропоэтин синтезини ошириши натижасида ушбу ижобий таъсир кузатилади даб таъкидлайдилар [84;704-707-б].

Натрий глюкоза котранспортори 2 тип ингибиторлари тизимли яллиғланишга қарши таъсири организмда гепсидин синтезини камайтириш орқали юзага келади [47; 1210-б]. Ўтказилган қатор тадқиқотларда (DAPA-HF, EMPEROR Reduced) дапаглифлозин ёки эмпаглифлозинни сурункали юрак етишмовчилиги негизида ривожланган камқонлик мавжуд беморларда қўллаш уни қабул қилмаганларга нисбатан ижобий натижалар олинганлиги келтирилган. Жумладан, эмпаглифлозин қабул қилганларда анемия юзага келиш хавфи 51% (95% ИО 0,41–0,59) $P < 0,001$) га тенг бўлган [31; 617-628-б, 40; 708-715-б].

§3.1. Сурункали юрак етишмовчилиги мавжуд камқонлик билан кечган асосий ва назорат гуруҳидаги беморларда гематологик кўрсаткичларнинг муолажалардан олдинги ҳамда бир ойдан кейинги солиштирма таҳлили.

адқиқотимиздаги асосий гуруҳига стационар муолажалар давомида таркибида натрий глюкоза ко-транспорттери 2-тип ингибитори вакили-дапаглифлозин бўлган сурункали юрак етишмовчилигининг комплекс стандарт давоси буюрилди. Уларга қўшимча равишда камқонликни бартараф этиш учун темир препарати (Ferric (III) hydroxide sacharose complex) тавсия қилинди. Темир етишмовчилигини бартараф этиш учун буюрилган дори препаратлари, темир (III) гидроксид сахароза комплекси препарати давоси учун қабул қилинган махсус тенглама (умумий темир танқислиги = тана вазни оғирлиги, кг х (150 - бемор гемоглобини кўрсатгичи Нб, г/л) Ч 0,24 + 500 мг) орқали аниқланди. Иккинчи, яъни назорат гуруҳига СЮЕ стандарт давоси ҳамда асосий гуруҳдаги каби антианемик даво буюрилди. Беморларда барча кўрсаткичлар муолажалардан кейин биринчи ҳамда динамикада кузатувнинг олтинчи ойида текширилди. Қуйидаги 3.1-жадвалда СЮЕ II ФС мавжуд беморларда муолажадан олдин ва бир ойдан кейин олинган гематологик ўзгаришлар динамикаси келтирилган.

Гемоглобин кўрсаткичлари асосий гуруҳ беморларда даводан олдин ҳамда бир ойдан кейин мос равишда $108,8 \pm 1,4$ ва $124,5 \pm 2,4$ г/л га тенг бўлиб 14.5% ошиб, фарқлар юқори ишончли бўлди ($P < 0,001$). Такқослаш гуруҳида унинг миқдори муолажадан олдин $106,4 \pm 1,2$ ва кейин $120,8 \pm 1,6$ г/л ни ташкил этиб 13,4 % юқорилади ($P < 0,001$). Қон зардобидаги эритроцитлар сони асосий ҳамда назорат гуруҳида муолажалардан олдин мос равишда $3,7 \pm 0,05 \cdot 10^{12}$ л ва $3,6 \pm 0,03 \cdot 10^{12}$ л ни, муолажалардан кейин эса мос равишда $4,1 \pm 0,03 \cdot 10^{12}$ л ҳамда $3,9 \pm 0,02 \cdot 10^{12}$ л га ошиб юқори ишончли ўзгаришлар аниқланди ($P < 0,001$). Эритроцитлар чўкиш тезлиги (ЭЧТ) асосий гуруҳда $14,4 \pm 0,7$ мм/соатдан $10,8 \pm 0,9$ мм/соатга, назорат гуруҳида $14,6 \pm 1,0$ мм/соатдан $10,4 \pm 0,8$ мм/соатга камайиб, юқори ишончли фарқ кузатилди. Лейкоцитлар сони асосий

гуруҳда 7.0 ± 0.2 дан $6,6 \pm 0,4 \cdot 10^9$ л га ва назорат гуруҳида $7,2 \pm 0,5$ дан $6,7 \pm 0,3 \cdot 10^9$ л га камайди.

3.1-жадвал

Сурункали юрак етишмовчилиги II функционал синфи камқонлик билан кечган беморларнинг даволашдан олдин ва даволашнинг бир ойдан кейинги гематологик ўзгаришлари динамикаси.

№	Кўрсаткичлар	Асосий гуруҳ, n=40		Назорат гуруҳ, n=20	
		Муолжагача	Муолажадан сўнг	Муолжагача	Муолажадан сўнг
1	Гемоглобин, г/л	108,8±1,4	124,5±2,4***	106,4±1,2	120,8±1,6***
2	Эритроцитлар, 10^{12} л	3,7±0,05	4,1±0,03***	3,6±0,03	3,9±0,02***
3	Эритроцитлар чўкиш тезлиги, мм/соат	14,4±0,7	10,8±0,9***	14,6±1,0	10,4±0,8***
4	Лейкоцитлар, 10^9 л	7.0±0.2	6,6±0,4	7,2±0,5	6,7±0,3
5	Тромбоцитлар, 10^9 л	220.1±1.2	226,4±2,8*	223,5±3,2	228,6±3,1
6	Гематокрит, %	36.8±0.9	40.3±1.1*	36.4±0.5	39.7±1.2*
7	Фибриноген, г/л	3.6±0.2	3.4±0.3	3.8±0.4	3.5±0.5
8	Қондаги Fe, мкмоль/л	11.6±0,8	24.2±1.9***	9.5±0.6	20.1±1.2***
9	Қон зардобдаги ферритин, мкг/л	130.7±5.9	247.5±6.8***	129.6±4.5	238.2±5.9***
10	Қон зардобдаги эритропоэтин, mIU/ml	9,4±1.3	14.6±1.6*	9.6±1.4	13.4±2.2*

Изоҳ * - муолажадан олдинги ва кейинги кўрсаткичлар фарқи ишончилиги (*-P <0.05, ** - P <0.01, *** - P<0.001).

Иккала гуруҳда ҳам сезиларли ўзгаришлар кузатилган бўлса ҳам фарқлар ишончли бўлмади ($p > 0.05$). Тромбоцитлар сони асосий гуруҳда муолажадан олдин $220.1 \pm 1.2 \cdot 10^9$ л ва кейин $226,4 \pm 2,8 \cdot 10^9$ л ни ташкил этиб, ишончли фарқ аниқланди ($P < 0,05$). Назорат гуруҳида уларнинг сони эса муолажалардан олдин ҳамда кейин мос равишда $223,5 \pm 3,2 \cdot 10^9$ л ва $228,6 \pm 3,1 \cdot 10^9$ л га тенг бўлди, лекин кўрсаткичлар солиштирма ўрганилганда ишончли фарқ кузатилмади ($p > 0.05$).

Муолажадан олдин асосий гуруҳдаги СЮЕ темир танқислик камқонлиги мавжуд беморларда қоннинг гематокрит кўрсаткичи 36.8 ± 0.9 %ни, назорат

гуруҳида $36.4 \pm 0.5\%$ ни ташкил этди. Муолажадан кейин гуруҳлар ўртасида ушбу кўрсаткич мос равишда 40.3 ± 1.1 ва $39.7 \pm 1.2\%$ га тенг бўлди. Олинган натижалар ўзаро солиштирма ўрганилганда иккала гуруҳда ҳам ишончли фарқ қайд этилди ($P < 0,05$).

Ўтказилган солиштирма ўрганиш асосий ва назорат гуруҳидаги беморларда қоннинг умумий таҳлилида комплекс муолажалардан кейин ижобий ўзгаришлар кузатилган бўлса ҳам улар бир биридан ишончли фарқ қилмадилар.

Қон зардобидаги темир миқдори асосий гуруҳда муолажадан кейин $11.6 \pm 0,8$ мкмоль/л дан 24.2 ± 1.9 мкмоль/л га 2,2 маротаба ошди ва юқори ишончли фарқ ($P < 0,001$) аниқланди. Назорат гуруҳида унинг миқдори 10.4 ± 0.6 мкмоль/л дан 20.1 ± 1.2 мкмоль/л га (2.0 маротаба) юқори ишончли ($P < 0,001$) ошди. Ўтказилган антианемик даво муолажаларидан сўнг қон зардобидаги ферритин миқдори асосий гуруҳда 130.7 ± 5.9 дан 247.5 ± 6.8 га 1,9 маротаба, назорат гуруҳида 129.6 ± 4.5 дан 238.2 ± 5.9 мкг/л га 1,7 маротаба кўтарилди ҳамда иккала гуруҳда ҳам юқори ишончли ($P < 0,001$) фарқ қайд этилди. Ҳар иккала гуруҳларда ҳам кўрсаткичлар ишончли ошган бўлса ҳам дапаглифозин+ темир III сахароза комплекси қабул қилган асосий гуруҳда ижобий ўзгаришга мойиллик юқори эканлиги қайд этилди. Бу глюкоза натрий котранспортори 2 тип ингибиторларининг темир алмашинувига сезиларли таъсир этишини тасдиқлайди.

Маълумки, камқонлик мавжуд беморлар организмида гипоксик жараёнларга жавобан эритропоэтин ишлаб чиқарилиши кучаяди. Шу муносабат билан ҳар иккала гуруҳ беморларда муолажалардан олдин ва кейин қон зардобидаги эритропоэтин миқдори қиёсий ўрганилди. Асосий гуруҳда унинг миқдори даводан олдин $9,4 \pm 1.3$ mIU/ml ни, даводан кейин 14.6 ± 1.6 mIU/ml ни ташкил этиб 1.6 маротаба кўпайди улар ўртасида ишончли ($p < 0,05$) фарқ аниқланди. Назорат гуруҳида мос равишда 9.6 ± 1.4 ва 13.4 ± 2.2 mIU/mlга тенг бўлиб 1,4 маротаба ошган бўлса ҳам ишончли фарқ ($p > 0,05$) кузатилмади. Асосий гуруҳда олинган натижалар натрий котранспортори 2 тип

ингибиторларининг эритропозтин синтезига ижобий таъсир этишини тасдиқлайди.

СЮЕ III ФС камқонлик мавжуд беморларда муолажадан олдин ва бир ойдан кейин олинган гематологик ўзгаришлар динамикаси 3.2-жадвалда келтирилган.

3.2-жадвал

Сурункали юрак етишмовчилиги III функционал синфи камқонлик билан кечган беморларнинг даволашдан олдин ва даволашнинг бир ойдан кейинги гематологик ўзгаришлари динамикаси.

№	Кўрсаткичлар	Асосий гуруҳ, n=40		Назорат гуруҳ, n=20	
		Муолжагача	Муолажадан сўнг	Муолжагача	Муолажадан сўнг
1	Гемоглобин, г/л	102,4±2,1	120,8±1,8***	102,4±2,4	118,2±1,8***
2	Эритроцитлар, 10 ¹² /л	3,6±0,04	4,0±0,02***	3,6±0,06	3,8±0,03**
3	Эритроцитлар чўкиш тезлиги, мм/соат	16,6±1,1	12,4±0,9**	18,6±1,2	13,8±1,0**
4	Лейкоцитлар, 10 ⁹ /л	7,2±0,5	6,7±0,3	7,4±0,6	6,7±0,4
5	Тромбоцитлар, 10 ⁹ /л	224,6±3,2	232,6±3,1	222,5±3,3	228,6±2,8
6	Гематокрит, %	35.8±0.5	39.3±0.6***	34.5±0.6	37.6±0.5***
7	Фибриноген, г/л	4.1±0.4	3.6±0.5	4.0±0.4	3.6±0.5
8	Зардобдаги темир, мкмоль/л	9.4±0.5	18.1±1.6***	9.5±0.6	15.8±1.3 ***
9	Ферритин, мкг/л	119.6±4.3	168.4±6.5***	117.6±4.3	169.4±5.7***
10	Эритропозтин, mIU/ml	7.8±1.5	14.4±1.7**	8.4±1.7	13.7±1.4*

Изоҳ * - муолажадан олдинги ва кейинги кўрсаткичлар фарқи ишончилиги (*-P <0.05, ** - P <0.01, *** - P<0.001).

СЮЕ III ФС мавжуд асосий гуруҳ беморларда гемоглобин кўрсаткичлари муолажадан олдин 102,4±2,1 г/л ва кейин 120,8±1,8 г/л ни

ташкил этиб, 1,2 маротаба ошди ҳамда улар орасида юқори ишончли $P < 0,001$ фарқ аниқланди. Назорат гуруҳидаги беморларда ҳам даводан кейин унинг миқдори юқори ишончли ошди ($102,4 \pm 2,4$ ва $118,2 \pm 1,8$ г/л га, 1,15 га яхшиланди, $P < 0,001$). Олиб борилган антианемик даво негизида эритроцитлар сони асосий гуруҳда муолажадан кейин $3,6 \pm 0,04 \cdot 10^{12}$ л дан $4,0 \pm 0,02 \cdot 10^{12}$ л га 11 %га юқори ишончли ($P < 0,001$) ва назорат гуруҳида $3,6 \pm 0,06 \cdot 10^{12}$ л дан $3,8 \pm 0,03 \cdot 10^{12}$ л га 6% га ишончли ($P < 0,01$) кўтарилди. ЭЧТ асосий ҳамда назорат гуруҳида даводан кейин мос равишда $16,6 \pm 1,1$ дан $12,4 \pm 0,9$ мм/соат га ва $18,6 \pm 1,2$ дан $13,8 \pm 1,0$ мм/соат га секинлади ҳамда иккала гуруҳда ҳам 1,3 маротаба камайиб ишончли ($P < 0,01$) фарқ қайд этилди. Асосий ва назорат гуруҳидаги ўзгаришлар бир биридан ишончли фарқ қилмади. Лейкоцитлар сони асосий гуруҳда даводан олдин $7,2 \pm 0,5 \cdot 10^9$ л га ва кейин $6,7 \pm 0,3 \cdot 10^9$ л га, назорат гуруҳида $7,4 \pm 0,6 \cdot 10^9$ л дан $6,7 \pm 0,4 \cdot 10^9$ л сезиларли камайди, лекин ишончли фарқ аниқланмади. Тромбоцитлар сони асосий гуруҳда $224,6 \pm 3,2 \cdot 10^9$ л дан $232,6 \pm 3,1 \cdot 10^9$ л га, назорат гуруҳида $222,5 \pm 3,3 \cdot 10^9$ л дан $228,6 \pm 2,8 \cdot 10^9$ л га сезиларли юқорилаган бўлса ҳам гуруҳларда ишончли ($P > 0,05$) фарқлар аниқланмади. Гематокрит кўрсаткичи таркибида дапаглифозин бўлган стандарт даво қабул қилган гуруҳда муолажадан олдин $35,8 \pm 0,5\%$ ва кейин 1,1 маротаба ошиб $39,3 \pm 0,6\%$ ни, таркибида дапаглифозин бўлмаган стандарт даво қабул қилган гуруҳда даводан олдин ҳамда кейин мос равишда $34,5 \pm 0,6\%$ ва $37,6 \pm 0,5\%$ ни ташкил қилди. Иккала гуруҳда ҳам даводан кейинги кўрсаткичлар ўзаро солиштирма ўрганилганда юқори ишончли ($P < 0,001$) фарқлар қайд этилди. Қон зардобидида фибриноген миқдори асосий гуруҳда $4,1 \pm 0,4$ г/л дан $3,6 \pm 0,5$ г/л га, назорат гуруҳида $4,0 \pm 0,4$ г/л дан $3,6 \pm 0,5$ г/л га камайди ($P > 0,05$).

Ўтказилган комплекс даво муолажаларидан сўнг қон зардобидидаги темир миқдори асосий гуруҳда $9,4 \pm 0,5$ мкмоль/л дан $17,4 \pm 1,7$ мкмоль/л га, 2 маротаба, назорат гуруҳида $9,5 \pm 0,6$ мкмоль/л дан $15,8 \pm 1,3$ мкмоль/л га, 1,7 баробар ошди ва кўрсаткичлар ўзаро солиштирма ўрганилганда юқори ишончли фарқ қайд этилди ($P < 0,001$). Ферритин кўрсаткичлари муолажадан

олдин гуруҳлар ўртасида мос равишда 119.6 ± 4.3 мкг/л ва 117.6 ± 4.3 мкг/л ни ташкил этди. Муолажалардан сўнг динамикада унинг миқдори асосий ҳамда назорат гуруҳида ҳам 1,4 мартаба ошиб, юқори ишончли фарқ аниқланди ($P < 0,001$).

СЮЕ III ФС мавжуд камқонлик ривожланган асосий гуруҳ беморларда эритропоэтин даводан олдин 7.8 ± 1.5 mIU/ml ва кейин 14.4 ± 1.7 mIU/ml ни ташкил этиб ишончли ($P < 0,01$) фарқ кузатилди. Назорат гуруҳида 8.4 ± 1.7 mIU/ml дан 13.7 ± 1.4 mIU/ml га 1,7 мартаба кўтарилди ва ишончли фарқ қайд этилди ($P < 0,05$). Ушбу олинган натижалар дапаглифлозин (форсига) препаратининг эритропоэтин синтезига самарали таъсири билан боғлиқ.

Муолажаларнинг биринчи ойдан кейин ҳар иккала гуруҳда ҳам кузатилган ишончли ижобий ўзгаришлар вена ичига юборилган темир препаратининг таъсири билан боғлиқ. Лекин назорат гуруҳига нисбатан асосий гуруҳда қатор кўрсаткичларининг юқори ишончли даражада ўзгаришларини глюкоза натрий котранспортори 2 тип ингибиторлари, хусусан унинг гуруҳига мансуб дапаглифлозин (форсига)нинг беморлар организмидаги темир алмашинуви ва эритропоэтин синтезига рағбатлантирувчи таъсирини тасдиқлайди.

§3.2. Камқонлик аниқланган сурункали юрак етишмовчилиги мавжуд беморларда эхокардиография кўрсаткичларининг муолажалардан олдинги ва кейинги солиштирма таҳлили.

Тадқиқотга жалб қилинган асосий гуруҳ ва назорат гуруҳининг СЮЕ II-III ФС камқонлик мавжуд беморларида ўтказилган даво муолажаларидан кейин юрак ичи гемодинамикасидаги ўзгаришлар таҳлил қилинди. Қуйидаги 3.3-жадвалда СЮЕ II ФС камқонлик билан кечган беморларда турли таркибли стандарт даво муолажаларидан сўнг юрак функционал ҳолати солиштирма ўрганилган.

Олинган натижаларга кўра асосий ва назорат гуруҳидаги беморларда чап қоринча сўнги диастолик ўлчами сезиларли равишда камайган бўлса ҳам,

ўзгаришлар ишончли бўлмади (мос равишда $55,2 \pm 1,2$ мм дан $52,6 \pm 1,4$ ммга ва $56,2 \pm 1,3$ мм дан $53,5 \pm 1,2$ ммга, $P > 0,05$).

3.3-жадвал

Камқонлик аниқланган сурункали юрак етишмовчилигининг II ФС мавжуд беморларда муолажадан олдинги ва бир ойдан кейинги эхокардиография кўрсаткичлари.

№	Кўрсаткичлар	Асосий гуруҳ		Назорат гуруҳ	
		Муолжага ча	Муолажадан сўнг	Муолжага ча	Муолажадан сўнг
1	Чап қоринча сўнги диастолик ўлчами, мм	$55,2 \pm 1,2$	$52,6 \pm 1,4$	$56,2 \pm 1,3$	$53,5 \pm 1,2$
2	Чап қоринча сўнги диастолик ҳажми, мл	$162,4 \pm 3,4$	$152,3 \pm 3,1^*$	$166,7 \pm 5,0$	$151,4 \pm 4,2^*$
3	Чап қоринча сўнги систолик ўлчами, мм	$40,8 \pm 0,9$	$37,2 \pm 0,8$	$42,4 \pm 1,5$	$38,8 \pm 1,3$
4	Чап қоринча сўнги систолик ҳажми, мл	$82,6 \pm 1,6$	$73,2 \pm 1,7^{**}$	$87,2 \pm 2,3$	$77,4 \pm 2,9^*$
5	Чап қоринча қон отиш фракцияси, %	$49,2 \pm 1,3$	$54,3 \pm 1,7^*$	$48,8 \pm 1,5$	$53,2 \pm 1,4$

Изоҳ * - муолажадан олдинги ва кейинги кўрсаткичлар фарқи ишончилиги (*- $P < 0,05$, ** - $P < 0,01$, *** - $P < 0,001$).

Асосий гуруҳ беморларда чап қоринча сўнги диастолик ҳажми муолажалардан олдин $162,4 \pm 3,4$ мл ва кейин $152,3 \pm 3,1$ мл га тенг бўлди ҳамда ишончли фарқ аниқланди ($P < 0,05$). Чап қоринча сўнги диастолик ҳажми кўрсаткичлари назорат гуруҳида даврдан олдин $166,7 \pm 5,0$ мл ва кейин $151,4 \pm 4,2$ мл га тенг бўлди. Улар ўзаро солиштирилганда ишончли фарқ кузатилди ($P < 0,05$).

Чап қоринча сўнги систолик ўлчами асосий гуруҳ беморларда муолажалардан олдин ҳамда кейин мос равишда $40,8 \pm 0,9$ мм ва $37,2 \pm 0,8$ мм га, назорат гуруҳида эса $42,4 \pm 1,5$ мм ҳамда $38,8 \pm 1,3$ мм га тенг бўлди. Олинган ушбу натижалар иккала гуруҳда ҳам муолажалардан сўнг ишончли ўзгаришлар қайд этилмаганлигини кўрсатди ($P > 0,05$).

Чап қоринча сўнги систолик ҳажми асосий гуруҳ беморларда муолажалардан олдин ва кейин мос равишда 82.6 ± 1.6 мл ва 73.2 ± 1.7 мл га тенг бўлиб 1.13 маротаба камайди ($P < 0,01$). Таққослаш гуруҳида чап қоринча сўнги систолик ҳажми даводан олдин $87,2 \pm 2,3$ мл ва кейин $77,4 \pm 2,9$ мл ни ташкил этиб, 1,1 маротаба ишончли камайди ($P < 0,05$).

Асосий гуруҳда чап қоринча қон отиш фракцияси даводан олдин ва бир ойдан кейин 49.2 ± 1.3 % дан 54.3 ± 1.7 % га, ўртача 4,1 % ошди ҳамда улар ўзаро солиштирилганда ишончли фарқ аниқланди ($P < 0,05$). Таққослаш гуруҳида эса даводан олдин $48.8 \pm 1,5$ % ва бир ойдан кейин $53,2 \pm 1,4$ % га тенг бўлиб ўртача 2,4 % ошди, лекин фарқлар ишончли бўлмади ($P > 0,05$).

Қуйидаги 3.4- жадвалда асосий гуруҳ ва назорат гуруҳининг III функционал синфи мавжуд беморларда олиб борилган муолажалардан кейинги эхокардиография кўрсаткичлари келтирилган.

3.4-жадвал.

Камқонлик аниқланган сурункали юрак етишмовчилигининг III ФС мавжуд беморларда муолажадан олдинги ва бир ойдан кейинги эхокардиография кўрсаткичлари.

№	Кўрсаткичлар	Асосий гуруҳ		Назорат гуруҳ	
		Муолжага ча	Муолажадан сўнг	Муолжагача	Муолажадан сўнг
1	Чап қоринча сўнги диастолик ўлчами, мм	61.2 ± 1.5	$56.8 \pm 1.4^*$	61.4 ± 1.2	$57.2 \pm 1.2^*$
2	Чап қоринча сўнги диастолик ҳажми, мл	193.4 ± 5.3	$179.3 \pm 3.7^*$	191.4 ± 4.9	$177,8 \pm 4.3^*$
3	Чап қоринча сўнги систолик ўлчами, мм	46.5 ± 1.7	44.2 ± 1.3	47.2 ± 1.5	44.9 ± 1.6
4	Чап қоринча сўнги систолик ҳажми, мл	107.6 ± 2.6	$89.4 \pm 2.3^{***}$	108.4 ± 3.3	$94.6 \pm 4.3^*$
5	Чап қоринча қон отиш фракцияси, %	43.6 ± 1.0	$47.7 \pm 1.7^*$	43.1 ± 1.4	46.5 ± 1.6

Изоҳ * - муолажадан олдинги ва кейинги кўрсаткичлар фарқи ишончилиги ($*-P < 0.05$, $** - P < 0.01$, $*** - P < 0.001$).

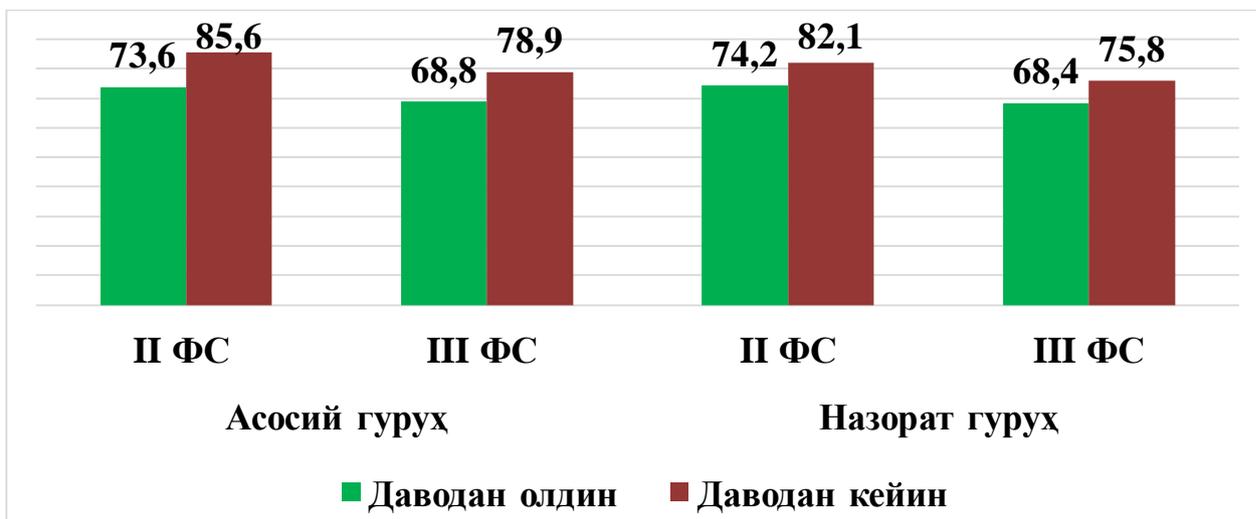
Юқорида келтирилганидек, асосий гуруҳнинг СЮЕ III ФС камқонлик мавжуд беморларида чап қоринча сўнги диастолик ўлчами муолажалардан сўнг 61.2 ± 1.5 ммдан 56.8 ± 1.4 ммга камайди ва ишончли фарқ қайд этилди

($P < 0,05$). Назорат гуруҳида ҳам ишончли ўзгаришлар кузатилди (61.4 ± 1.2 мм дан 57.2 ± 1.2 мм га камайди, $P < 0,05$). Чап қоринча сўнги диастолик ҳажми асосий гуруҳда муолажалардан олдин ҳамда кейин мос равишда 193.4 ± 5.3 мл ва 179.3 ± 3.7 мл ни ташкил этиб, ишончли фарқ аниқланди ($P < 0,05$). Назорат гуруҳида 191.4 ± 4.9 мл дан $177,8 \pm 4.3$ мл га камайди ва ишончли фарқ қайд этилди ($P < 0,05$). Чап қоринча сўнги систолик ўлчами асосий гуруҳда муолажадан олдин 46.5 ± 1.7 мм ҳамда кейин 44.2 ± 1.3 мм га тенг бўлиб ишончли фарқ кузатилмади ($P > 0,05$). Ушбу кўрсаткичлар назорат гуруҳида мос равишда 47.2 ± 1.5 мм ва 44.9 ± 1.6 мм га тенг бўлди ($P > 0,05$). Чап қоринча сўнги систолик ҳажми асосий гуруҳда 107.6 ± 2.6 мл дан 89.4 ± 2.3 мл га, 20.5% камайиб, юқори ишончли фарқ қайд этилди ($P < 0,001$). Назорат гуруҳида муолажалардан кейин 108.4 ± 3.3 мл дан 94.6 ± 4.3 мл га пасайди ва ишончли фарқ аниқланди ($P < 0,05$). Асосий гуруҳда чап қоринча қон отиш фракцияси муолажалардан олдин 43.6 ± 1.0 % ва муолажадан кейин 47.7 ± 1.7 % га тенг бўлиб, 4% га ошиб ишончли фарқ қайд этилди ($P < 0,05$). Назорат гуруҳида муолажалардан кейин 43.1 ± 1.4 % дан 46.5 ± 1.6 % га ошди ammo ишончли фарқ кузатилмади ($P > 0,05$).

§3.3. Камқонлик аниқланган сурункали юрак етишмовчилиги мавжуд беморларда буйраклар функционал ҳолати ва пешобда коллаген IV кўрсаткичларининг муолажалардан олдинги ва кейинги солиштирма таҳлили.

Ўтказилган даво муолажаларидан кейин беморларда коптокчалар филтрацияси тезлиги ёрдамида буйраклар функционал ҳолати ва пешобда коллаген IV кўрсаткичлари баҳоланди. Коптокчалар филтрацияси тезлигининг даводан олдинги ва кейинги кўрсаткичлари 3.1-расмда келтирилган.

Коптокчалар филтрацияси тезлиги асосий гуруҳнинг СЮЕ II ФС аниқланган даводан кейин, муолажалардан олдинги кўрсаткичларга нисбатан 1.16 мартаба ошди ($73,6 \pm 2,8$ мл/мин/ 1.73м^2 дан 85.6 ± 3.1 мл/мин/ 1.73м^2) ва ўртача ишончли ($P < 0,01$) фарқ аниқланди.

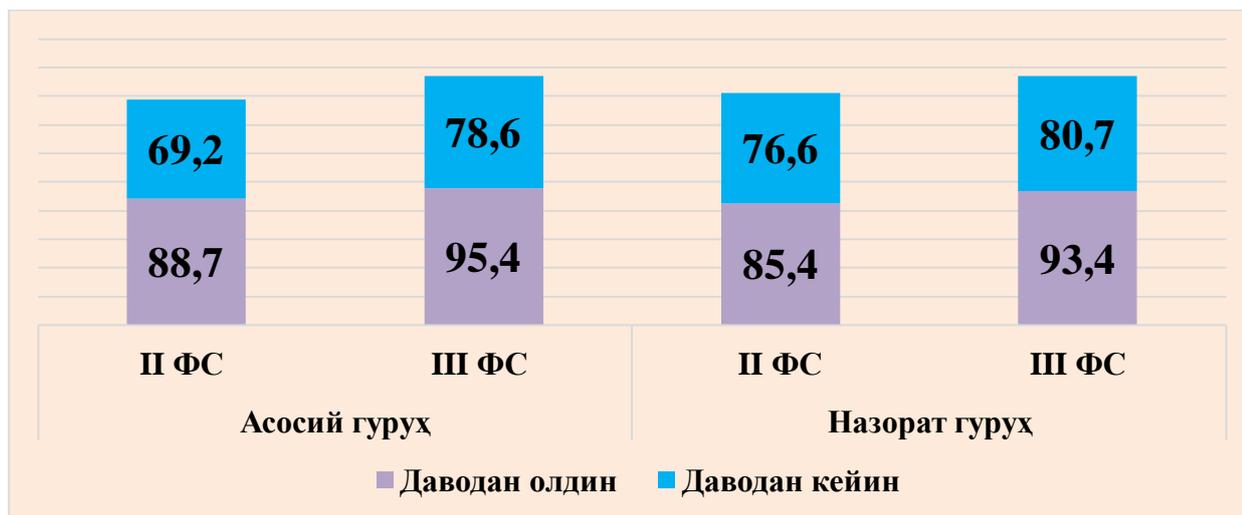


Изоҳ * - муолажадан олдинги ва кейинги кўрсаткичлар фарқи ишончилиги (*-P <0.05, ** - P <0.01, *** - P<0.001).

3.1-расм. Кузатувдаги беморларда даводан олдинги ва бир ойдан кейинги коптокчалар филтрацияси тезлиги (мл/мин/1.73м²) кўрсаткичлари.

III функционал синф мавжуд сурункали юрак етишмовчилиги аниқланганларда даводан олдин $68,8 \pm 2,3$ мл/мин/1.73м² ва кейин $78,9 \pm 2,5$ мл/мин/1.73м² га тенг бўлиб 14,7% ошиб ўртача ишончли фарқ кузатилди (P<0,01). Назорат гуруҳининг СЮЕ II ФС мавжуд беморларида муолажалардан сўнг $74,2 \pm 2,5$ дан $82,1 \pm 2,6$ мл/мин/1.73м² га 1.1 мартаба яхшиланди ва ишончли ўзгаришлар қайд этилди (P<0,05). СЮЕ III ФС мавжуд беморларда ҳам даводан сўнг ўзгаришлар ишончли бўлди, яъни $68,4 \pm 2,5$ мл/мин/1.73м² дан $75,8 \pm 2,4$ мл/мин/1.73м² га ўзгарди (P<0,05). Ўтказилган таҳлил асосий, яъни стандарт даво негизида дапаглифлозин (форсига) ҳамда вена иига темир препарати қабул қилган гуруҳда коптокчалар филтрациясининг бир ойлик муолажалардан сўнг юқори ишончли ошганлигини кўрсатди. Назорат гуруҳида ҳам ишончли ўзгаришлар кузатилди (мос равишда P<0,01 ва P<0,05) аммо улар яққол намоён бўлмади.

Беморлар пешобида коллаген IV нинг аниқланиши буйракларда фиброз жараёнларининг даражасини кўрсатувчи маркерлардан бири ҳисобланади. Қуйидаги 3.2-расмда ўтказилган даво муолажаларидан кейинги коллаген IV кўрсаткичлари тасвирланган.



3.2. расм. Асосий ва назорат гуруҳида пешобдаги коллаген IV нинг даводан олдинги ҳамда кейинги кўрсаткичларининг солиштирма таҳлили (мкг/л).

Изоҳ * - муолажадан олдинги ва кейинги кўрсаткичлар фарқи ишончилиги (*-P <0.05, ** - P <0.01, *** - P <0.001).

Олиб борилган стандарт даво муолажаларидан сўнг СЮЕ стандарт давоси негизида дапаглифлозин қабул қилган II ФС мавжуд асосий гуруҳ беморларда коллаген IV кўрсаткичлари муолажалардан олдин 88.7 ± 5.2 мкг/л ҳамда кейин 69.2 ± 4.2 мкг/л ни ташкил этиб 1.3 баробар яхшиланди. Улар ўзаро таққосланганда юқори ишончли ўзгариш аниқланди ($p < 0,01$). Коллаген IV кўрсаткичлари сурункали юрак етишмовчилигининг III функционал синфида даводан олдин 95.4 ± 5.6 мкг/л га ва кейин 78.6 ± 4.8 мкг/л га тенг бўлиб 1,2 мартаба камайди ҳамда ишончли фарқ қайд этилди ($p < 0,05$).

Назорат гуруҳининг СЮЕ II ФС мавжуд беморларда пешобда коллаген IV кўрсаткичлари муолажалардан олдин ҳамда кейин 85.4 ± 5.4 мкг/л дан 76.6 ± 4.8 мкг/л га СЮЕ III ФС мавжуд беморларда кўрсаткичлар муолажадан олдин ва кейин мос равишда 93.4 ± 4.6 мкг/л ва 80.7 ± 5.2 мкг/л ни ташкил этиб, иккала гуруҳда ҳам 1,1 мартаба камайди лекин фарқлар ишончли бўлмади ($p > 0,05$). Асосий гуруҳ беморларда сийдикда коллаген IV миқдорининг муолажаларнинг биринчи ойидан сўнг ишочли камайишини стандарт даво таркибидаги дапаглифлозин (форсига)нинг буйракдаги фиброз жараёнларига ААФИларига нисбатан самарали таъсир этишини тасдиқлайди.

**IV-БОБ. КАМҚОНЛИК РИВОЖЛАНГАН СУРУНКАЛИ ЮРАК
ЕТИШМОВЧИЛИГИ МАВЖУД БЕМОРЛАРДА АЙРИМ ЛАБОРАТОР
ВА ЮРАК ИЧИ РЕМОДЕЛЛАНИШИ КЎРСАТКИЧЛАРИ ҲАМДА
БУЙРАК ФУНКЦИОНАЛ ҲОЛАТИНИНГ МУОЛАЖАЛАРДАН ОЛТИ
ОЙ КЕЙИНГИ СОЛИШТИРМА ТАҲЛИЛИ.**

§4.1. Сурункали юрак етишмовчилиги мавжуд камқонлик билан кечган беморларда гематологик кўрсаткичларнинг муолажалардан сўнг динамикада олти ойдан сўнг ўзгариши.

Тадқиқотимизнинг навбатдаги босқичида мақсад ва вазифалардан келиб чиқиб назоратдаги беморлар ярим йил муддатда кузатувга олиндилар. Уларда режалаштирилган барча текширишлар амалга оширилди.

Сурункали юрак етишмовчилигининг иккинчи ва учинчи функционал синфидаги беморларда даво муолажаларидан олти ой ўтгандан сўнг кузатилган гематологик ўзгаришлар 4.1. ҳамда 4.2-жадвалларда келтирилган.

4.1-жадвал

Камқонлик ривожланган сурункали юрак етишмовчилигининг II ФС мавжуд беморлардаги гематологик кўрсаткичларнинг муолажалардан олдинги ва олти ой ўтгандан кейинги ўзгаришлари.

№	Гематологик кўрсаткичлар	Бирлиги	Асосий гуруҳ, n=40		Назорат гуруҳ, n=20	
			Даводан олдин	Олти ойдан сўнг	Даводан олдин	Олти ойдан сўнг
1	Гемоглобин	г/л	108,8±1,4	120,2±1,8***	106,4±1,2	113,9±2,1**
2	Эритроцитлар	10 ¹² л	3,6±0,04	3,8±0,05**	3,5±0,04	3,8±0,05*
3	Зардобдаги темир	мкмоль/л	11.6±0,8	18.8±1.5***	10.4±0.6	13.4±1.5
4	Ферритин	мкг/л	130.7±5.9	205.6±7.5***	129.6±4.5	153.8±5.7**
5	Эритропоэтин,	mIU/ml	8,5±1.3	18.7±2.5***	8.55±1.4	11.4±1.8

Изоҳ * - муолажадан олдинги ва кейинги кўрсаткичлар фарқи ишончилиги (*-P <0.05, ** - P <0.01, *** - P<0.001).

Жадвалда келтирилганидек, гемоглобин даражаси сурункали юрак етишмовчилигининг иккинчи функционал синфи аниқланган ва камқонлик билан кечган асосий гуруҳ беморларда даволашнинг олтинчи ойида 108,8±1,4 г/л дан 120,2±1,8 га кўтарилди. Улар орасидаги фарқ юқори ишончли бўлди (p<0,001). Эритроцитлар кўрсаткичи ушбу гуруҳда даводан олдин ва кейин мос равишда 3,6±0,04*10¹²л дан 3,8±0,05*10¹²л га ошиб, ишончли фарқ аниқланди (p<0,01). Қон зардобдаги темир миқдори муолажаларгача 11.6±0,8 мкмоль/л ва муолажадан олти ой ўтгандан сўнг 18.8±1.5 мкмоль/л ни ташкил

этди ($p < 0,001$). Беморлар қонидаги ферритин кўрсаткичларида ҳам ишончли ижобий силжишлар кузатилди (мос равишда 130.7 ± 5.9 мкг/л га 205.6 ± 7.5 мкг/л), ўтказилган муолажаларнинг самарали эканлиги ($p < 0,001$) тасдиқланди. Шунингдек, ўтказилган муолажалар буйрақларда эритропоэтин синтезига ҳам ижобий таъсир кўрсатиб, унинг қондаги миқдори даводан олдин ва ундан олти ой кейин $8,5 \pm 1.3$ дан 18.7 ± 2.5 mIU/ml га юқори ишончли ($p < 0,001$) ўзгарди.

Назорат яъни таркибида дапаглифлозин бўлмаган СЮЕ нинг стандарт давоси қабул қилган беморларда гемоглобин ва эритроцитлар кўрсаткичлари даводан олдин мос равишда $106,4 \pm 1,2$ г/л ва $3,5 \pm 0,04 \cdot 10^{12}$ л га тенг бўлди. Ўтказилган муолажалардан олти ой ўтгач гемоглобин $113,9 \pm 2,1$ г/л га ($p < 0,01$), эритроцитлар $3,8 \pm 0,05 \cdot 10^{12}$ л ($p < 0,05$) га ошди. Зардобдаги темир даводан олдин 10.4 ± 0.6 мкмоль/л га ва кейин 13.4 ± 1.5 мкмоль/л га тенг бўлиб, ишончли фарқ ($p > 0,05$) аниқланмади. Ферритин кўрсаткичлари ҳам ушбу гуруҳда 129.6 ± 4.5 мкг/л дан 153.8 ± 5.7 мкг/л га кўтарилди ва ишончли фарқ ($p < 0,01$) кузатилди. Ферритиндан фарқли ўлароқ эритропоэтин кўрсаткичларида ишончли ўзгаришлар кузатилмади (8.55 ± 1.4 дан 11.4 ± 1.8 mIU/ml гача, $p > 0,05$).

4.2-жадвал.

Камқонлик ривожланган сурункали юрак етишмовчилигининг III ФС мавжуд беморлардаги гематологик кўрсаткичларнинг муолажалардан олдинги ва олти ой ўтгандан кейинги ўзгаришлари.

№	Кўрсаткичлар	Бирлиги	Асосий гуруҳ, n=40		Назорат гуруҳ, n=20	
			Даводан олдин	Олти ойдан сўнг	Даводан олдин	Олти ойдан сўнг
1	Гемоглобин	г/л	$101,4 \pm 2,2$	$118.2 \pm 3.3^{***}$	$101,4 \pm 2,5$	109.4 ± 2.2
2	Эритроцитлар	10^{12} л	$3,6 \pm 0,03$	$3.8 \pm 0.04^*$	$3,5 \pm 0,06$	$3,6 \pm 0,05$
3	Зардобдаги темир	мкмоль/л	8.5 ± 0.5	$13.3 \pm 1.9^*$	8.5 ± 0.6	10.7 ± 1.3
4	Ферритин	мкг/л	117.6 ± 4.3	$141.2 \pm 5.9^{**}$	117.6 ± 4.2	124.5 ± 4.8
5	Эритропоэтин	mIU/ml	6.9 ± 1.5	$18.4 \pm 1.4^{***}$	7.5 ± 1.6	9.9 ± 1.1

Изоҳ * - муолажадан олдинги ва кейинги кўрсаткичлар фарқи ишончилиги (*-P < 0.05, ** - P < 0.01, *** - P < 0.001).

СЮЕ нинг камқонлик билан кечган ва III функционал синф мавжуд таркибида дапаглифлозин бўлган стандарт даво қабул қилган асосий гуруҳ беморларда гемоглобин кўрсаткичлари $101,4 \pm 2,2$ дан 118.2 ± 3.3 г/л га ошиб

орадаги фарқ юқори ишончли бўлди ($P < 0.001$). Қизил қон таначаларида ҳам олти ойлик комплекс муолажалардан кейин ижобий ўзгаришлар аниқланиб ва улар орасида фарқ кузатилди (мос равишда $3,6 \pm 0,03 * 10^{12}$ л дан $3,8 \pm 0,04 * 10^{12}$ л га ошди, $P < 0.001$). Зардобдаги темир миқдори даводан олдин $8,5 \pm 0,5$ мкмоль/л ни ва даводан олти ойдан кейин $13,3 \pm 1,9$ мкмоль/л ни ташкил этди. Олинган натижалар ўзаро солиштирилганда ишончли фарқ аниқланди ($P < 0,05$). Ушбу гуруҳда қон зардобдаги ферритин миқдори даво муолажаларидан кейин $117,6 \pm 4,3$ мкг/л дан $141,2 \pm 5,9$ мкг/л га ишончли ($P < 0,001$) ошди. Эритропоэтин кўрсаткичларида ҳам ушбу гуруҳ беморларда ишончли ижобий силжишлар кузатилиб $6,9 \pm 1,5$ mIU/ml дан $18,4 \pm 1,4$ mIU/ml га кўтарилганлиги қайд этилди.

Асосий гуруҳдан фарқли ўлароқ назорат гуруҳида (фақат стандарт даво олган таркибида дапаглифлозин бўлмаган, аммо асосий гуруҳ каби темир препарати қабул қилган) гемоглобин $101,4 \pm 2,5$ г/л дан $109,4 \pm 2,2$ г/л га олти ойлик муолажалардан кейин ошган бўлса ҳам, лекин фарқлар ишончли эмаслиги ($p > 0,05$) кузатилди. Эритроцитлар сонида ҳам гемоглобин кўрсаткичлари каби енгил позитив ўзгаришлар кузатилди, лекин фарқлар ишончли бўлмади ($3,5 \pm 0,06 * 10^{12}$ л дан $3,6 \pm 0,05 * 10^{12}$ л). Зардобдаги темир миқдори даводан олдин $8,5 \pm 0,6$ мкмоль/л ва кейин $10,7 \pm 1,3$ мкмоль/л ни ташкил этди, лекин улар орасида ишончли фарқ аниқланмади ($p > 0,05$). Ферритин кўрсаткичи даводан олдин ва кейин мос равишда $117,6 \pm 4,2$ мкг/л ҳамда $124,5 \pm 4,8$ мкг/л га тенг бўлди ($p > 0,05$). Қизил қон таначалари ҳосил бўлишини фаоллаштирувчи муҳим омиллардан бири бўлган эритропоэтин кўрсаткичи ушбу гуруҳда муолажалардан кейин $7,5 \pm 1,6$ mIU/ml дан $9,9 \pm 1,1$ mIU/ml га сезиларли ошган бўлса ҳам улар орасида ишончли фарқ кузатилмади ($p > 0,05$).

Дапаглифлозин гемоглобин, қоннинг гематокрит кўрсаткичлари ва эритропоэтинга таъсири хозирга қадар тўлиқ ўрганилмаган. Шу билан бир қаторда препаратнинг кучсиз диуретик таъсири ва қайд этилган ўзгаришларнинг барқарор сақланиши унинг гемоконцентрацияга таъсири билан бир қаторда бошқа омилларга ҳам аҳамиятга эга эканлигини

тасдиқлайди [73, 60, 55, 69, 123]. Глюкоза натрий котранспортори 2 тип ингибиторларини темир оксиди бошқарувини тартибга солувчи таъсири билан ҳам боғлиқлиги тўғрисида маълумотлар мавжуд [47; 1210-б, 84; 1161-б]. Хусусан дапаглифлозин эритропоз супрессори гепсидинни сезиларли камайтириб эритроферронни кўпайтириши орқали гепсидин ҳосил бўлишини ингибирлайди [47; 1210-б].

Бизнинг тадқиқотимизда ҳам қизил қон таначалари, гемоглобин (Hb), темир ферритин ва эритропозин ижобий томонга ишончли ўзгаришини дапаглифлозиннинг таъсири билан боғлаш мумкин. Олинган натижалар юқорида баён қилинган сўнги йиллардаги адабиётларда келтирилган маълумотларга мос келади.

§4.2. Камқонлик ривожланган сурункали юрак етишмовчилиги мавжуд беморларда эхокардиография кўрсаткичларининг муолажалардан олдинги ва олти ойлик динамикадаги солиштирма таҳлили.

Қуйидаги 4.3-жадвалда тадқиқотга жалб қилинган II ФС мавжуд беморлардаги юрак функционал ҳолатининг олти ойлик муолажалардан сўнг кўрсаткичлари тасвирланган.

Жадвалда келтирилганидек таркибида дапаглифлозин бўлган СЮЕ нинг стандарт давосини қабул қилган II функционал синф мавжуд беморларда юрак чап қоринчаси сўнги диастолик ўлчами даводан олдин $55,2 \pm 1,2$ мм га ва олти ойдан кейин $48,3 \pm 1,4$ мм га тенг бўлиб 12,5% га яхшиланди ҳамда юқори ишончли фарқ қайд этилди ($P < 0,001$). Юрак чап қоринчаси сўнги диастолик ҳажми даводан олдин ва кейин мос равишда $162,4 \pm 3,4$ га $145,4 \pm 3,2$ ни ташкил этди ҳамда 11,2 % га камайиб фарқлар юқори ишончли бўлди ($P < 0,001$). Юрак чап қоринчаси сўнги систолик ўлчами ва ҳажми даводан олдин мос равишда $40,8 \pm 0,8$ мм ва $82,6 \pm 1,6$ мл га тенг бўлди.

Ўтказилган олти ойлик муолажалардан кейин сўнги систолик ўлчам $35,8 \pm 1,1$ мм ни ($P < 0,05$), сўнг систолик ҳажм $70,8 \pm 2,3$ мм ни ташкил этди ($P < 0,01$). Юрак функционал ҳолатини белгиловчи асосий кўрсаткичлардан бири

ҳисобланган чап қоринча қон отиш фракцияси даводан кейин 49.2 ± 1.3 % дан 55.6 ± 1.8 % яъни 6.4 % га ошиб ишончли яхшиланди ($P < 0.01$).

4.3-жадвал.

Камқонлик ривожланган сурункали юрак етишмовчилигининг II ФС мавжуд беморлардаги эхокардиография кўрсаткичларнинг муолажалардан олдинги ва олти ой ўтгандан кейинги ўзгаришлари.

№	Кўрсаткичлар	Асосий гуруҳ		Назорат гуруҳ	
		Даводан олдин	Олти ойдан кейин	Даводан олдин	Олти ойдан кейин
1	Юрак чап қоринчаси сўнги диастолик ўлчами, мм	$55,2 \pm 1,2$	$48.3 \pm 1.4^{***}$	$56,2 \pm 1,3$	$50.2 \pm 1.6^{**}$
2	Юрак чап қоринчаси сўнги диастолик ҳажми, мл	162.4 ± 3.4	$145.4 \pm 3.2^{***}$	$166,7 \pm 5,0$	$146.8 \pm 4.4^{**}$
3	Юрак чап қоринчаси сўнги систолик ўлчами, мм	40.8 ± 0.9	$35.8 \pm 1.1^*$	$42,4 \pm 1,5$	37.8 ± 1.5
4	Юрак чап қоринчаси сўнги систолик ҳажми, мл	82.6 ± 1.6	$70.8 \pm 2.3^{**}$	$87,2 \pm 2,3$	$72.4 \pm 3.4^{**}$
5	Юрак чап қоринчаси қон отиш фракцияси, %	49.2 ± 1.3	$55.6 \pm 1.8^{**}$	$48.8 \pm 1,5$	$54.1 \pm 1.6^*$

Изоҳ * - муолажадан олдинги ва кейинги кўрсаткичлар фарқи ишончилиги (*- $P < 0.05$, ** - $P < 0.01$, *** - $P < 0.001$).

Назорат яъни дапаглифлозин қабул қилмаган гуруҳда чап қоринча сўнги диастолик ўлчами ва ҳажми ўтказилган даво муолажаларидан олти ойдан сўнг мос равишда $56,2 \pm 1,3$ мм дан 50.2 ± 1.6 мм га ва $166,7 \pm 5,0$ мл дан 146.8 ± 4.4 мл га яхшиланди ҳамда иккала ҳолатда ҳам ишончли фарқ аниқланди ($P < 0.01$). Чап қоринча сўнги диастолик ўлчами ва ҳажми даводан олдин $42,4 \pm 1,5$ мм ҳамда $87,2 \pm 2,3$ мл га тенг бўлди. Ўтказилган даво муолажаларидан сўнг ушбу кўрсаткичлар мос равишда 37.8 ± 1.5 мм ($p > 0.05$) ва 72.4 ± 3.4 мл ни ($P < 0.01$) ташкил этди. Чап қоринча қон отиш фракцияси ўтказилган олти ойлик муолажалардан сўнг $48.8 \pm 1,5$ фоиздан 54.1 ± 1.6 фоизга яхшиланди ва ишончли фарқ ($P < 0.05$) қайд этилди.

Назорат гуруҳида қатор гемодинамик кўрсаткичларда муолажалардан сўнг аниқланган ишончли ўзгаришларни уларнинг сурункали юрак етишмовчилигининг патогенетик давосини олганликлари билан боғлиқ.

СЮЕ III ФС камқонлик мавжуд беморларида ўтказилган даво муолажаларидан кейинги динамикадаги юрак ичи гемодинамикасидаги ўзгаришлар қуйидаги 4.4-жадвалда келтирилган.

4.4-жадвал

Камқонлик ривожланган сурункали юрак етишмовчилигининг III ФС мавжуд беморлардаги эхокардиография кўрсаткичларнинг муолажалардан олдинги ва олти ой ўтгандан кейинги ўзгаришлари.

№	Кўрсаткичлар	Асосий гуруҳ		Назорат гуруҳ	
		Даводан олдин	Олти ойдан кейин	Даводан олдин	Олти ойдан кейин
1	Юрак чап қоринчаси сўнги диастолик ўлчами, мм	61.2±1.5	54.1±1.5**	61.4±1.2	55.6±1.4*
2	Юрак чап қоринчаси сўнги диастолик ҳажми, мл	193.4±5.3	165.5±4.6***	191.4±4.9	169.6±5.4**
3	Юрак чап қоринчаси сўнги систолик ўлчами, мм	46.5±1.7	41.2±1.3*	47.2±1.5	42.2±1.2*
4	Юрак чап қоринчаси сўнги систолик ҳажми, мл	107.6±2.6	85.5±2.7***	108.4±3.3	88.6±4.2**
5	Қон отиш фракцияси, %	43.6±1.0	50.5±1.8***	43.1±1.4	47.2±1.6*

Изоҳ * - муолажадан олдинги ва кейинги кўрсаткичлар фарқи ишончилиги (*-P <0.05, ** - P <0.01, *** - P<0.001).

Жадвалда келтирилганидек таркибида дапаглифлозин бўлган СЮЕ нинг стандарт давосини қабул қилган III функционал синф мавжуд беморларда юрак чап қоринчаси сўнги диастолик ўлчами даводан олдин 61.2±1.5 мм га ва олти ойдан кейин 54.1±1.5 мм га тенг бўлиб 11,6% га яхшиланди ҳамда юқори ишончли фарқ қайд этилди (P<0,01). Юрак чап қоринчаси сўнги диастолик ҳажми даводан олдин ва кейин мос равишда 193.4±5.3 га 165.5±4.6 ни ташкил этди ҳамда 14,4 % га камайиб фарқлар юқори ишончли бўлди (P<0,001). Юрак чап қоринчаси сўнги систолик ўлчами ва ҳажми даводан олдин мос равишда 46.5±1.7 мм ва 107.6±2.6 мл га тенг бўлди. Ўтказилган олти ойлик муолажалардан кейин сўнги систолик ўлчам 41.2±1.3 мм ни (1,13 маротаба камайди, P<0.05), сўнг систолик ҳажм 85.5±2.7 мм ни ташкил этди (1.25 маротаба камайди, P<0.001). Юрак функционал ҳолатини белгиловчи асосий кўрсаткичлардан бири ҳисобланган чап қоринча қон отиш фракцияси даводан

кейин 43.6 ± 1.0 % дан 50.5 ± 1.8 % яъни 6.9 % га ошиб ишончли яхшиланди ($P < 0.001$).

Назорат яъни дапаглифлозин қабул қилмаган СЮЕ мавжуд III ФС мавжуд гуруҳда чап қоринча сўнги диастолик ўлчами ва ҳажми ўтказилган даво муолажаларидан олти ойдан сўнг мос равишда 61.4 ± 1.2 мм дан 55.6 ± 1.4 мм га ишончли ($p < 0.05$) ва 191.4 ± 4.9 мл дан 169.6 ± 5.4 мл га яхшиланди ҳамда ишончли фарқ аниқланди ($P < 0.01$). Чап қоринча сўнги диастолик ўлчами ва ҳажми даводан олдин 47.2 ± 1.5 мм ҳамда 108.4 ± 3.3 мл га тенг бўлди. Ўтказилган даво муолажаларидан сўнг ушбу кўрсаткичлар мос равишда 42.2 ± 1.2 мм (1,12 маротаба камайди, $p < 0.05$) ва 88.6 ± 4.2 мл ни (1,22 маротаба камайди, $P < 0.01$) ташкил этди. Чап қоринча қон отиш фракцияси ўтказилган олти ойлик муолажалардан сўнг 43.1 ± 1.4 фоиздан 47.2 ± 1.6 фоизга 4.1 % яхшиланди ва ишончли фарқ ($P < 0.05$) қайд этилди.

Дапаглифлозин қабул қилган гуруҳ беморларда юрак функционал ҳолати кўрсаткичлари назорат гуруҳига нисбатан ишончли ошганлиги аниқланди. Сўнги систолик ҳажм ва ўлчам, диастолик ҳажм ва ўлчам ишончли ошганлиги, чап қоринчанинг зарб ҳажми ҳам асосий гуруҳда $6,9\%$ га ошиб юқори ишончли фарқ аниқланди. Кузатувимиздаги дапаглифлозин қабул қилмаган аммо камқонликга қарши темир препарати (темир III сахароза) тавсия этилган беморлар гуруҳида ҳам ижобий силжишлар аниқланди. Ушбу таъсирни юрак функционал ҳолатига беморлардаги айрим гематологик кўрсаткичларни яхшиланиши ва пировард натижада миокардни қон билан таъминланишини ижобий томонга силжиши ҳамда гипоксик жараёнларни камайиши билан боғлаш мумкин. Биз олган натижалар сўнги йилларда олинган ва қуйида келтирилган адабиётлардаги маълумотларга мос келади.

Маълумки, ГНКТ2и билан ўтказиладиган муолажалар диуретик ва натрийуретик таъсирга эга. Уларнинг натижасида организмда умумий сув ҳамда натрий йўқотиш миқдори кўпаяди [73; 853–862-б, 127; 1087–1095-б, 66, 17; 709–717-б, 5; 443-б]. Организмда айланиб юрган қон зардобининг камайиши юрак олди юкласини ва чап қоринчанинг тўлиш босимини

сусайтиради. Бу ўз навбатида миокард фаолтиятига ижобий таъсир кўрсатади ва интерстициал фиброзни камайтиради [139; 1137–1146-б]. Санаб ўтилганлар препаратни кардиопротектив таъсирини кўрсатади. Ундан ташқари ушбу гуруҳ препаратларини яллиғланишни кучайтирувчи ва эндотелиал дисфункция чақирувчи гликирланиш оқибатида юзага келган хосилаларни меъёрлаштириши, углевод алмашинуви ижобий томонга ўзгаришига, қон босими пасайишига, тана вазни камайишига ва бошқа ижобий ўзгаришларга сабаб бўлади [25; 761-72-б]. Шу билан бир қаторда улар интратенал ренин-ангиотензин-альдостерон тизими фаоллигини камайтириб ренин хосил бўлишини блоклайди. Ушбу таъсир натижасида ҳам препаратнинг кардиопротектив самараси намоён бўлади [131; 1371-б, 9; 629-б].

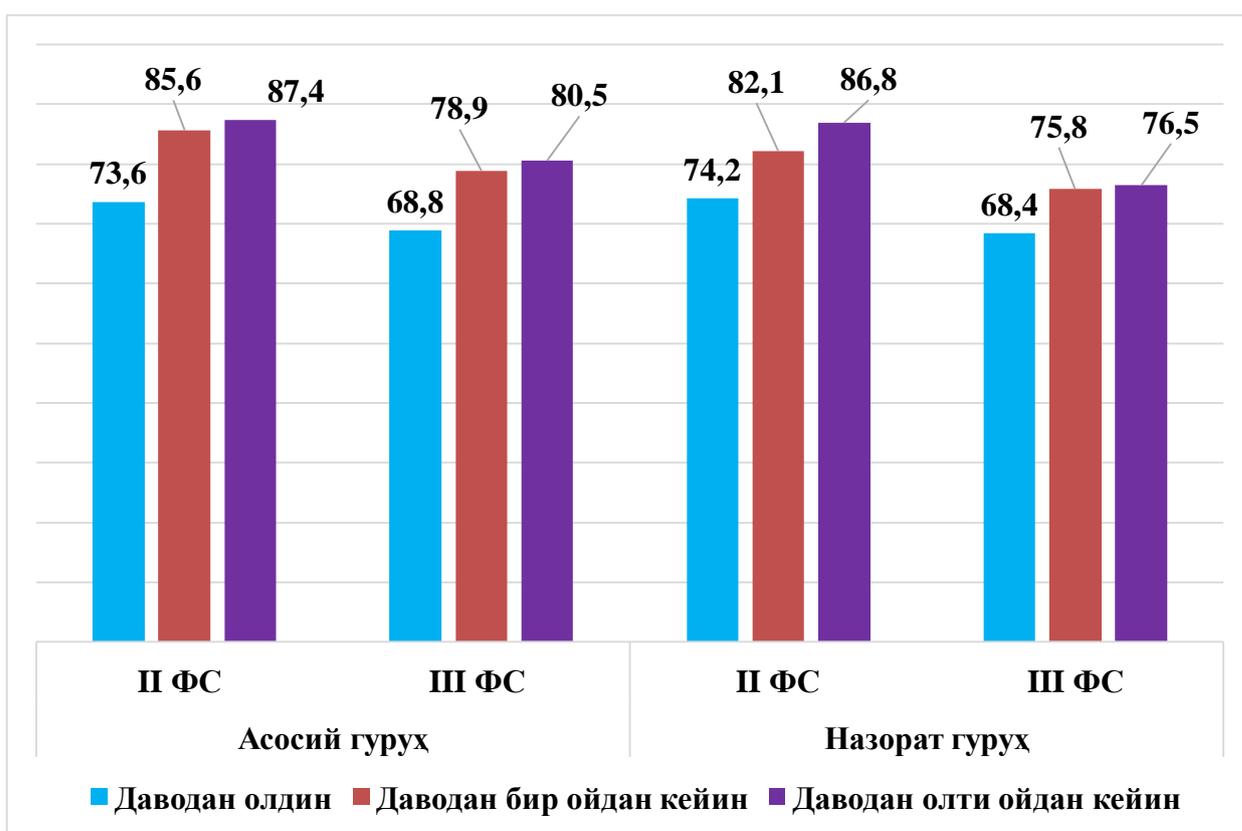
§4.3. Камқонлик аниқланган сурункали юрак етишмовчилиги мавжуд беморларда буйраклар функционал ҳолати ҳамда пешобда коллаген IV кўрсаткичларининг муолажалардан олдинги ва олти ойдан кейинги солтиштирма таҳлили.

Кейинги босқичда даво муолажаларидан кейин олти ой ўтгач ҳар иккала гуруҳдаги беморларда коллаген IV нинг сийдик билан ажралиши ва коптокчалар филтрацияси тезлиги аниқлаш ёрдамида буйраклар функцияси баҳоланди. Олинган натижалар 4.1-расмда тасвирланган.

Унга кўра стандарт даво таркибида дапаглифлозин ва қўшимча темир препарати буюрилган кузатувдаги асосий гуруҳнинг II функционал синфида коптокчалар филтрацияси тезлиги даводан олдин ва бир ойдан кейин мос равишда $73,6 \pm 2,8$ мл/мин/1.73м² ва $85,6 \pm 3,1$ мл/мин/1.73м² га тенг ($P < 0,01$) бўлди. Ўтказилган олти ойлик муолажалардан кейин унинг кўрсаткичи $87,4 \pm 2,4$ мл/мин/1.73м²гача яхшиланди ва юқори ишончли фарқ кузатилди ($P < 0,001$). Дапаглифлозин қабул қилмаган назорат гуруҳнинг иккинчи функционал синфида коптокчалар филтрацияси тезлиги даводан олдин $74,2 \pm 2,5$ мл/мин/1.73м² ни, давонинг биринчи ойида $82,1 \pm 2,6$ мл/мин/1.73м² га тенг бўлди ва фарқ ишончли бўлди ($P < 0,05$). Даво муолажаларининг олтинчи

ойида унинг миқдори $86,8 \pm 3,4$ мл/мин/1.73м² гача яхшиланди ва юқори ишончли ($P < 0,001$) фарқ аниқланди

Кузутувдаги асосий гуруҳнинг III функционал синфида даводан олдин $68,8 \pm 2,3$ мл/мин/1.73м², бир ойдан кейин $78,9 \pm 2,5$ мл/мин/1.73м² ($P < 0,01$) ва муолажадан олти ой ўтгач коптокчалар филтрацияси тезлиги $80,5 \pm 2,4$ мл/мин/1.73м² ни ташкил этиб юқори ишончли фарқ ($P < 0,01$) аниқланди. Коптокчалар филтрацияси тезлиги назорат гуруҳининг учинчи функционал синфида даводан олдин, биринчи ва олтинчи ойида мос равишда $68,4 \pm 2,5$ $75,8 \pm 2,4$ ($P < 0,05$) ҳамда $76,5 \pm 2,3$ мл/мин/1.73м² га ($P < 0,05$) тенг бўлди.



4.1-расм. Кузутувдаги асосий ва назорат гуруҳидаги беморларда коптокчалар филтрацияси тезлигининг даволаш жараёнида ўзгариш динамикаси.

Изоҳ * - муолажадан олдинги ва кейинги кўрсаткичлар фарқи ишончилиги (*- $P < 0,05$, ** - $P < 0,01$, *** - $P < 0,001$).

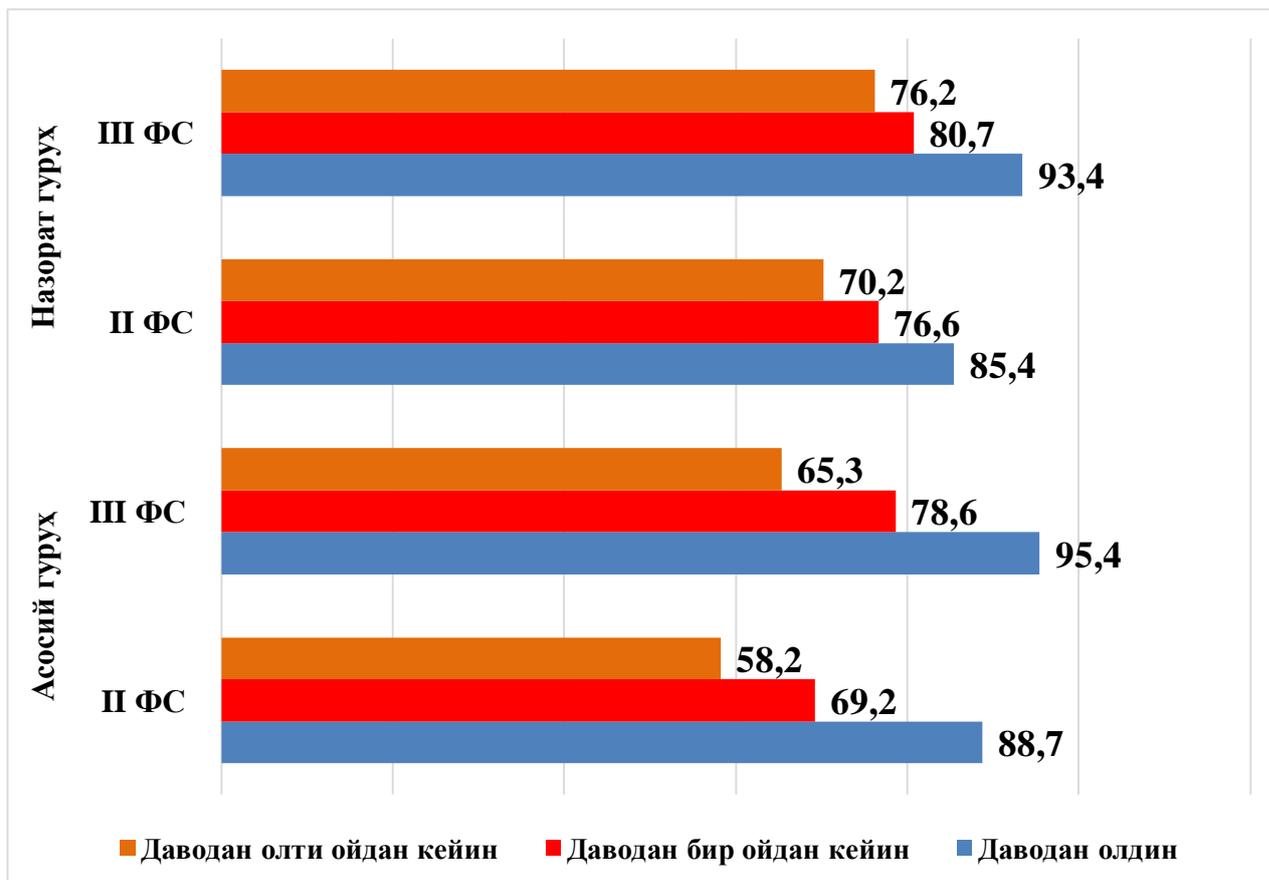
Кузатувимиздаги дапаглифлозин қабул қилган биринчи гуруҳ беморларда коптокчалар филтрацияси тезлиги даражаси муолажаларнинг биринчи ойида ишончли мусбат томонга ўзгарди. Аниқланган ижобий ўзгаришларни глифлозинлар гуруҳига мансуб комплекс даво таркибидаги

дапаглифлозинни тизимли яллиғланиш ва буйрак оралик тўқимасидаги склеротик жараёнларга, шунингдек, гемодинамик ўзгаришларга барқарорловчи таъсири билан боғлиқ деб ҳисоблаш мумкин. Даво муолажаларининг олтинчи ойида унинг кўрсаткичлари меёр даражасига яқинлашганлиги препаратнинг буйрак фаолиятига химояловчи таъсир кўрсатганлигидан далолат беради [85; 56–65-б, 3; 438–449-б, 21; 516–525-б, 63; 2094–2107-б, 22; 2352–2361-б].

Коптокчалар филтрацияси тезлиги нафақат гломеруляр, балки каналчалардаги ўзгаришлар билан ҳам қайта боғланиш ёрдамида фаолият кўрсатади. Маълумки буйрак дистал каналчаларидан Na даражасининг ошиши *macula densa* дан аденозин секрециясини оширади. Унинг натижасида буйрак коптокчаларига келувчи артериолаларнинг торайиши ва оқибатда коптокчалар филтрацияси тезлигининг сусайиши кузатилади. Ушбу микроэлементнинг буйрак проксимал каналчаларида сўрилишининг кучайиши *macula densa* да NaCl даражасининг пасайишига сабаб бўлади. Ушбу жараёнлар оқибатида каналчалар ва коптокчалар орасидаги қайта боғланиш мутаносиблиги бузилиб, олиб келувчи артериолалар кенгайиши юз беради. Қайд этилган ўзгаришлар билан бир вақтда ренин ангиотензин алдостерон тизими активлашади ва пировард натижада буйракга келувчи аретрияларнинг торайиши содир бўлади. Ушбу жараёнлар буйракдаги ҳар бир олинган алоҳида нефронлар филтрацияси тезлигининг кучайтиради. Натижада буйраклар фаолияти тобора ошиб бориб пировард оқибатда коптокча ичи гипертензияси ва гиперфилтрацияси юзага келади [7; 361–377-б, 126; 732–739-б].

ГНКТ2и гуруҳ препаратлари юқорида санаб ўтилган салбий самараларни проксимал каналчаларда глюкоза ва натрий реабсорбциясини блоклаб КФТга ижобий таъсир кўрсатади [155; S59–S67-б, 126; 732–739-б, 28; 11–26-б, 13; 777–82-б, 167; 1845–1855-б].

Кузатувдаги беморларда ўтказилган комплекс даводан кейин сийдикда аниқланган коллаген IV даражасидаги ўзгаришларни солиштирма динамикаси 4.2-расмда келтирилган.



4.2-расм. Кузатувдаги асосий ва назорат гуруҳидаги беморларда сийдикда коллаген IV кўрсаткичларининг даводан олдин ва кейинги солиштирма таҳлили.

Изоҳ * - муолажадан олдинги ва кейинги кўрсаткичлар фарқи ишончилиги (*-P <0.05, ** - P <0.01, *** - P<0.001).

Расмда келтирилганидек, асосий яъни, сурункали юрак етишмовчилигининг комплекс муолажалари таркибида дапаглифлозин бўлган гуруҳнинг II функционал синфида пешобда коллаген IV миқдори даводан олдин ҳамда ундан бир ой кейин мос равишда 88.7 ± 5.2 мкг/л ва 69.2 ± 4.2 мкг/л га тенг бўлди ($p < 0,01$). Даво жараёнининг олтинчи ойида бу кўрсаткич 58.2 ± 3.4 мкг/л гача 34,3% га яхшиланди ва улар ўзаро солиштирилганда юқори ишончли) фарқ ($p < 0,001$) қайд этилди. Дапаглифлозин қабул қилмаган назорат гуруҳидаги иккинчи функционал синфидаги беморларда эса ушбу фиброз маркери кўрсаткичлари даводан олдин 85.4 ± 5.4 мкг/л га тенг бўлди ва ундан

бир ҳамда олти ой ўтганда сўнг мос равишда қуйидагича ўзгарди: 76.6 ± 4.8 мкг/л ($p > 0,05$); 70.2 ± 3.8 мкг/л ($p < 0,05$).

Асосий гуруҳнинг III функционал синфи аниқланган беморлар пешобда коллаген IV кўрсаткичи даводан олдин 95.4 ± 5.6 мкг/л га ва бир ой ўтгандан кейин 78.6 ± 4.8 мкг/л ни ташкил этган бўлса, муолажаларнинг олтинчи ойида бу кўрсаткич 65.3 ± 4.5 мкг/л га 1,46 мартаба ижобий ўзгарганлиги аниқланди ва фарқ ($p < 0,001$) юқори ишончли бўлди. Назорат гуруҳидаги учинчи функционал синфидаги беморларда эса ушбу фиброз маркери кўрсаткичлари даводан олдин 93.4 ± 4.6 мкг/л га тенг бўлди ва ундан бир ҳамда олти ой ўтганда сўнг мос равишда қуйидагича ўзгарди: 80.7 ± 5.2 мкг/л ($p > 0,05$); 76.2 ± 4.2 мкг/л ($p < 0,01$).

Сўнги йилларда адабиётларда келтирилган кўп сонли маълумотлар билан бир қаторда ГНКТ2и лари метаболик стрессни енгиллаштириши буйрак пўстлоқ қисмида оксигенацияни меъёрлаштириши ва тубулоинтерстициал фиброзни камайтириши, унинг проксимал каналчалари атрофидаги гипоксик ҳолатни пасайтиради [123; 1985–1987-б]. Бу қисман ушбу уруҳ перпаратларни гематологик ҳолатни яхшилаб организмни кислород билан таъминланишига ижобий таъсир қилиши билан ҳам боғлиқ [55; 356–363-б, 79; 57–66-б, 124; 844–847-б].

Бизнинг назаримизда кузатувимизнинг олтинчи ойида коллаген IV нинг пешоб орқали ажралишининг камайиши дапаглифлозиннинг юқорида адабиётларда келтирилган буйрак тубулоинтерстициал тизимида нефропротектив таъсир кўрсатиши натижасида кузатилади деб ҳисоблаш мумкин. Сўнги ўн йилликда ўтказилган кузутувларда буйракдаги фиброз жараёнлари каналчалар оралиқ тўқимасидан бошланиб ундан сўнг буйракнинг бошқа қисмларига тарқалади деган маълумотлар мавжуд.

V БОБ. СУРУНКАЛИ ЮРАК ЕТИШМОВЧИЛИГИ МАВЖУД КАМҚОНЛИК РИВОЖЛАНГАН БЕМОРЛАРДА ТУРЛИ ТАРКИБЛИ СТАНДАРТ МУОЛАЖАЛАРДАН ОЛДИН ВА KEYИН УЛАРНИНГ ХАЁТ СИФАТИНИ БАҲОЛАШ.

Сўнги йилларда турли патологик жараёнлар мавжуд беморлар ҳаёт сифатини баҳолашда қатор сўровномалардан фойдаланилади. Жумладан сурункали юрак етишмовчилиги ташхиси қўйилган беморлар ҳаёт сифатини баҳолашда аксарият ҳолларда Миннесот сўровномасидан фойдаланилган. Лекин АҚШ да кўпроқ ўз қамрови бўйича Миннесот сўровномасидан фарқ қиладиган Канзас сўровномасидан фойдаланилади. Шунинг эътиборга олиб биз ҳам тадқиқотга жалб қилинган беморларда муолажалардан олдин ва кейин уларнинг ҳаёт сифатини ўрганишда сўнги сўровномани қўлладик. Олинган натижалар 5.1 жадвалда баён қилинган.

5.1-жадвал

Кузатувдаги асосий ва назорат гуруҳидаги беморларда даврдан олдинги ва кейинги Канзас сўровномаси бўйича аниқланган ҳаёт сифати даражаси.

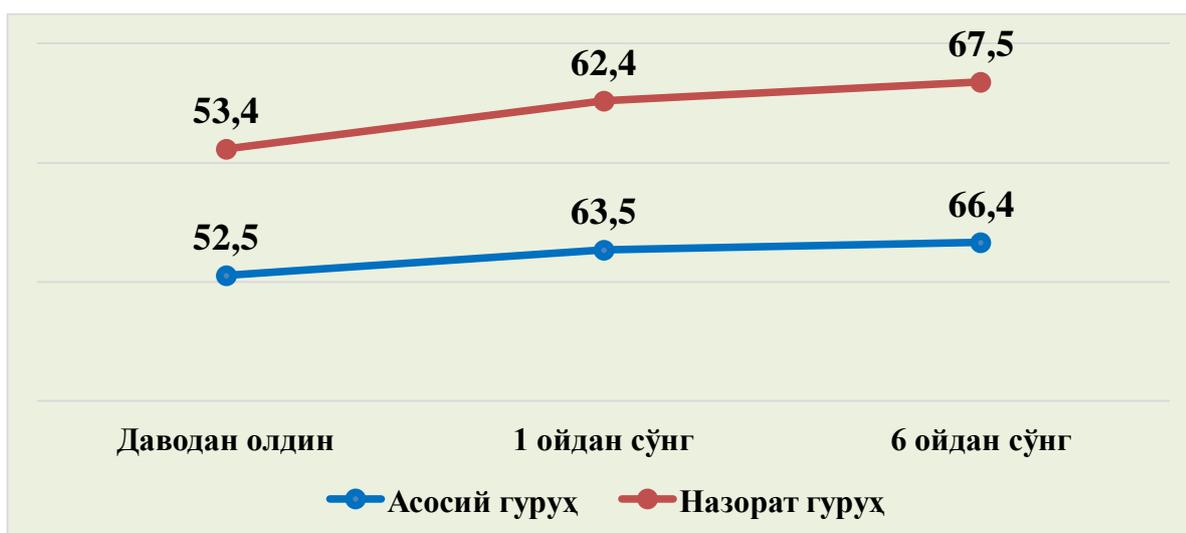
Кўрсаткичлар	Биринчи (асосий) гуруҳ, n=80			Иккинчи (назорат) гуруҳи, n=40		
	Муолажадан олдин	Бир ойдан сўнг	Олти ойдан сўнг	Муолажадан олдин	Бир ойдан сўнг	Олти ойдан сўнг
Жисмоний чегараланиш	53,4±5,3	65,2±4,1	68,5±4,8**	54,1±4,4	62,4±4,5	66,7±3,8*
Шикоятлар	54,5±5,0	69,4±4,5*	71,8±4,5**	56,3±4,1	68,4±3,9	73,6±4,5*
Ижтимоий чегараланиш	48,1±2,6	56,4±2,8*	63,2±3,4***	51,8±3,6	66,5±4,0*	68,2±3,8**
Ҳаёт сифати	54,6±3,8	60,8±3,2**	73,6±3,6***	52,4±4,2	64,5±3,5*	68,4±3,9**

Изоҳ * - муолажадан олдинги ва кейинги кўрсаткичлар фарқи ишончилиги (*-P <0.05, ** - P <0.01, *** - P<0.001).

Канзас сўровномаси бўйича олинган натижаларга кўра, дапаглифлозин қабул қилган асосий гуруҳда беморларнинг жисмоний чегараланиш кўрсаткичлари даврдан олдин 53,4±5,3 балл ни ташкил этган бўлса, унинг биринчи ҳамда олтинчи ойларида мос равишда 65,2±4,1 ва 68,5±4,8 балл (P <0.01) га тенг бўлди. Назорат гуруҳида эса бу кўрсаткичлар мос равишда 54,1±4,4, 62,4±4,5 ва 66,7±3,8 баллни (P<0.05) ташкил этди. Беморлар

шикоятлари биринчи гуруҳда даводан олдин $54,5 \pm 5,0$ баллга, бир ойдан сўнг $69,4 \pm 4,5$ баллга ($P < 0,05$) ва олти ойдан сўнг $71,8 \pm 4,5$ баллга ($P < 0,01$) тенг бўлди. Назорат гуруҳида даводан олдин ва бир ойдан кейин $56,3 \pm 4,1$ баллдан $68,4 \pm 3,9$ баллга сезиларли ошган бўлса ҳам ишончли фарқ кузатилмади, лекин даво муолажаларининг олтинчи ойида олинган ($73,6 \pm 4,5$ балл) натижалар даводан олдинги кўрсаткичларга нисбатан солиштирилганда фарқлар ишончли ($P < 0,05$) бўлди. Ижтимоий чегараланиш асосий ва назорат гуруҳида даводан олдин ва бир ойдан кейин мос равишда $48,1 \pm 2,6$ дан $56,4 \pm 2,8$ баллга ($P < 0,05$) ҳамда $51,8 \pm 3,6$ дан $66,5 \pm 4,0$ баллга ($P < 0,05$) яхшиланди. Олти ойдан кейин асосий гуруҳда $63,2 \pm 3,4$ баллни ($P < 0,01$), назорат гуруҳида $68,2 \pm 3,8$ баллни ($P < 0,001$) ташкил этди. Ҳаёт сифати асосий гуруҳда даводан олдин $54,6 \pm 3,8$ баллга унинг биринчи ойидан сўнг $60,8 \pm 3,2$ баллга тенг бўлиб ишончли фарқ кузатилди. Даво муолажаларининг олтинчи ойида унинг кўрсаткичи $73,6 \pm 3,6$ баллни ташкил этди ва юқори ишончли фарқ ($P < 0,001$) аниқланди. Назорат гуруҳида ҳаёт сифати даводан олдин, бир ва олти ойдан кейин мос равишда $52,4 \pm 4,2$, $64,5 \pm 3,5$ ($P < 0,05$) ва $68,4 \pm 3,9$ баллга тенг ($P < 0,01$) бўлди.

Асосий ва назорат гуруҳидаги беморларда Канзас сўровномаси бўйича олинган ўртача умумий ҳаёт сифати кўрсаткичи 5.2-расмда келтирилган



5.2-расм. Асосий ва назорат гуруҳидаги беморларда Канзас сўровномаси бўйича олинган ўртача умумий ҳаёт сифати кўрсаткичи

Изоҳ * - муолажадан олдинги ва кейинги кўрсаткичлар фарқи ишончилиги (** - $P < 0,01$, *** - $P < 0,001$).

Канзас сўровномаси бўйича олинган ўртача умумий балл асосий гуруҳда даводан олдин ва бир ойдан кейин $52,5 \pm 4,6$ баллдан $63,5 \pm 3,2$ баллга ($P > 0.05$), назорат гуруҳида эса $53,4 \pm 3,8$ баллдан $62,4 \pm 3,2$ баллга ўзгарди ($P > 0.05$). Ўтказилган даво муолажаларининг олти ойинчи ойдан сўнг ҳаёт сифати кўрсаткичи асосий гуруҳда 1.27 мартаба ($P < 0.001$), назорат гуруҳида эса 1,2 мартаба ($P < 0.01$) ошди.

Тадқиқотимизда олинган натижалар баъзи муаллифлар томонидан глюкоза натрий котранспартори 2 тип ингибиторларини сурункали юрак этишмовчилиги аниқланган беморларни ҳаёт сифатига клиник ҳолатига, шифохонага қайта ётишларига ҳамда даволаниш муддатларига ижобий таъсир этиши баён этилган маълумотларга монанд келади [191; 13–19-б]. Лекин улардан фарқли ўлароқ биз ўз кузатувимизда беморлар ҳаёт сифатини баҳолашда АҚШ ва Европа давлатларида умумтан олинган Канзас сўровномасидан фойдаландик.

ХОТИМА

Сурункали юрак етишмовчилиги (СЮЕ) нафақат Республикамизда, балки бутун дунёда ҳам муҳим тиббий ва ижтимоий масала ҳисбланади. Маълумки, ушбу оғир асорат юрак қон-томир хасталикларининг пировард натижасида ривожланади ва беморлар ҳаёт сифати ҳамда унинг давомийлигини кескин ёмонлаштиради. Унга кўп ҳолларда барча минтақалардаги аҳоли орасида кенг тарқалган юрак ишемик касаллигининг турли шакллари ва юқори қон босими сабаб бўлади.

21 асрда беморлар ҳаёт давомийлигининг узайиши юрак қон томир касалликларини даволашнинг самарали усулларининг жорий этилиши СЮЕ билан оғриган беморлар сонининг тобора кўпайишига олиб келмоқда. Юқоридагилар билан бир қаторда бунга жаҳонда, жумладан Республикамизда аҳолининг ўртача ёшининг ошиши ҳам маълум даражада таъсир қилмоқда [111; 141-б].

СЮЕ кузатиладиган кўп сонли асоратлар орасида анемия ҳам кўп учрайдиган клиник ҳолатлардан бири саналади. Ўтказилган қатор клиник кузатувлар СЮЕ мавжуд беморларнинг 7 фоиздан 79 фоизгача камқонлик ривожланишини кўрсатади [199; 254-60-б, 203; 157-б, 117; 908-б, 181; 25-31-б]. Ушбу гуруҳ беморларда олинган натижаларнинг бир-биридан анча катта фарқ қилишига анемияни баҳолашда умумқабул қилинган стандарт усуллардан фойдаланилмаганлиги унга олиб келувчи этиологик омиллар ва шу билан бир қаторда сурункали юрак етишмовчилигининг оғирлик даражаларининг (функционал синфлари) турлича эканлиги, кузатувлар турлича иқтисодий даражадаги минтақаларда олиб борилганлиги ва бошқа бир қанча омиллар билан боғлиқ бўлиши мумкин [81, 181; 25-31-б]. СЮЕ да камқонликнинг мавжудлиги муҳим хавф омилларидан бири эканлиги илк маротаба Фремингем тадқиқотларида қайд этилган. Ундан олдинроқ Yusuf S ва ҳаммуаллифлари томонидан ўтказилган текширишда эса СЮЕ даги кузатиладиган ўлим ҳамда гематокрит кўрсаткичлари билан манфий корреляцион алоқа мавжудлиги айтиб ўтилган [164].

Олиб борилган кўп сонли тадқиқотлар мавжудигига қарамасдан СЮЕ да анемиянинг юзага келиш механизми тўлиқ аниқланмаган. Адабиётларда унга қон реологиясининг бузилиши, ренал дисфункция, айрим дори воситалари [ангиотензинни айланттирувчи фермент ингибиторлари (ААФИ), ангиотензин II рецепторлари антогонистлари (АРА), β-адреноблокаторлар (БАБ), ацетилсалицил кислоталари], цитокинлар таъсири, ичакларда сўрилишнинг бузилиш синдроми ва бошқа жараёнлар таъсир қилади деган маълумотлар келтирилган [20; 1850–4-б, 44; 81-92-б].

Сурункали юрак етишмовчилиги билан касалланган беморлар сони бутун дунёда, шу жумладан мамлакатимизда ҳам тобора кўпайиб бораётганлиги ва унга камқонлик қўшилганда уларнинг ҳаёт сифати ва унинг давомийлиги кескин ёмонлашиши инобатга олинса мазкур муаммо ўта жиддий аҳамиятга эга эканлигини тасдиқлайди.

Дунёнинг аксарият мамлакатларида СЮЕ камқонликнинг учраши, сабаблари ва унда даволашни мувофиқлаштириш борасида илмий изланишлар олиб борилмоқда [199; 254–60-б, 81, 181; 25-31-б, 200; 651-60-б, 197; 128–30-б, 169; 50–5-б, 198; 37–46-б, 20; 1850–4-б, 59; 16-б, 6; 501–511-б, 189]. СЮЕ камқонликнинг сабаблари турлича эканлиги билан бир қаторда унинг структураси ҳам ҳар хиллиги тўғрисида тадқиқотчилар томонидан фикрлар айтилган. СЮЕ камқонлик синдромини учрашига бағишланган йирик Канада кузатувида (n=12065) темир танқислиги камқонлиги 58%, витамин В₁₂ камқонлиги 27%, 8% ҳолатларда фолий танқислиги ва фақат 7% беморларда сурункали касалликлар камқонлиги учраши қайд этилган [200; 651-60-б].

J. Ezekowitz ва ҳаммуаллифлар темир танқислигини 21%, бошқа гемопэтик омиллар 8%, сурункали касалликлар камқонлиги ва бошқа камқонликлар мос равишда 58% ва 13% аниқланганлигини келтиришган [37; 223–5-б, 38; 1342-433-б].

Россия ва Украина олимлари кузатувларида СЮЕ 24-40% темир танқислиги камқонлиги, 4-7% витамин В₁₂ етишмовчилиги, 4-11% сабаби

аниқланмаган ҳолатлар бўлганлиги, 46-69% сурункали касалликлар камқонлиги мезонлари борлиги кўрсатилган [200; 651-60-б, 59; 16-б, 121; 250-б].

Адабиётлардаги мавжуд маълумотларга кўра СЮЕ сурункали касалликлар билан кечганда аксарият ҳолларда қонда ўткир фазали оқсил гепсидин юқори бўлади [101; 328–33-б]. У темирни хужайралардан қонга ўтишини таъминловчи ферропортин экспрессиясини блоклайди.

Қатор тадқиқотларда СЮЕ мавжуд беморларда миокард қисқарувчанлик фаолияти сусайишидан анча олдин буйраклар функционал захираси камайиши кўрсатилган. СЮЕ шаклланишининг бошланғич даврларида буйрак натрий мувозанатини монанд ушлаб туриш қобилиятини йўқотади. Кейин буйрак перфузияси, коптокчалар фильтрацияси тезлиги камаяди ва юрак етишмовчилиги билан параллел равишда оғир буйрак етишмовчилиги шаклланади [199; 254–60-б].

СЮЕда камқонлик, хусусан сурункали касалликлар камқонлиги ривожланишида патологик яллиғланиш олди цитокинлари синтези кўпайиши тўғрисида фикрлар мавжуд [180; 165–9-б].

Эритропоэз сўниши ва камқонлик ривожланишида СЮЕ даволашда қўлланиладиган дорилар алоҳида аҳамиятга эга эканлиги тўғрисида қатор фикрлар айтилган. Маълумки ренин-ангиотензин тизими (РАТ) эритроцитлар сони ва қон плазмаси миқдорини бошқаришда муҳим рол ўйнайди [24; 268–75-б]. Ангиотензин II концентрациясини қон плазмасида кўпайиши буйрак мия моддаси фибробластларида перитубуляр парциал кислород босимини пасайишига олиб келади. Бу ўз навбатида хужайралар ичида кислороднинг фаол шакллари концентрациясини кўпайишига ҳамда гипоксия омили фаоллашишига ва натижада эритропоэтин гени экспрессияси кўпайишига сабаб бўлади. Шунингдек, ангиотензин IIни бевосита эритроид хужайраларга рағбатлантирувчи таъсири аниқланган [97; 2310–4-б]. Айрим маълумотлар СЮЕ даволашда жаҳондаги нуфузли ташкилотлар томонидан тавсия этилган ва стандартга киритилган айрим дорилар, жумладан ААФИ узоқ муддат қабул қилиш камқонликка олиб келишини тасдиқлайди. ААФИларини СЮЕда

камқонлик ривожланишидаги ўрни А. Ishani ва ҳаммуаллифлар томонидан кўрсатилган. Унга кўра кузатувнинг илк даврида гематокрит кўрсаткичлари меъёрида бўлган СЮЕ мавжуд беморларда эналаприл билан даволанишдан бир йил кейин камқонлик аниқланганлар сони ишончли кўпайган [57;391–9-б].

Шу билан бир қаторда сўнгги йилларда СЮЕ қандли диабетсиз кечган ва чап қоринча қон отиш фракцияси паст беморларда кўп сон гликемик бўлмаган самарали янги қандни камайтириш хусусиятига эга бўлган глюкоза-натрий симпортер 2 ингибитори гуруҳига кирувчи дориларни камқонликда ҳам самарадорлиги кўрсатилган. Хусусан ушбу гуруҳга кирувчи дапаглифлозин (форсига)ни қабул қилган беморларда гематокрит ишончли кўпайиши аниқланган. Бу ҳолатни айрим тадқиқотчиларнинг фикрига кўра препаратни нефропротектив таъсири натижасида эритропозтин синтези кучайиши билан боғлаш мумкин [107; 1001-б, 84; 704-707-б, 33; 312-320-б]. Унинг буйрак ичи гемодинамикасига ижобий таъсири, натрийурезни кўпайтириши, яллиғланиш олди цитокинлари синтезини сусайтириши нефропротектив таъсир кўрсатади деган фикрлар мавжуд [184, 47; 1210-б, 31; 617-628-б, 40; 708-715-б].

Ўзбекистонда ҳам СЮЕ камқонлик билан кечганда уни замонавий ташхислаш, даволаш ва ушбу ҳолатни беморлар ҳаёт сифатига таъсирига бағишланган қатор илмий тадқиқотлар олиб борилган [175; 71 -73-б, 174; 71 -73-б, 10; 44-65-б, 173; 81 – 92-б].

Лекин ҳозирча СЮЕ камқонлик билан кечганда ААФИ ва глюкоза-натрий симпортер 2 ингибитори гуруҳига кирувчи дориларни камқонликка таъсири солиштирма ўрганилмаган. Шунинг эътиборга олиб олдимишга қуйидаги мақсад ва вазифаларни қўйдик.

Режалаштирилган илмий иш Тошкент тиббиёт академияси кўп тармоқли клиникаси филиалининг кардиология ва кардиореабилитация бўлимларида 2021-2022 йилларда даволанган ва амбулатор кузатувда бўлган беморларда амалга оширилди. Барча беморларда сурункали юрак етишмовчилиги юрак ишемик касаллиги ва артериал гипертензия негизида ривожланган эди. Тадқиқотимизни белгаланган мақсад ва вазифалардан келиб чиқиб қуйидагича амалга оширдик.

Унга сурункали юрак етишмовчилигининг II ва III функционал синфи ташхиси қўйилган камқонлик аниқланган 120 та беморлар жалб қилинди. Улар ўз навбатида икки гуруҳга бўлиндилар. Биринчи яни асосий гуруҳга СЮЕнинг комплекс стандарт давоси таркибида глюкоза-натрий котранспортори 2 тип ингибитори (глифлозинлар) вакили дапаглифлозин олган 80 нафар бемор киритилди. Беморларнинг 41.5% (33) эркаклар ва 58.5% (47) аёллар ташкил этдилар. Уларнинг ўртача ёши $65,1 \pm 1,2$ га тенг бўлди. Биринчи гуруҳ сурункали юрак етишмовчилигининг функционал синфлари инобатга олинган ҳолда иккита кичик гуруҳларга ажратилди. Уларнинг биринчи кичик гуруҳини 24 (60%) эркак ва 16 (40%) аёлдан иборат 2 функционал финф мавжуд 40 нафар бемор ташкил қилиб, ўртача ёши $65,2 \pm 1,4$ ёш бўлди. Сурункали юрак етишмовчилиги 3 функционал синфи мавжуд 40 та бемор иккинчи кичик гуруҳга киритилди. Уларни 47,5% (19) эркак ва 52.5% (21) аёллар ташкил қилди ва ўртача ёши $65,1 \pm 1,6$ га тенг бўлди.

Назорат яъни иккинчи гуруҳга сурункали юрак етишмовчилиги II ва III функционал синфи мавжуд бўлган 40 та бемор жалб қилинди. Улардан аёллар ва эркаклар сони бир хил 20 (50%) нафардан бўлди, ўртача ёши эса $66,3 \pm 2,0$ ни ташкил этди.

Асосий гуруҳ каби назорат гуруҳи ҳам таркибида 20 тадан СЮЕ II ва III функционал синфи бўлган иккитта кичик гуруҳга тақсимланди. Гуруҳдаги беморларнинг ўртача ёши мос равишда $68,4 \pm 2,1$ ва $64,4 \pm 1,2$ ни ташкил этиб, аёл ҳамда эркаклар нисбати 50% га тенг бўлди.

Кузатувдагиларда камқонликнинг ташхислаш меъзони сифатида гемоглобин миқдори эркаклар ва аёллар учун мос равишда 130,0 г/л ҳамда 120,0 г/л дан пастлиги ҳисобга олинди. Гематологик кўрсаткичлардан қуйидагилар аниқланди: гемоглобин, эритроцитлар сони, ферритин, эритропоэтин, зардобдаги темир. Функционал текширувлардан электрокардиография ва эхокардиография текширувлари ўтказилди.

Кузатувга олиш меъзонлари. ЮИЖ ҳамда ГК негизида ривожланган СЮЕ ва камқонлик мавжуд беморлар.

Тадқиқотдан истисно қилишга асос бўлган мезонлар. Ўткир миокард инфаркти ва ностабил стенокардия, артериал гипотония, оғир аритмиялар, II-III даражали атриовентрикуляр блокадалар, туғма ва орттирилган юрак нуқсонлари, бош миёда қон айланишини ўткир бузилиши, аутоиммун ҳамда бириктирувчи тўқиманинг диффуз касалликлари, ўткир ва сурункали яллиғланиш касалликларини авж олиш даври, коптокчалар фильтрацияси бир дақиқада 45 мл ва ундан кам бўлган беморлар, жигар етишмовчилиги билан кечувчи жигар касалликлари, бронхиал астма ҳамда ўпканинг сурункали обструктив касаллигини авж олиш даври, оғир даражадаги нафас етишмовчилиги, онкологик касалликлар, руҳий хасталиклар, алкоголизм ва мегалобласт, гемолитик, апластик камқонликлар мавжуд бўлган беморлар.

Кузатувдаги беморларда лаборатор–асбобий ва функционал текширувлар беморлар шифохонага ётқизилгандан сўнг 1 - 3 кунларда ва кейинги текширув даволашнинг 1 оyi ва 6 ой проспектив кузатувдан сўнг ўтказилди. Дастлаб барча беморларни шикоят, анамнези, объектив кўриқда клиник ҳолати, ҳаёт сифати ва жисмоний юкламаларга чидамлилиги баҳоланиб, умумий пешоб тахлили, қоннинг умумклиник, биокимёвий ва қон ивиш тизими тахлиллари, қоннинг липид спектри, иммунофермент тахлил усулида сийдикда коллаген IV, қон зардобидаги ферритин, эритропоэтинни миқдорий кўрсаткичлари ўрганилди. Беморларнинг барчасида ЭКГ, кўрсатмаларга кўра бир-кеча кундузли ЭКГ холтер мониторинг, ЭхоКГ текширувлари ўтказилди ва уларнинг клиник ҳолатини баҳолаш шкаласи ҳамда ҳаёт сифатини аниқлаш бўйича Канзас сўровномасидан фойдаланилди.

Кузатувдаги беморларга СЮЕ нинг комплекс стандарт давоси тавсия қилинди. Ҳар бир беморга ангиотензин айланттирувчи фермент ингибиторлари, ангиотензин рецепторлари антагонистлари, бетта блокаторлар, минералокортикоид рецепторлари антагонисти индивидуал равишда буюрилди. Асосий гуруҳга назорат гуруҳидан фарқли равишда глифлозинлар вакили дапаглифлозин тавсия қилинди. Анемияга қарши темир препаратлари махсус

формула ёрдамида ҳисобланди ва вена ичига темир (III) гидроксид сахароза комплекси юборилди.

Ўтказилган қатор тадқиқотларда камқонлик ривожланган сурункали юрак етишмовчилигида темир препаратларини қўллаш, нафақат камқонликга балки асосий касаллик кечишига ижобий таъсир этиши аниқланган [8; 1056-б, 149; 1374–1383-б, 41; 1267–1276-б]

Беморларнинг ҳаёт сифати кўрсаткичлари даво муолажаларидан олдин ва кейин динмикада Канзас сўровномаси ёрдамида ҳисобланди. Барча лаборатор ва инструментал таҳлиллар текширувнинг биринчи ва олтинчи ойида амалга оширилди. Уларда қуйидаги мезонлар аниқланилганда касаллик ижобий кечган деб ҳисобланилди: 6 ой проспектив кузатувдаги СЮЕнинг стандарт давосини қабул қилган беморларда касаллик клиник белгиларини авж олиши кузатилмаган ёки илгари мавжуд бўлган шикоятлари камайганлиги, касалликнинг NYHA бўйича ФС ўзгармаган/камайганлиги, гемодинамик кўрсаткичларини турғунлиги, лаборатор-асбобий текшириш натижаларида салбий ўзгаришлар йўқ ёки ижобий ўзгарганлиги, шифохонага ётиш сони ошмаган ёки унга ётиш мухтожлиги бўлмаган ҳолатлар.

Илмий ишда олинган натижаларга SPSS 25.0 (SPSS Inc., Chicago, IL) компьютер дастури ёрдамида статистик ишлов берилди. Жадвалларда келтирилган барча кўрсаткичларнинг ўртача арифметик кўрсаткичи ва стандарт хатоликлари ($M \pm m$) ҳисобланилди. Гуруҳлар ўртасида таққослашлар Крускал-Уоллис нинг U- мезон ёрдамида доимий ўзгарувчилар ва тоифали ўзгарувчанлар учун Хи квадрат ёки Фишер тести қўлланилди. Корреляцион таҳлил Пирсон коэффицентидан ва унинг аҳамияти ишончлилиқ жадвалларидан фойдаланиб аниқланди. Шунингдек, ушбу текширувда касалликни популяцияда тарқалганлик кўрсаткичлари (PPV – салбий деб таснифланган ижобий натижалар ҳамда NPV-ижобий деб таснифланган салбий натижалар) фоизларда ифодаланади.

Маълумки, СЮЕ мавжуд беморларнинг аксарияти клиник тавсияларда батафсил келтирилган муолажаларни қабул қиладилар [88; 3599-3726-б]. Ушбу

дори гуруҳларининг СЮЕ кечишига ва беморлардаги мавжуд камқонликга таъсири муҳим аҳамиятга эга. Жаҳонда айрим кузатувларда сакубитрил/валсартан камқонлик билан кечувчи СБК билан асоратланган СЮЕ ижобий таъсири тўғрисида маълумотлар мавжуд. Аммо муаллифлар олинган натижаларни кенг қамровли тадқиқотларда тасдиқлаш лозимлигини қайд этадилар [118; 93-97-б].

Ундан ташқари, натрий глюкоза котранспортери 2 тип ингибиторлари гуруҳидаги препаратларни гемокрит кўрсаткичлари ва камқонлик даражасига самарали таъсири тўғрисида қатор тадқиқотлар мавжуд [33; 312-320-б]. Муаллифлар препаратларнинг буйракларда эритропоэтин синтезини ошириши натижасида ушбу ижобий таъсир кузатилади деб таъкидлайдилар [84].

Натрий глюкоза котранспортери 2 тип ингибиторлари тизимли яллиғланишга қарши таъсири организмда гепсидин синтезини камайтириш орқали юзага келади [47; 1210-б]. Ўтказилган қатор тадқиқотларда (ДАРА-НФ, EMPEROR Reduced) дапаглифлозин ёки эмпаглифлозинни сурункали юрак етишмовчилиги негизида ривожланган камқонлик мавжуд беморларда қўллаш уни қабул қилмаганларга нисбатан ижобий натижалар олинганлиги келтирилган. Жумладан, эмпаглифлозин қабул қилганларда анемия юзага келиш хавфи 51% (95% ИО 0,41–0,59) $P < 0,001$) га тенг бўлган [31; 617-628-б, 40; 708-715-б].

Тадқиқотимиздаги асосий гуруҳига стационар муолажалар давомида таркибида натрий глюкоза ко-транспортери 2-тип ингибитори вакили-дапаглифлозин бўлган сурункали юрак етишмовчилигининг комплекс стандарт давоси буюрилди. Уларга қўшимча равишда камқонликни бартараф этиш учун темир препарати (Ferric (III) hydroxide saccharose complex) тавсия қилинди. Темир етишмовчилигини бартараф этиш учун буюрилган дори препаратлари, темир (III) гидроксид сахароза комплекси препарати давоси учун қабул қилинган махсус тенглама (умумий темир танқислиги = тана вазни оғирлиги, кг х (150 - бемор гемоглобини кўрсаткичи Нб, г/л) Ч 0,24 + 500 мг) орқали аниқланди. Иккинчи, яъни назорат гуруҳига СЮЕ стандарт давоси ҳамда асосий гуруҳидаги каби

антианемик даво буюрилди. Беморларда барча кўрсаткичлар муолажалардан кейин биринчи ҳамда динамикада кузатувнинг олтинчи ойида текширилди.

Гемоглобин кўрсаткичлари асосий гуруҳ беморларда даводан олдин ҳамда бир ойдан кейин мос равишда $108,8 \pm 1,4$ ва $124,5 \pm 2,4$ г/л га тенг бўлиб 14.5% ошиб, фарқлар юқори ишончли бўлди ($P < 0,001$). Таққослаш гуруҳида унинг микдори муолажадан олдин $106,4 \pm 1,2$ ва кейин $120,8 \pm 1,6$ г/л ни ташкил этиб 13,4% юқорилади ($P < 0,001$). Қон зардобидаги эритроцитлар сони асосий ҳамда назорат гуруҳида муолажалардан олдин мос равишда $3,7 \pm 0,05 \cdot 10^{12}$ л ва $3,6 \pm 0,03 \cdot 10^{12}$ л ни, муолажалардан кейин эса мос равишда $4,1 \pm 0,03 \cdot 10^{12}$ л ҳамда $3,9 \pm 0,02 \cdot 10^{12}$ л га ошиб юқори ишончли ўзгаришлар аниқланди ($P < 0,001$). Эритроцитлар чўкиш тезлиги асосий гуруҳда $14,4 \pm 0,7$ мм/соатдан $10,8 \pm 0,9$ мм/соатга, назорат гуруҳида $14,6 \pm 1,0$ мм/соатдан $10,4 \pm 0,8$ мм/соатга камайиб, юқори ишончли фарқ кузатилди. Лейкоцитлар сони асосий гуруҳда $7,0 \pm 0,2$ дан $6,6 \pm 0,4 \cdot 10^9$ л га ва назорат гуруҳида $7,2 \pm 0,5$ дан $6,7 \pm 0,3 \cdot 10^9$ л га камайди. Иккала гуруҳда ҳам сезиларли ўзгаришлар кузатилган бўлса ҳам фарқлар ишончли бўлмади ($p > 0,05$). Тромбоцитлар сони асосий гуруҳда муолажадан олдин $220,1 \pm 1,2 \cdot 10^9$ л ва кейин $226,4 \pm 2,8 \cdot 10^9$ л ни ташкил этиб, ишончли фарқ аниқланди ($P < 0,05$). Назорат гуруҳида уларнинг сони эса муолажалардан олдин ҳамда кейин мос равишда $223,5 \pm 3,2 \cdot 10^9$ л ва $228,6 \pm 3,1 \cdot 10^9$ л га тенг бўлди, лекин кўрсаткичлар солиштирма ўрганилганда ишончли фарқ кузатилмади ($p > 0,05$).

Муолажадан олдин асосий гуруҳдаги СЮЕ темир танқислик камқонлиги мавжуд беморларда қоннинг гематокрит кўрсаткичи $36,8 \pm 0,9$ %ни, назорат гуруҳида $36,4 \pm 0,5$ %ни ташкил этди. Муолажадан кейин гуруҳлар ўртасида ушбу кўрсаткич мос равишда $40,3 \pm 1,1$ ва $39,7 \pm 1,2$ % га тенг бўлди. Олинган натижалар ўзаро солиштирма ўрганилганда иккала гуруҳда ҳам ишончли фарқ қайд этилди ($P < 0,05$).

Ўтказилган солиштирма ўрганиш асосий ва назорат гуруҳидаги беморларда қоннинг умумий таҳлилида комплекс муолажалардан кейин ижобий ўзгаришлар кузатилган бўлса ҳам улар бир биридан ишончли фарқ қилмадилар.

Қон зардобидаги темир миқдори асосий гуруҳда муолажадан кейин $11.6 \pm 0,8$ мкмоль/л дан 24.2 ± 1.9 мкмоль/л га 2,2 маротаба ошди ва юқори ишончли фарқ ($P < 0,001$) аниқланди. Назорат гуруҳида унинг миқдори 10.4 ± 0.6 мкмоль/л дан 20.1 ± 1.2 мкмоль/л га (2.0 маротаба) юқори ишончли ($P < 0,001$) ошди. Ўтказилган антианемик даво муолажаларидан сўнг қон зардобидаги ферритин миқдори асосий гуруҳда 130.7 ± 5.9 дан 247.5 ± 6.8 га 1,9 маротаба, назорат гуруҳида 129.6 ± 4.5 дан 238.2 ± 5.9 мкг/л га 1,7 маротаба кўтарилди ҳамда иккала гуруҳда ҳам юқори ишончли ($P < 0,001$) фарқ қайд этилди. Ҳар иккала гуруҳларда ҳам кўрсаткичлар ишончли ошган бўлса ҳам дапаглифозин+ темир III сахароза комплекси қабул қилган асосий гуруҳда ижобий ўзгаришга мойиллик юқори эканлиги қайд этилди. Бу глюкоза натрий котранспортори 2 тип ингибиторларининг темир алмашинувига сезиларли таъсир этишини тасдиқлайди.

Маълумки, камқонлик мавжуд беморлар организмида гипоксик жараёнларга жавобан эритропоэтин ишлаб чиқарилиши кучаяди. Шу муносабат билан ҳар иккала гуруҳ беморларда муолажалардан олдин ва кейин қон зардобидаги эритропоэтин миқдори қиёсий ўрганилди. Асосий гуруҳда унинг миқдори даводан олдин $9,4 \pm 1.3$ mIU/ml ни, даводан кейин 14.6 ± 1.6 mIU/ml ни ташкил этиб 1.6 маротаба кўпайди улар ўртасида ишончли ($p < 0,05$) фарқ аниқланди. Назорат гуруҳида мос равишда 9.6 ± 1.4 ва 13.4 ± 2.2 mIU/mlга тенг бўлиб 1,4 маротаба ошган бўлса ҳам ишончли фарқ ($p > 0,05$) кузатилмади. Асосий гуруҳда олинган натижалар натрий котранспортори 2 тип ингибиторларининг эритропоэтин синтезига ижобий таъсир этишини тасдиқлайди.

СЮЕ III ФС мавжуд асосий гуруҳ беморларда гемоглобин кўрсаткичлари муолажадан олдин $102,4 \pm 2,1$ г/л ва кейин $120,8 \pm 1,8$ г/л ни ташкил этиб, 1,2 маротаба ошди ҳамда улар орасида юқори ишончли $P < 0,001$ фарқ аниқланди. Назорат гуруҳидаги беморларда ҳам даводан кейин унинг миқдори юқори ишончли ошди ($102,4 \pm 2,4$ ва $118,2 \pm 1,8$ г/л га, 1,15 га яхшиланди, $P < 0,001$). Олиб борилган антианемик даво негизида эритроцитлар сони асосий гуруҳда

муолажадан кейин $3,6 \pm 0,04 \cdot 10^{12}$ л дан $4,0 \pm 0,02 \cdot 10^{12}$ л га 11 %га юқори ишончли ($P < 0,001$) ва назорат гуруҳида $3,6 \pm 0,06 \cdot 10^{12}$ л дан $3,8 \pm 0,03 \cdot 10^{12}$ л га 6% га ишончли ($P < 0,01$) кўтарилди. ЭЧТ асосий ҳамда назорат гуруҳида даводан кейин мос равишда $16,6 \pm 1,1$ дан $12,4 \pm 0,9$ мм/соат га ва $18,6 \pm 1,2$ дан $13,8 \pm 1,0$ мм/соат га секинлади ҳамда иккала гуруҳда ҳам 1,3 маротаба камайиб ишончли ($P < 0,01$) фарқ қайд этилди. Асосий ва назорат гуруҳидаги ўзгаришлар бир биридан ишончли фарқ қилмади. Лейкоцитлар сони асосий гуруҳда даводан олдин $7,2 \pm 0,5 \cdot 10^9$ л га ва кейин $6,7 \pm 0,3 \cdot 10^9$ л га, назорат гуруҳида $7,4 \pm 0,6 \cdot 10^9$ л дан $6,7 \pm 0,4 \cdot 10^9$ л сезиларли камайди, лекин ишончли фарқ аниқланмади. Тромбоцитлар сони асосий гуруҳда $224,6 \pm 3,2 \cdot 10^9$ л дан $232,6 \pm 3,1 \cdot 10^9$ л га, назорат гуруҳида $222,5 \pm 3,3 \cdot 10^9$ л дан $228,6 \pm 2,8 \cdot 10^9$ л га сезиларли юқорилаган бўлса ҳам гуруҳларда ишончли ($P > 0,05$) фарқлар аниқланмади. Гематокрит кўрсаткичи таркибида дапаглифозин бўлган стандарт даво қабул қилган гуруҳда муолажадан олдин $35,8 \pm 0,5\%$ ва кейин 1,1 маротаба ошиб $39,3 \pm 0,6\%$ ни, таркибида дапаглифозин бўлмаган стандарт даво қабул қилган гуруҳда даводан олдин ҳамда кейин мос равишда $34,5 \pm 0,6\%$ ва $37,6 \pm 0,5\%$ ни ташкил қилди. Иккала гуруҳда ҳам даводан кейинги кўрсаткичлар ўзаро солиштирма ўрганилганда юқори ишончли ($P < 0,001$) фарқлар қайд этилди. Қон зардобидида фибриноген миқдори асосий гуруҳда $4,1 \pm 0,4$ г/л дан $3,6 \pm 0,5$ г/л га, назорат гуруҳида $4,0 \pm 0,4$ г/л дан $3,6 \pm 0,5$ г/л га камайди ($P > 0,05$).

Ўтказилган комплекс даво муолажаларидан сўнг қон зардобидидаги темир миқдори асосий гуруҳда $9,4 \pm 0,5$ мкмоль/л дан $17,4 \pm 1,7$ мкмоль/л га, 2 маротаба, назорат гуруҳида $9,5 \pm 0,6$ мкмоль/л дан $15,8 \pm 1,3$ мкмоль/л га, 1,7 баробар ошди ва кўрсаткичлар ўзаро солиштирма ўрганилганда юқори ишончли фарқ қайд этилди ($P < 0,001$). Ферритин кўрсаткичлари муолажадан олдин гуруҳлар ўртасида мос равишда $119,6 \pm 4,3$ мкг/л ва $117,6 \pm 4,3$ мкг/л ни ташкил этди. Муолажалардан сўнг динамикада унинг миқдори асосий ҳамда назорат гуруҳида ҳам 1,4 маротаба ошиб, юқори ишончли фарқ аниқланди ($P < 0,001$).

СЮЕ III ФС мавжуд камқонлик ривожланган асосий гуруҳ беморларда эритропоэтин даводан олдин $7,8 \pm 1,5$ mIU/ml ва кейин $14,4 \pm 1,7$ mIU/ml ни ташкил

этиб ишончли ($P < 0,01$) фарқ кузатилди. Назорат гуруҳида 8.4 ± 1.7 mIU/ml дан 13.7 ± 1.4 mIU/ml га 1,7 маротаба кўтарилди ва ишончли фарқ қайд этилди ($P < 0,05$). Ушбу олинган натижалар дапаглифлозин препаратининг эритропоэтин синтезига самарали таъсири билан боғлиқ.

Муолажаларнинг биринчи ойдан кейин ҳар иккала гуруҳда ҳам кузатилган ишончли ижобий ўзгаришлар вена ичига юборилган темир препаратининг таъсири билан боғлиқ. Лекин назорат гуруҳига нисбатан асосий гуруҳда қатор кўрсаткичларининг юқори ишончли даражада ўзгаришларини глюкоза натрий котранспортори 2 тип ингибиторлари, хусусан унинг гуруҳига мансуб дапаглифлозиннинг беморлар организмидаги темир алмашинуви ва эритропоэтин синтезига рағбатлантирувчи таъсирини тасдиқлайди.

Тадқиқотга жалб қилинган асосий гуруҳ ва назорат гуруҳининг СЮЕ II-III ФС камқонлик мавжуд беморларида ўтказилган даво муолажаларидан кейин юрак ичи гемодинамикасидаги ўзгаришлар таҳлил қилинди.

Олинган натижаларга кўра асосий ва назорат гуруҳидаги беморларда чап қоринча сўнги диастолик ўлчами сезиларли равишда камайган бўлса ҳам, ўзгаришлар ишончли бўлмади (мос равишда $55,2 \pm 1,2$ мм дан $52,6 \pm 1,4$ ммга ва $56,2 \pm 1,3$ мм дан $53,5 \pm 1,2$ ммга, $P > 0,05$). Асосий гуруҳ беморларда чап қоринча сўнги диастолик ҳажми муолажалардан олдин $162,4 \pm 3,4$ мл ва кейин $152,3 \pm 3,1$ мл га тенг бўлди ҳамда ишончли фарқ аниқланди ($P < 0,05$). Чап қоринча сўнги диастолик ҳажми кўрсаткичлари назорат гуруҳида даводан олдин $166,7 \pm 5,0$ мл ва кейин $151,4 \pm 4,2$ мл га тенг бўлди. Улар ўзаро солиштирилганда ишончли фарқ кузатилди ($P < 0,05$).

Чап қоринча сўнги систолик ўлчами асосий гуруҳ беморларда муолажалардан олдин ҳамда кейин мос равишда $40,8 \pm 0,9$ мм ва $37,2 \pm 0,8$ мм га, назорат гуруҳида эса $42,4 \pm 1,5$ мм ҳамда $38,8 \pm 1,3$ мм га тенг бўлди. Олинган ушбу натижалар иккала гуруҳда ҳам муолажалардан сўнг ишончли ўзгаришлар қайд этилмаганлигини кўрсатди ($P > 0,05$).

Чап қоринча сўнги систолик ҳажми асосий гуруҳ беморларда муолажалардан олдин ва кейин мос равишда $82,6 \pm 1,6$ мл ва $73,2 \pm 1,7$ мл га тенг

бўлиб 1.13 маротаба камайди ($P < 0,01$). Такқослаш гуруҳида чап қоринча сўнги систолик ҳажми даводан олдин $87,2 \pm 2,3$ мл ва кейин $77,4 \pm 2,9$ мл ни ташкил этиб, 1,1 маротаба ишончли камайди ($P < 0,05$).

Асосий гуруҳда чап қоринча қон отиш фракцияси даводан олдин ва бир ойдан кейин 49.2 ± 1.3 % дан 54.3 ± 1.7 % га, ўртача 4,1 % ошди ҳамда улар ўзаро солиштирилганда ишончли фарқ аниқланди ($P < 0,05$). Такқослаш гуруҳида эса даводан олдин $48.8 \pm 1,5$ % ва бир ойдан кейин $53,2 \pm 1,4$ % га тенг бўлиб ўртача 2,4 % ошди, лекин фарқлар ишончли бўлмади ($P > 0,05$).

Асосий гуруҳнинг СЮЕ III ФС камқонлик мавжуд беморларида чап қоринча сўнги диастолик ўлчами муолажалардан сўнг 61.2 ± 1.5 ммдан 56.8 ± 1.4 ммга камайди ва ишончли фарқ қайд этилди ($P < 0,05$). Назорат гуруҳида ҳам ишончли ўзгаришлар кузатилди (61.4 ± 1.2 мм дан 57.2 ± 1.2 мм га камайди, $P < 0,05$). Чап қоринча сўнги диастолик ҳажми асосий гуруҳда муолажалардан олдин ҳамда кейин мос равишда 193.4 ± 5.3 мл ва 179.3 ± 3.7 мл ни ташкил этиб, ишончли фарқ аниқланди ($P < 0,05$). Назорат гуруҳида 191.4 ± 4.9 мл дан $177,8 \pm 4.3$ мл га камайди ва ишончли фарқ қайд этилди ($P < 0,05$). Чап қоринча сўнги систолик ўлчами асосий гуруҳда муолажадан олдин 46.5 ± 1.7 мм ҳамда кейин 44.2 ± 1.3 мм га тенг бўлиб ишончли фарқ кузатилмади ($P > 0,05$). Ушбу кўрсаткичлар назорат гуруҳида мос равишда 47.2 ± 1.5 мм ва 44.9 ± 1.6 мм га тенг бўлди ($P > 0,05$). Чап қоринча сўнги систолик ҳажми асосий гуруҳда 107.6 ± 2.6 мл дан 89.4 ± 2.3 мл га, 20.5% камайиб, юқори ишончли фарқ қайд этилди ($P < 0,001$). Назорат гуруҳида муолажалардан кейин 108.4 ± 3.3 мл дан 94.6 ± 4.3 мл га пасайди ва ишончли фарқ аниқланди ($P < 0,05$). Асосий гуруҳда чап қоринча қон отиш фракцияси муолажалардан олдин 43.6 ± 1.0 % ва муолажадан кейин 47.7 ± 1.7 % га тенг бўлиб, 4% га ошиб ишончли фарқ қайд этилди ($P < 0,05$). Назорат гуруҳида муолажалардан кейин 43.1 ± 1.4 % дан 46.5 ± 1.6 % га ошди аммо ишончли фарқ кузатилмади ($P > 0,05$).

Ўтказилган даво муолажаларидан кейин беморларда коптокчалар фильтрацияси тезлиги ёрдамида буйрақлар функционал ҳолати ва пешобда коллаген IV кўрсаткичлари баҳоланди.

Коптокчалар филтрацияси тезлиги асосий гуруҳнинг СЮЕ II ФС аниқланган даводан кейин, муолажалардан олдинги кўрсаткичларга нисбатан 1.16 мартаба ошди ($73,6 \pm 2,8$ мл/мин/1.73м² дан $85,6 \pm 3,1$ мл/мин/1.73м²) ва ўртача ишончли ($P < 0,01$) фарқ аниқланди. III функционал синф мавжуд сурункали юрак етишмовчилиги аниқланганларда даводан олдин $68,8 \pm 2,3$ мл/мин/1.73м² ва кейин $78,9 \pm 2,5$ мл/мин/1.73м² га тенг бўлиб 14,7% ошиб ўртача ишончли фарқ кузатилди ($P < 0,01$). Назорат гуруҳининг СЮЕ II ФС мавжуд беморларида муолажалардан сўнг $74,2 \pm 2,5$ дан $82,1 \pm 2,6$ мл/мин/1.73м² га 1.1 мартаба яхшиланди ва ишончли ўзгаришлар қайд этилди ($P < 0,05$). СЮЕ III ФС мавжуд беморларда ҳам даводан сўнг ўзгаришлар ишончли бўлди, яъни $68,4 \pm 2,5$ мл/мин/1.73м² дан $75,8 \pm 2,4$ мл/мин/1.73м² га ўзгарди ($P < 0,05$). Ўтказилган таҳлил асосий, яъни стандарт даво негизида дапаглифлозин (форсига) ҳамда вена иига темир препарати қабул қилган гуруҳда коптокчалар филтрациясининг бир ойлик муолажалардан сўнг юқори ишончли ошганлигини кўрсатди. Назорат гуруҳида ҳам ишончли ўзгаришлар кузатилди (мос равишда $P < 0,01$ ва $P < 0,05$) аммо улар яққол намоён бўлмади.

Беморлар пешобда коллаген IV нинг аниқланиши буйракларда фиброз жараёнларининг даражасини кўрсатувчи маркерлардан бири ҳисобланади.

Олиб борилган стандарт даво муолажаларидан сўнг СЮЕ стандарт давоси негизида дапаглифлозин қабул қилган II ФС мавжуд асосий гуруҳ беморларда коллаген IV кўрсаткичлари муолажалардан олдин $88,7 \pm 5,2$ мкг/л ҳамда кейин $69,2 \pm 4,2$ мкг/л ни ташкил этиб 1.3 баробар яхшиланди. Улар ўзаро таққосланганда юқори ишончли ўзгариш аниқланди ($p < 0,01$). Коллаген IV кўрсаткичлари сурункали юрак етишмовчилигининг III функционал синфида даводан олдин $95,4 \pm 5,6$ мкг/л га ва кейин $78,6 \pm 4,8$ мкг/л га тенг бўлиб 1,2 мартаба камайди ҳамда ишончли фарқ қайд этилди ($p < 0,05$).

Назорат гуруҳининг СЮЕ II ФС мавжуд беморларда пешобда коллаген IV кўрсаткичлари муолажалардан олдин ҳамда кейин $85,4 \pm 5,4$ мкг/л дан $76,6 \pm 4,8$ мкг/л га СЮЕ III ФС мавжуд беморларда кўрсаткичлар муолажадан олдин ва кейин мос равишда $93,4 \pm 4,6$ мкг/л ва $80,7 \pm 5,2$ мкг/л ни ташкил этиб, иккала

гуруҳда ҳам 1,1 маротаба камайди лекин фарқлар ишончли бўлмади ($p>0,05$). Асосий гуруҳ беморларда сийдикда коллаген IV миқдорининг муолажаларнинг биринчи ойдан сўнг ишочли камайишини стандарт даво таркибидаги дапаглифлозин (форсига)нинг буйракдаги фиброз жараёнларига ААФИларига нисбатан самарали таъсир этишини тасдиқлайди.

Тадқиқотимизнинг навбатдаги босқичида мақсад ва вазифалардан келиб чиқиб назоратдаги беморлар ярим йил муддатда кузатувга олиндилар. Уларда режалаштирилган барча текширишлар амалга оширилди.

Гемоглобин даражаси сурункали юрак етишмовчилигининг иккинчи функционал синфи аниқланган ва камқонлик билан кечган асосий гуруҳ беморларда даволашнинг олтинчи ойида $108,8\pm 1,4$ г/л дан $120,2\pm 1,8$ га кўтарилди. Улар орасидаги фарқ юқори ишончли бўлди ($p<0,001$). Эритроцитлар кўрсаткичи ушбу гуруҳда даводан олдин ва кейин мос равишда $3,6\pm 0,04*10^{12}$ л дан $3,8\pm 0,05*10^{12}$ л га ошиб, ишончли фарқ аниқланди ($p<0,01$). Қон зардобидаги темир миқдори муолажаларгача $11,6\pm 0,8$ мкмоль/л ва муолажадан олти ой ўтгандан сўнг $18,8\pm 1,5$ мкмоль/л ни ташкил этди ($p<0,001$). Беморлар қонидаги ферритин кўрсаткичларида ҳам ишончли ижобий силжишлар кузатилди (мос равишда $130,7\pm 5,9$ мкг/л га $205,6\pm 7,5$ мкг/л), ўтказилган муолажаларнинг самарали эканлиги ($p<0,001$) тасдиқланди. Шунингдек, ўтказилган муолажалар буйрақларда эритропозтин синтезига ҳам ижобий таъсир кўрсатиб, унинг қондаги миқдори даводан олдин ва ундан олти ой кейин $8,5\pm 1,3$ дан $18,7\pm 2,5$ mIU/ml га юқори ишончли ($p<0,001$) ўзгарди.

Назорат яъни таркибида дапаглифлозин бўлмаган СЮЕ нинг стандарт давоси қабул қилган беморларда гемоглобин ва эритроцитлар кўрсаткичлари даводан олдин мос равишда $106,4\pm 1,2$ г/л ва $3,5\pm 0,04*10^{12}$ л га тенг бўлди. Ўтказилган муолажалардан олти ой ўтгач гемоглобин $113,9\pm 2,1$ г/л га ($p<0,01$), эритроцитлар $3,8\pm 0,05*10^{12}$ л ($p<0,05$) га ошди. Зардобдаги темир даводан олдин $10,4\pm 0,6$ мкмоль/л га ва кейин $13,4\pm 1,5$ мкмоль/л га тенг бўлиб, ишончли фарқ ($p>0,05$) аниқланмади. Ферритин кўрсаткичлари ҳам ушбу гуруҳда $129,6\pm 4,5$ мкг/л дан $153,8\pm 5,7$ мкг/л га кўтарилди ва ишончли фарқ ($p<0,01$) кузатилди.

Ферритиндан фарқли ўлароқ эритропоэтин кўрсаткичларида ишончли ўзгаришлар кузатилмади (8.55 ± 1.4 дан 11.4 ± 1.8 mIU/ml гача, $p > 0,05$).

СЮЕ нинг камқонлик билан кечган ва III функционал синф мавжуд таркибида дапаглифозин бўлган стандарт даво қабул қилган асосий гуруҳ беморларда гемоглобин кўрсаткичлари $101,4 \pm 2,2$ дан 118.2 ± 3.3 г/л га ошиб орадаги фарқ юқори ишончли бўлди ($P < 0.001$). Қизил қон таначаларида ҳам олти ойлик комплекс муолажалардан кейин ижобий ўзгаришлар аниқланиб ва улар орасида фарқ кузатилди (мос равишда $3,6 \pm 0,03 * 10^{12}$ л дан $3.8 \pm 0.04 * 10^{12}$ л га ошди, $P < 0.001$). Зардобдаги темир миқдори даводан олдин 8.5 ± 0.5 мкмоль/л ни ва даводан олти ойдан кейин 13.3 ± 1.9 мкмоль/л ни ташкил этди. Олинган натижалар ўзаро солиштирилганда ишончли фарқ аниқланди ($P < 0.05$). Ушбу гуруҳда қон зардобидagi ферритин миқдори даво муолажаларидан кейин 117.6 ± 4.3 мкг/л дан 141.2 ± 5.9 мкг/л га ишончли ($P < 0.001$) ошди. Эритропоэтин кўрсаткичларида ҳам ушбу гуруҳ беморларда ишончли ижобий силжишлар кузатилиб 6.9 ± 1.5 mIU/ml дан 18.4 ± 1.4 mIU/ml га кўтарилганлиги қайд этилди.

Асосий гуруҳдан фарқли ўлароқ назорат гуруҳида (фақат стандарт даво олган таркибида дапаглифозин бўлмаган, аммо асосий гуруҳ каби темир препарати қабул қилган) гемоглобин $101,4 \pm 2,5$ г/л дан 109.4 ± 2.2 г/л га олти ойлик муолажалардан кейин ошган бўлса ҳам, лекин фарқлар ишончли эмаслиги ($p > 0,05$) кузатилди. Эритроцитлар сонида ҳам гемоглобин кўрсаткичлари каби энгил позитив ўзгаришлар кузатилди, лекин фарқлар ишончли бўлмади ($3,5 \pm 0,06 * 10^{12}$ л дан $3,6 \pm 0,05 * 10^{12}$ л). Зардобдаги темир миқдори даводан олдин 8.5 ± 0.6 мкмоль/л ва кейин 10.7 ± 1.3 мкмоль/л ни ташкил этди, лекин улар орасида ишончли фарқ аниқланмади ($p > 0,05$). Ферритин кўрсаткичи даводан олдин ва кейин мос равишда 117.6 ± 4.2 мкг/л ҳамда 124.5 ± 4.8 мкг/л га тенг бўлди ($p > 0,05$). Қизил қон таначалари ҳосил бўлишини фаоллаштирувчи муҳим омиллардан бири бўлган эритропоэтин кўрсаткичи ушбу гуруҳда муолажалардан кейин 7.5 ± 1.6 mIU/ml дан 9.9 ± 1.1 mIU/ml га сезиларли ошган бўлса ҳам улар орасида ишончли фарқ кузатилмади ($p > 0,05$).

Дапаглифлозин гемоглобин, қоннинг гематокрит кўрсаткичлари ва эритропоэтинга таъсири хозирга қадар тўлиқ ўрганилмаган. Шу билан бир қаторда препаратнинг кучсиз диуретик таъсири ва қайд этилган ўзгаришларнинг барқарор сақланиши унинг гемоконцентрацияга таъсири билан бир қаторда бошқа омилларга ҳам аҳамиятга эга эканлигини тасдиқлайди [73; 853–862-б, 60; 1040–1054-б, 55; 356–363-б, 69; e27–e29-б, 123; 1985–1987-б]. Глюкоза натрий котранспортори 2 тип ингибиторларини темир оксиди бошқарувини тартибга солувчи таъсири билан ҳам боғлиқлиги тўғрисида маълумотлар мавжуд [47; 1210-б, 84; 1161-б]. Хусусан дапаглифлозин эритропоэз супрессори гепсидинни сезиларли камайтириб эритроферронни кўпайтириши орқали гепсидин ҳосил бўлишини ингибирлайди [47; 1210-б].

Бизнинг тадқиқотимизда ҳам қизил қон таначалари, гемоглобин (Hb), темир ферритин ва эритропоэтин ижобий томонга ишончли ўзгаришини дапаглифлозиннинг таъсири билан боғлаш мумкин. Олинган натижалар юқорида баён қилинган сўнги йиллардаги адабиётларда келтирилган маълумотларга мос келади.

Таркибида дапаглифлозин бўлган СЮЕ нинг стандарт давосини қабул қилган II функционал синф мавжуд беморларда юрак чап қоринчаси сўнги диастолик ўлчами даводан олдин $55,2 \pm 1,2$ мм га ва олти ойдан кейин $48,3 \pm 1,4$ мм га тенг бўлиб 12,5% га яхшиланди ҳамда юқори ишончли фарқ қайд этилди ($P < 0,001$). Юрак чап қоринчаси сўнги диастолик ҳажми даводан олдин ва кейин мос равишда $162,4 \pm 3,4$ га $145,4 \pm 3,2$ ни ташкил этди ҳамда 11,2 % га камайиб фарқлар юқори ишончли бўлди ($P < 0,001$). Юрак чап қоринчаси сўнги систолик ўлчами ва ҳажми даводан олдин мос равишда $40,8 \pm 0,8$ мм ва $82,6 \pm 1,6$ мл га тенг бўлди. Ўтказилган олти ойлик муолажалардан кейин сўнги систолик ўлчам $35,8 \pm 1,1$ мм ни ($P < 0,05$), сўнг систолик ҳажм $70,8 \pm 2,3$ мм ни ташкил этди ($P < 0,01$). Юрак функционал ҳолатини белгиловчи асосий кўрсаткичлардан бири ҳисобланган чап қоринча қон отиш фракцияси даводан кейин $49,2 \pm 1,3$ % дан $55,6 \pm 1,8$ % яъни 6,4 % га ошиб ишончли яхшиланди ($P < 0,01$).

Назорат яъни дапаглифлозин қабул қилмаган гуруҳда чап қоринча сўнги диастолик ўлчами ва ҳажми ўтказилган даво муолажаларидан олти ойдан сўнг мос равишда $56,2 \pm 1,3$ мм дан $50,2 \pm 1,6$ мм га ва $166,7 \pm 5,0$ мл дан $146,8 \pm 4,4$ мл га яхшиланди ҳамда иккала ҳолатда ҳам ишончли фарқ аниқланди ($P < 0,01$). Чап қоринча сўнги диастолик ўлчами ва ҳажми даводан олдин $42,4 \pm 1,5$ мм ҳамда $87,2 \pm 2,3$ мл га тенг бўлди. Ўтказилган даво муолажаларидан сўнг ушбу кўрсаткичлар мос равишда $37,8 \pm 1,5$ мм ($p > 0,05$) ва $72,4 \pm 3,4$ мл ни ($P < 0,01$) ташкил этди. Чап қоринча қон отиш фракцияси ўтказилган олти ойлик муолажалардан сўнг $48,8 \pm 1,5$ фоиздан $54,1 \pm 1,6$ фоизга яхшиланди ва ишончли фарқ ($P < 0,05$) қайд этилди.

Назорат гуруҳида қатор гемодинамик кўрсаткичларда муолажалардан сўнг аниқланган ишончли ўзгаришларни уларнинг сурункали юрак етишмовчилигининг патогенетик давосини олганликлари билан боғлиқ.

Таркибида дапаглифлозин бўлган СЮЕ нинг стандарт давосини қабул қилган III функционал синф мавжуд беморларда юрак чап қоринчаси сўнги диастолик ўлчами даводан олдин $61,2 \pm 1,5$ мм га ва олти ойдан кейин $54,1 \pm 1,5$ мм га тенг бўлиб $11,6\%$ га яхшиланди ҳамда юқори ишончли фарқ қайд этилди ($P < 0,01$). Юрак чап қоринчаси сўнги диастолик ҳажми даводан олдин ва кейин мос равишда $193,4 \pm 5,3$ га $165,5 \pm 4,6$ ни ташкил этди ҳамда $14,4\%$ га камайиб фарқлар юқори ишончли бўлди ($P < 0,001$). Юрак чап қоринчаси сўнги систолик ўлчами ва ҳажми даводан олдин мос равишда $46,5 \pm 1,7$ мм ва $107,6 \pm 2,6$ мл га тенг бўлди. Ўтказилган олти ойлик муолажалардан кейин сўнги систолик ўлчам $41,2 \pm 1,3$ мм ни ($1,13$ маротаба камайди, $P < 0,05$), сўнг систолик ҳажм $85,5 \pm 2,7$ мм ни ташкил этди ($1,25$ маротаба камайди, $P < 0,001$). Юрак функционал ҳолатини белгиловчи асосий кўрсаткичлардан бири ҳисобланган чап қоринча қон отиш фракцияси даводан кейин $43,6 \pm 1,0\%$ дан $50,5 \pm 1,8\%$ яъни $6,9\%$ га ошиб ишончли яхшиланди ($P < 0,001$).

Назорат яъни дапаглифлозин қабул қилмаган СЮЕ мавжуд III ФС мавжуд гуруҳда чап қоринча сўнги диастолик ўлчами ва ҳажми ўтказилган даво муолажаларидан олти ойдан сўнг мос равишда $61,4 \pm 1,2$ мм дан $55,6 \pm 1,4$ мм га

ишончли ($p < 0.05$) ва 191.4 ± 4.9 мл дан 169.6 ± 5.4 мл га яхшиланди ҳамда ишончли фарқ аниқланди ($P < 0.01$). Чап қоринча сўнги диастолик ўлчами ва ҳажми даводан олдин 47.2 ± 1.5 мм ҳамда 108.4 ± 3.3 мл га тенг бўлди. Ўтказилган даво муолажаларидан сўнг ушбу кўрсаткичлар мос равишда 42.2 ± 1.2 мм (1,12 маротаба камайди, $p < 0.05$) ва 88.6 ± 4.2 мл ни (1,22 маротаба камайди, $P < 0.01$) ташкил этди. Чап қоринча қон отиш фракцияси ўтказилган олти ойлик муолажалардан сўнг 43.1 ± 1.4 фоиздан 47.2 ± 1.6 фоизга 4.1 % яхшиланди ва ишончли фарқ ($P < 0.05$) қайд этилди.

Дапаглифозин қабул қилган гуруҳ беморларда юрак функционал ҳолати кўрсаткичлари назорат гуруҳига нисбатан ишончли ошганлиги аниқланди. Сўнги систолик ҳажм ва ўлчам, диастолик ҳажм ва ўлчам ишончли ошганлиги, чап қоринчанинг зарб ҳажми ҳам асосий гуруҳда 6,9% га ошиб юқори ишончли фарқ аниқланди. Кузатувимиздаги дапаглифозин қабул қилмаган аммо камқонликга қарши темир препарати (темир III сахароза) тавсия этилган беморлар гуруҳида ҳам ижобий силжишлар аниқланди. Ушбу таъсирни юрак функционал ҳолатига беморлардаги айрим гематологик кўрсаткичларни яхшиланиши ва пировард натижада миокардни қон билан таъминланишини ижобий томонга силжиши ҳамда гипоксик жараёнларни камайиши билан боғлаш мумкин. Биз олган натижалар сўнги йилларда олинган ва қуйида келтирилган адабиётлардаги маълумотларга мос келади.

Маълумки, ГНКТ2и билан ўтказиладиган муолажалар диуретик ва натрийуретик таъсирга эга. Уларнинг натижасида организмда умумий сув ҳамда натрий йўқотиш миқдори кўпаяди [73; 853–862-б, 127; 1087–1095-б, 66, 17; 709–717-б, 5; 443-б]. Организмда айланиб юрган қон зардобининг камайиши юрак олди юкламасини ва чап қоринчанинг тўлиш босимини сусайтиради. Бу ўз навбатида миокард фаолтиятига ижобий таъсир кўрсатади ва интерстициал фиброзни камайтиради [139; 1137–1146-б]. Санаб ўтилганлар препаратни кардиопротектив таъсирини кўрсатади. Ундан ташқари ушбу гуруҳ препаратларини яллиғланишни кучайтирувчи ва эндотелиал дисфункция чақирувчи гликирланиш оқибатида юзага келган хосилаларни меъёрлаштириши,

углевод алмашинуви ижобий томонга ўзгаришига, қон босими пасайишига, тана вазни камайишига ва бошқа ижобий ўзгаришларга сабаб бўлади [25; 761-72-б]. Шу билан бир қаторда улар интратенал ренин-ангиотензин-альдостерон тизими фаоллигини камайтириб ренин ҳосил бўлишини блоклайди. Ушбу таъсир натижасида ҳам препаратнинг кардиопротектив самараси намоён бўлади [131; 1371-б, 9; 629-б].

Кейинги босқичда даво муолажаларидан кейин олти ой ўтгач ҳар иккала гуруҳдаги беморларда коллаген IV нинг сийдик билан ажралиши ва коптокчалар филтрацияси тезлиги аниқлаш ёрдамида буйраклар функцияси баҳоланди.

Унга кўра стандарт даво таркибида дапаглифлозин ва қўшимча темир препарати буюрилган кузатувдаги асосий гуруҳнинг II функционал синфида коптокчалар филтрацияси тезлиги даводан олдин ва бир ойдан кейин мос равишда $73,6 \pm 2,8$ мл/мин/1.73м² ва 85.6 ± 3.1 мл/мин/1.73м² га тенг ($P < 0,01$) бўлди. Ўтказилган олти ойлик муолажалардан кейин унинг кўрсаткичи 87.4 ± 2.4 мл/мин/1.73м² гача яхшиланди ва юқори ишончли фарқ кузатилди ($P < 0,001$). Дапаглифлозин қабул қилмаган назорат гуруҳнинг иккинчи функционал синфида коптокчалар филтрацияси тезлиги даводан олдин $74,2 \pm 2,5$ мл/мин/1.73м² ни, давонинг биринчи ойида 82.1 ± 2.6 мл/мин/1.73м² га тенг бўлди ва фарқ ишончли бўлди ($P < 0,05$). Даво муолажаларининг олтинчи ойида унинг миқдори $86,8 \pm 3,4$ мл/мин/1.73м² гача яхшиланди ва юқори ишончли ($P < 0,001$) фарқ аниқланди.

Кузатувдаги асосий гуруҳнинг III функционал синфида даводан олдин $68,8 \pm 2,3$ мл/мин/1.73м², бир ойдан кейин 78.9 ± 2.5 мл/мин/1.73м² ($P < 0,01$) ва муолажадан олти ой ўтгач коптокчалар филтрацияси тезлиги $80,5 \pm 2,4$ мл/мин/1.73м² ни ташкил этиб юқори ишончли фарқ ($P < 0,01$) аниқланди. Коптокчалар филтрацияси тезлиги назорат гуруҳининг учинчи функционал синфида даводан олдин, биринчи ва олтинчи ойида мос равишда $68,4 \pm 2,5$ 75.8 ± 2.4 ($P < 0,05$) ҳамда 76.5 ± 2.3 мл/мин/1.73м² га ($P < 0,05$) тенг бўлди.

Кузатувимиздаги дапаглифлозин қабул қилган биринчи гуруҳ беморларда коптокчалар филтрацияси тезлиги даражаси муолажаларнинг биринчи ойида

ишончли мусбат томонга ўзгарди. Аниқланган ижобий ўзгаришларни глифлозинлар гуруҳига мансуб комплекс даво таркибидаги дапаглифлозинни тизимли яллиғланиш ва буйрак оралиқ тўқимасидаги склеротик жараёнларга, шунингдек, гемодинамик ўзгаришларга барқарорловчи таъсири билан боғлиқ деб ҳисоблаш мумкин. Даво муолажаларининг олтинчи ойида унинг кўрсаткичлари меъёр даражасига яқинлашганлиги препаратнинг буйрак фаолиятига химояловчи таъсир кўрсатганлигидан далолат беради [85; 56–65-б, 3; 438–449-б, 21; 516–525-б, 63; 2094–2107-б, 22; 2352–2361].

Коптокчалар филтрацияси тезлиги нафақат гломеруляр, балки каналчалардаги ўзгаришлар билан ҳам қайта боғланиш ёрдамида фаолият кўрсатади. Маълумки буйрак дистал каналчаларидан *Na* даражасининг ошиши *macula densa* дан аденозин секрециясини оширади. Унинг натижасида буйрак коптокчаларига келувчи артериолаларнинг торайиши ва оқибатда коптокчалар филтрацияси тезлигининг сусайиши кузатилади. Ушбу микроэлементнинг буйрак проксимал каналчаларида сўрилишининг кучайиши *macula densa* да *NaCl* даражасининг пасайишига сабаб бўлади. Ушбу жараёнлар оқибатида каналчалар ва коптокчалар орасидаги қайта боғланиш мутаносиблиги бузилиб, олиб келувчи артериолалар кенгайиши юз беради. Қайд этилган ўзгаришлар билан бир вақтда ренин ангиотензин алдостерон тизими активлашади ва пировард натижада буйракга келувчи аретрияларнинг торайиши содир бўлади. Ушбу жараёнлар буйракдаги ҳар бир олинган алоҳида нефронлар филтрацияси тезлигининг кучайтиради. Натижада буйраклар фаолияти тобора ошиб бориб пировард оқибатда коптокча ичи гипертензияси ва гиперфилтрацияси юзага келади [7; 361–377-б, 126; 732–739-б].

ГНКТ2и гуруҳ препаратлари юқорида санаб ўтилган салбий самараларни проксимал каналчаларда глюкоза ва натрий реабсорбциясини блоклаб КФТга ижобий таъсир кўрсатади [155; S59–S67-б, 126; 732–739-б, 28; 11–26-б, 13; 845–56-б, 167; 1845–1855-б].

Асосий яъни, сурункали юрак етишмовчилигининг комплекс муолажалари таркибида дапаглифлозин бўлган гуруҳнинг II функционал синфида пешобда

коллаген IV миқдори даводан олдин ҳамда ундан бир ой кейин мос равишда 88.7 ± 5.2 мкг/л ва 69.2 ± 4.2 мкг/л га тенг бўлди ($p < 0,01$). Даво жараёнининг олтинчи ойида бу кўрсаткич 58.2 ± 3.4 мкг/л гача 34,3% га яхшиланди ва улар ўзаро солиштирилганда юқори ишончли) фарқ ($p < 0,001$) қайд этилди. Дапаглифлозин қабул қилмаган назорат гуруҳидаги иккинчи функционал синфидаги беморларда эса ушбу фиброз маркери кўрсаткичлари даводан олдин 85.4 ± 5.4 мкг/л га тенг бўлди ва ундан бир ҳамда олти ой ўтганда сўнг мос равишда қуйидагича ўзгарди: 76.6 ± 4.8 мкг/л ($p > 0,05$); 70.2 ± 3.8 мкг/л ($p < 0,05$). Асосий гуруҳнинг III функционал синфи аниқланган беморлар пешобида коллаген IV кўрсаткичи даводан олдин 95.4 ± 5.6 мкг/л га ва бир ой ўтгандан кейин 78.6 ± 4.8 мкг/л ни ташкил этган бўлса, муолажаларнинг олтинчи ойида бу кўрсаткич 65.3 ± 4.5 мкг/л га 1,46 маротаба ижобий ўзгарганлиги аниқланди ва фарқ ($p < 0,001$) юқори ишончли бўлди. Назорат гуруҳидаги учинчи функционал синфидаги беморларда эса ушбу фиброз маркери кўрсаткичлари даводан олдин 93.4 ± 4.6 мкг/л га тенг бўлди ва ундан бир ҳамда олти ой ўтганда сўнг мос равишда қуйидагича ўзгарди: 80.7 ± 5.2 мкг/л ($p > 0,05$); 76.2 ± 4.2 мкг/л ($p < 0,01$).

Сўнги йилларда адабиётларда келтирилган кўп сонли маълумотлар билан бир қаторда ГНКТ2и лари метаболик стрессни енгиллаштириши буйрак пўстлоқ қисмида оксигенацияни меъёрлаштириши ва тубулоинтерстициал фиброзни камайтириши, унинг проксимал каналчалари атрофидаги гипоксик ҳолатни пасайтиради [123; 1985–1987-б]. Бу қисман ушбу урух перпаратларни гематологик ҳолатни яхшилаб организмни кислород билан таъминланишига ижобий таъсир қилиши билан ҳам боғлиқ [55; 356–363-б, 79; 57–66-б, 124; 844–847-б].

Бизнинг назаримизда кузатувимизнинг олтинчи ойида коллаген IV нинг пешоб орқали ажралишининг камайиши дапаглифлозиннинг юқорида адабиётларда келтирилган буйрак тубулоинтерстициал тизимига нефропротектив таъсир кўрсатиши натижасида кузатилади деб ҳисоблаш мумкин. Сўнги ўн йилликда ўтказилган кузутувларда буйракдаги фиброз

жараёнлари каналчалар оралиқ тўқимасидан бошланиб ундан сўнг буйракнинг бошқа қисмларига тарқалади деган маълумотлар мавжуд.

Сўнги йилларда турли патологик жараёнлар мавжуд беморлар ҳаёт сифатини баҳолашда қатор сўровномалардан фойдаланилади. Жумладан сурункали юрак етишмовчилиги ташхиси қўйилган беморлар ҳаёт сифатини баҳолашда аксарият ҳолларда Миннесот сўровномасидан фойдаланилган. Лекин АҚШ да кўпроқ ўз қамрови бўйича Миннесот сўровномасидан фарқ қиладиган Канзас сўровномасидан фойдаланилади. Шунини эътиборга олиб биз ҳам тадқиқотга жалб қилинган беморларда муолажалардан олдин ва кейин уларнинг ҳаёт сифатини ўрганишда сўнги сўровномани қўлладик.

Канзас сўровномаси бўйича олинган натижаларга кўра, дапаглифлозин қабул қилган асосий гуруҳда беморларнинг жисмоний чегараланиш кўрсаткичлари даводан олдин $53,4 \pm 5,3$ балл ни ташкил этган бўлса, унинг биринчи ҳамда олтинчи ойларида мос равишда $65,2 \pm 4,1$ ва $68,5 \pm 4,8$ балл ($P < 0.01$) га тенг бўлди. Назорат гуруҳида эса бу кўрсаткичлар мос равишда $54,1 \pm 4,4$, $62,4 \pm 4,5$ ва $66,7 \pm 3,8$ баллни ($P < 0.05$) ташкил этди. Беморлар шикоятлари биринчи гуруҳда даводан олдин $54,5 \pm 5,0$ баллга, бир ойдан сўнг $69,4 \pm 4,5$ баллга ($P < 0.05$) ва олти ойдан сўнг $71,8 \pm 4,5$ баллга ($P < 0.01$) тенг бўлди. Назорат гуруҳида даводан олдин ва бир ойдан кейин $56,3 \pm 4,1$ баллдан $68,4 \pm 3,9$ баллга сезиларли ошган бўлса ҳам ишончли фарқ кузатилмади, лекин даво муолажаларининг олтинчи ойида олинган ($73,6 \pm 4,5$ балл) натижалар даводан олдинги кўрсаткичларга нисбатан солиштирилганда фарқлар ишончли ($P < 0.05$) бўлди. Ижтимоий чегараланиш асосий ва назорат гуруҳида даводан олдин ва бир ойдан кейин мос равишда $48,1 \pm 2,6$ дан $56,4 \pm 2,8$ баллга ($P < 0.05$) ҳамда $51,8 \pm 3,6$ дан $66,5 \pm 4,0$ баллга ($P < 0.05$) яхшиланди. Олти ойдан кейин асосий гуруҳда $63,2 \pm 3,4$ баллни ($P < 0.01$), назорат гуруҳида $68,2 \pm 3,8$ баллни ($P < 0.001$) ташкил этди. Ҳаёт сифати асосий гуруҳда даводан олдин $54,6 \pm 3,8$ баллга унинг биринчи ойдан сўнг $60,8 \pm 3,2$ баллга тенг бўлиб ишончли фарқ кузатилди. Даво муолажаларининг олтинчи ойида унинг кўрсаткичи $73,6 \pm 3,6$ баллни ташкил этди ва юқори ишончли фарқ ($P < 0.001$) аниқланди. Назорат гуруҳида ҳаёт сифати

даводан олдин, бир ва олти ойдан кейин мос равишда $52,4 \pm 4,2$, $64,5 \pm 3,5$ ($P < 0,05$) ва $68,4 \pm 3,9$ баллга тенг ($P < 0,01$) бўлди.

Канзас сўровномаси бўйича олинган ўртача умумий балл асосий гуруҳда даводан олдин ва бир ойдан кейин $52,5 \pm 4,6$ баллдан $63,5 \pm 3,2$ баллга ($P > 0,05$), назорат гуруҳида эса $53,4 \pm 3,8$ баллдан $62,4 \pm 3,2$ баллга ўзгарди ($P > 0,05$). Ўтказилган даво муолажаларининг олти ойинчи ойдан сўнг ҳаёт сифати кўрсаткичи асосий гуруҳда 1.27 маротаба ($P < 0,001$), назорат гуруҳида эса 1,2 маротаба ($P < 0,01$) ошди.

Тадқиқотимизда олинган натижалар баъзи муаллифлар томонидан глюкоза натрий котранспартори 2 тип ингибиторларини сурункали юрак етишмовчилиги аниқланган беморларни ҳаёт сифатига клиник ҳолатига, шифохонага қайта ётишларига ҳамда даволаниш муддатларига ижобий таъсир этиши баён этилган маълумотларга монанд келади [191]. Лекин улардан фарқли ўлароқ биз ўз кузатувимизда беморлар ҳаёт сифатини баҳолашда АҚШ ва Европа давлатларида умумтан олинган Канзас сўровномасидан фойдаландик.

Ўтказилган тадқиқотларимиз ва таҳлиллар асосида қуйидаги хулосаларни чиқариш мумкин.

ХУЛОСАЛАР

1. Камқонлик аниқланган сурункали юрак етишмовчилиги мавжуд таркибида дапаглифлозин бўлган стандарт муолажалар қабул қилган беморларда чап қоринча қон отиб бериш фракциясини II ФС да $49,2\%$ дан $55,6\%$ га ва III ФСда $43,6\%$ дан $50,5\%$ га ($P < 0,01$) ошиб, назорат гуруҳига ($P < 0,05$) нисбатан юқори ижобий таъсири аниқланди;

2. Камқонлик аниқланган сурункали юрак етишмовчилиги мавжуд беморларда таркибида дапаглифлозин бўлган стандарт муолажаларидан сўнг асосий гуруҳнинг II ФС да қондаги темир $11,6 \pm 0,8$ дан $18,8 \pm 1,5$ мкмоль/л, ферритин $130,7 \pm 5,9$ дан $205,6 \pm 7,5$ мкг/лга, III ФС да мос равишда $8,5 \pm 0,5$ дан $13,3 \pm 1,9$ мкмоль/л ва $117,6 \pm 4,3$ дан $141,2 \pm 5,9$ мкг/лга юқори ишончли ($P < 0,01$) ўзгарганлиги аниқланди;

3. Камқонлик аниқланган сурункали юрак етишмовчилиги мавжуд беморларда таркибида дапаглифлозин (форсига) бўлган стандарт муолажалардан сўнг қондаги эритропоедин кўрсаткичлари асосий гуруҳ II ФС да $8,5 \pm 1,3$ дан $18,7 \pm 2,5$ mIU/ml га, 2,2 маротаба, III ФС да $6,9 \pm 1,5$ дан $18,4 \pm 1,4$ mIU/ml га, 2,6 маротаба ошди ва назорат гуруҳига нисбатан юқори ишончли ($P < 0,001$) фарқ қайд этилди.

4. Камқонлик аниқланган сурункали юрак етишмовчилиги мавжуд беморларда таркибида дапаглифлозин бўлган стандарт муолажалар қабул қилган беморларда сийдикдаги коллаген IV кўрсаткичлари II ва III функционал синфда мос равишда 34,3% ҳамда 31,5% га камайди ($P < 0,001$);

5. Камқонлик аниқланган сурункали юрак етишмовчилиги мавжуд беморларда турли таркибли стандарт муолажаларидан сўнг ҳаёт сифати ва ижтимоий чегаралиниши Канзас сўровномаси ёрдамида солиштирма ўрганилганда асосий гуруҳда назорат гуруҳига нисбатан юқори ишончли ($P < 0,001$) ижобий томонга ўзгарганлиги аниқланди.

АМАЛИЙ ТАВСИЯЛАР

1. Камқонлик аниқланган сурункали юрак етишмовчилиги мавжуд беморларда комплекс муолажалар таркибида глюкоза натрий котранспортори 2 тип ингибиторларини темир препаратлари билан биргаликда буюриш тавсия этилади. Уларни биргаликда қўллаш гепатологик, шу жумладан эритропоедин кўрсаткичларни яхшиланишига олиб келади;

2. Камқонлик аниқланган сурункали юрак етишмовчилиги мавжуд беморларда комплекс муолажалар таркибида глюкоза натрий котранспортори 2 тип ингибиторларини темир препаратлари билан биргаликда қўллаш буйрак ва юрак функционал ҳолатига ижобий таъсир кўрсатади.

ФҲЙДАЛАНИЛГАН АДАБИЁТЛАР

1. 2016 ESC Guidelines: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2016; 37: p. 2129–200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128.
2. Abassi Z, Leor J, Landa N, et al. OS 05-04 EMPAGLIFLOZIN EXERTS CARDIO-AND NEPHRO-PROTECTIVE EFFECTS IN COHEN-ROSENTHAL DIABETIC HYPERTENSIVE RATS. *J hypertens.* 2016; 34:e58-e59; 4-39.
3. Adamson, C.; Docherty, K.F.; Heerspink, H.J.L.; de Boer, R.A.; Damman, K.; Inzucchi, S.E.; Kober, L.; Kosiborod, M.N.; Martinez, F.A.; Petrie, M.C.; et al. Initial Decline (Dip) in Estimated Glomerular Filtration Rate after Initiation of Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: Insights from DAPA-HF. *Circulation* 2022, 146, 438–449.
4. Ademi Z, Pasupathi K, Krum H, Liew D. Cost effectiveness of eplerenone in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiovasc Drugs* 2014; 14: p. 209–16.
5. Ajmal A Gessert CE Johnson BP Renier CM Palcher JA . Effect of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on hemoglobin levels. *BMC Res Notes* 2013; 6:443.
6. Anand I.S. Anemia and chronic heart failure implications and treatment options. // *J Am Coll Cardiol.* 2008; 52: 501–511.
7. Anders, H.-J.; Huber, T.B.; Isermann, B.; Schiffer, M. CKD in Diabetes: Diabetic Kidney Disease Versus Nondiabetic Kidney Disease. *Nat. Rev. Nephrol.* 2018, 14, 361–377.
8. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H, et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med.* 2009; 361(25):2436-48. doi: 10.1056/NEJMoa0908355.
9. Ansary TM, Nakano D, Nishiyama A. Diuretic Effects of Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Their Influence on the Renin-Angiotensin System. *Int J Mol Sci.* 2019; 20(3):629. doi:10.3390/ijms20030629.

10. Абдуллаев Т.А., Цой И.А. Проблема анемического синдрома при ХСН: критический обзор результатов исследования RED-HF и собственные данные/ Журнал сердечная недостаточность. Москва 2016, №3 С.44-65.

11. Агеев Ф. Т., Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю., Хроническая сердечная недостаточность. Избранные лекции по кардиологии. — Издательская группа ГЭОТАР-Медиа Москва, 2006. — 428 с.

12. Арутюнов Г.П., Моисеев В.С., Мухин Н.А., Кобалава Ж.Д., Виллевальде С.В., Ефремовцева М.А., Козловская Л.В., Котовская Ю.В., Фомин В.В., Шальнова С.А., Агеев Ф.Т., .Функциональное состояние почек и прогнозирование сердечно-сосудистого риска, Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2008 том 7, № 6, с. 1-20.

13. Bauer C, Kurtz A. Oxygen sensing in the kidney and its relation to erythropoietin production. *Annu Rev Physiol.* 1989;51:845-56. doi: 10.1146/annurev.ph.51.030189.004213. PMID: 2653209.

14. Bayliss E. A. [et al.] Description of barriers to self-care by persons with comorbid chronic diseases // *Annals of Family Medicine.* – 2003. – Vol. 1, № 1. – P. 15–21.

15. Benetti E, Mastrocola R, Vitarelli G, et al. Empagliflozin Protects against Diet-Induced NLRP-3 Inflammasome Activation and Lipid Accumulation. *JPharmacol Exp Ther.* 2016; 359 (1): p. 45-53. doi: 10.1124/jpet.116.235069.

16. Bhatt A.S., Ambrosy A.P., Dunning A., DeVore A.D., Butler J., Reed S., Voors A., Starling R., Armstrong P.W., Ezekowitz J.A., Metra M., Hernandez A.F., O'Connor C.M., Mentz R.J. The burden of non-cardiac comorbidities and association with clinical outcomes in an acute heart failure trial - insights from ASCEND-HF. *Eur J Heart Fail.* 2020 Jun;22(6):1022-1031.

17. Birkeland K.I., Jørgensen M.E., Carstensen B. et al. Cardiovascular mortality and morbidity in patients with type 2 diabetes following initiation of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs (CVD-REAL Nordic): a multinational observational analysis // *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017. Vol. 5. № 9. P. 709–717.

18. Bulum T Prkacin I Blaslov K Zibar K Duvnjak L . Association between red blood cell count and renal function exist in type 1 diabetic patients in the absence of nephropathy. *Coll Antropol*2013; 37:777–82.

19. Carillo S, Zhang Y, Fay R et al. Heart failure with systolic dysfunction complicating acute myocardial infarction – differential outcomes but similar eplerenone efficacy by ST-segment or non-ST-segment elevation: a post hoc substudy of the EPHEBUS trial. *Arch Cardiovasc Dis* 2014; 107: p. 149–57.

20. Caughey M.C., Avery C.L., Ni H., Solomon S.D., Matsushita K., Wruck L.M. et al. Outcomes of patients with anemia and acute decompensated heart failure with preserved versus reduced ejection fraction (from the ARIC study community surveillance). *Am. J. Cardiol.* 2014; 114(12): 1850–4. DOI: 10.1016/j.amjcard.2014.09.024.

21. Cherney, D.Z.I.; Cosentino, F.; Dagogo-Jack, S.; McGuire, D.K.; Pratley, R.E.; Frederich, R.; Maldonado, M.; Liu, C.C.; Pong, A.; Cannon, C.P.; et al. Initial eGFR Changes with Ertugliflozin and Associations with Clinical Parameters: Analyses from the VERTIS CV Trial. *Am. J. Nephrol.* 2022, 53, 516–525.

22. Chertow, G.M.; Vart, P.; Jongs, N.; Toto, R.D.; Gorriz, J.L.; Hou, F.F.; McMurray, J.J.V.; Correa-Rotter, R.; Rossing, P.; Sjöström, C.D.; et al. Effects of Dapagliflozin in Stage 4 Chronic Kidney Disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2021, 32, 2352–2361.

23. Chhabra D Grafals M Skaro AI Parker M Gallon L . Impact of anemia after renal transplantation on patient and graft survival and on rate of acute rejection. *Clin J Am Soc Nephrol*2008; 3:1168–74.

24. Costa E., Lima M., Alves J.M., Rocha S., Rocha-Pereira P., Castro E. et al. Inflammation, T-cell phenotype, and inflammatory cytokines in chronic kidney disease patients under hemodialysis and its relationship to resistance to recombinant human erythropoietin therapy. *J. Clin. Immunol.* 2008; 28(3): 268–75. DOI: 10.1007/s10875-007-9168-x.

25. Cowie MR, Fisher M. SGLT2 inhibitors: mechanisms of cardiovascular benefit beyond glycaemic control. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17(12):761-72. doi:10.1038/s41569-020-0406-8.
26. De Gasparo M, Joss U, Ramjoue HP et al. Three new epoxy-spirolactone derivatives: characterization in vivo and in vitro. *J Pharmacol Exp Ther* 1987; 240: p. 650–6.
27. De Silva R., Rigby A. S., Witte K. K., Nikitin N. P., Tin L., Goode K., Bhandari S., Clark A. L., Cleland J. G. Anemia, renal dysfunction, and their interaction in patients with chronic heartfailure // *Am J Cardiol.* – 2006. – Vol. 98. – P. 391-398.
28. DeFronzo, R.A.; Norton, L.; Abdul-Ghani, M. Renal, metabolic and cardiovascular considerations of SGLT2 inhibition. *Nat. Rev.Nephrol.* 2017, 13, 11–26.
29. Demarco VG, Aroor A, Jia G, et al. Sodium Glucose Transporter Type 2 Inhibitor, Empagliflozin, Improves Vascular Stiffness in Female Diabetic Mice Independent of Blood Pressure Reduction [Poster 1954-P]; Poster presented at: ADA 76th Scientific Sessions 2016 June 10-14; New Orleans, LA, USA; 4-36.
30. Dickson V. V. A qualitative meta-analysis of heart failure self-care practices among individuals with multiple comorbid conditions / V. V. Dickson, H. Buck, B. Riegel // *J. of Cardiac Failure.* – 2011. – Vol. 17, № 5. – P. 413–419
31. Docherty KF, Curtain JP, Anand IS, Bengtsson O, Inzucchi SE, Køber L, et al. Effect of dapagliflozin on anaemia in DAPA-HF. *Eur J Heart Fail.* 2021;23(4):617-628. doi: 10.1002/ejhf.2132.
32. Docherty KF, Jhund PS, Inzucchi SE, et al. Effects of dapagliflozin in DAPA-HF according to background heart failure therapy. *Eur Heart J.* 2020 Mar 28. pii: ehaa183. doi:10.1093/eurheartj/ehaa183.
33. Docherty KF, Petrie MC. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors as a treatment for heart failure. *Heart.* 2022;108(4):312-320. doi: 10.1136/heartjnl-2020-318658.

34. Dousdampanis P Trigka K Fourtounas C . Prevalence of anemia in patients with type II diabetes and mild to moderate chronic kidney disease and the impact of anti-RAS medications. *Saudi J Kidney Dis Transpl*2014; 25:552–7.

35. Ebner N., Jankowska E.A., Ponikowski P., Lainscak M., Elsner S., Sliziuk V. et al. The impact of iron deficiency and anaemia on exercise capacity and outcomes in patients with chronic heart failure. Results from the studies investigating co-morbidities aggravating heart failure. *Int. J. Cardiol.* 2016; 6–12. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.11.178.

36. Edelmann F, Schmidt AG, Gelbrich G et al. Rationale and design of the “aldosterone receptor blockade in diastolic heart failure” trial: a double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group study to determine the effects of spironolactone on exercise capacity and diastolic function in patients with symptomatic diastolic heart failure (Aldo-DHF). *Eur J Heart Fail* 2010; 12: p. 874–82.

37. Ezekowitz J.A., McAlister F.A., Armstrong P.W. Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes: insights from a cohort of 12 065 patients with new-onset heart failure. *Circulation.* 2003; 107(2): 223–5.

38. Ezekowitz JA, O’Meara E, McDonald MA, et al. 2017 Comprehensive update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the management of heart failure. *Can J Cardiol.* 2017;33(11):1342-433. doi:10.1016/j.cjca.2017.08.022.

39. Ефремова Е.В., Шутом А.М., Бородулина Е.О. Проблема коморбидности при хронической сердечной недостаточности /Ульяновский медико-биологический журнал. № 4, 2015, стр 47-53.

40. Ferreira JP, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Iwata T, Salsali A, et al. Impact of anaemia and the effect of empagliflozin in heart failure with reduced ejection fraction: findings from EMPEROR-Reduced. *Eur J Heart Fail.* 2022;24(4):708-715. doi: 10.1002/ejhf.2409.

41. Filippatos G, Farmakis D, Colet JC, Dickstein K, Lischer TF, Willenheimer R et al. Intravenous ferric carboxymaltose in iron-deficient chronic

heart failure patients with and without anaemia: a subanalysis of the FAIR-HF trial. *European Journal of Heart Failure*. 2013;15(11):1267–1276.

42. Frías J.P., Guja C., Hardy E. et al. Exenatide once weekly plus dapagliflozin once daily versus exenatide or dapagliflozin alone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy (DURATION-8): a 28 week, multicentre, double-blind, phase 3, randomised controlled trial // *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016. Vol. 4. № 12. P. 1004–1016.

43. Gadaev A.G., Turaqulov R.I., Qurbonov A.K., Sabirov. M.A., Sayfullayev M.B., Gadaeva N.A. Assessment of Erythropoietin Levels and Correlation with Cytokines in Patients with Chronic Heart failure // *International Journal of Pharmaceutical Research/ Jan-Mar 2021/Vol/ 13P. 713-720*.

44. Gadayev A.G., Turaqulov R.I., Kurbanov A.K., Rahimova M.E. Role of Hecpidin and Pro-Inflammatory Cytocines in Chonic Heart Failure in Combination with Anemia // *Central Asian Journal of medicine*.-2019., Vol.2019: Iss 3, Article 11., P. 81-92.

45. Gangadharan Komala M, Gross S, Mudaliar H, et al. Inhibition of kidney proximal tubular glucose reabsorption does not prevent against diabetic nephropathy in type 1 diabetic eNOS knockout mice. *PLoS One*. 2014;9(11):e108994. doi: 10.1371/journal.pone.0108994.

46. Gembardt F, Bartaun C, Jarzebska N, et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin ameliorates early features of diabetic nephropathy in BTBR ob/ob type 2 diabetic mice with and without hypertension. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2014;307(3): F317-325. doi: 10.1152/ajprenal.00145.2014.

47. Ghanim H, Abuaysheh S, Hejna J, Green K, Batra M, Makdissi A, et al. Dapagliflozin Suppresses Hecpidin And Increases Erythropoiesis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(4):dgaa057. doi: 10.1210/clinem/dgaa057.

48. Go A.S. et al., Heart disease and stroke statistics--2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2014; 129(3): e28-e292.

49. Go AS, Yang J, Ackerson LM, Lepper K, Robbins S, Massie BM, Shlipak MG. Hemoglobin level, chronic kidney disease, and the risks of death and hospitalization in adults with chronic heart failure: the Anemia in Chronic Heart

Failure: Outcomes and Resource Utilization (ANCHOR) Study. *Circulation*. 2006; 113:2713–2723.

50. Green CP, Porter CB, Bresnahan DR, et al. Development and evaluation of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire: a new health status measure for heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000;35(5):1245-55.

51. Guerrero-Riscos MA Montes-Delgado R Seda-Guzman M Praena-Fernandez JM . Erythropoietin resistance and survival in non-dialysis patients with stage 4-5 chronic kidney disease and heart disease. *Nefrologia*2012; 32:343–52.

52. Hunt S.A. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 46(6): e1-82.

53. Inoue A Babazono T Iwamoto Y . Effects of the Renin-Angiotensin system blockade on hemoglobin levels in type 2 diabetic patients with chronic kidney disease. *Am J Hypertens*2008; 21:317–22.

54. Instructions for medical use of the drug of Forxiga. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Форсига. 2019. URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=67d1645a-761c-4c4b-bdfd-daeec0493836&t= (дата обращения: 23.04.2020).

55. Inzucchi, S.E.; Zinman, B.; Fitchett, D.; Wanner, C.; Ferrannini, E.; Schumacher, M.; Schmoor, C.; Ohneberg, K.; Johansen, O.E.; George, J.T.; et al. How Does Empagliflozin Reduce Cardiovascular Mortality? Insights from a Mediation Analysis of the EMPA-REG OUTCOME Trial. *Diabetes Care* 2018, 41, 356–363.

56. Iqbal J, Fay R, Adlam D et al. Effect of eplerenone in percutaneous coronary intervention-treated postmyocardial infarction patients with left ventricular systolic dysfunction: a subanalysis of the EPHEsus trial. *Eur J Heart Fail* 2014; 16: p. 685–91; 3-20.

57. Ishani A Weinhandl E Zhao Z Gilbertson DT Collins AJ Yusuf S et al. . Angiotensin-converting enzyme inhibitor as a risk factor for the development of anemia, and the impact of incident anemia on mortality in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:391–9.

58. Iwanaga Y., Miyazaki S. heart failure, chronic kidney disease, and biomarkers // *Circ. J.* -2010. Vol.74(7).-P.1274-1282.

59. Іванов В.П., Колесник М.О., Колесник О.М., Іванова Е.І. Особливості перебігу хронічної серцевої недостатності з коморбідним залізодефіцитом, клініко-прогностичне значення корекції залізодефіциту *Кардиология: от науки к практике.* 2015; 3(16).

60. Jackson, A.; Dewan, P.; Anand, I.; Belohlavek, J.; Bengtsson, O.; de Boer, R.; Böhm, M.; Boulton, D.; Chopra, V.; Demets, D.; et al. Dapagliflozin and Diuretic Use in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction in DAPA-HF. *Circulation* 2020, 142, 1040–1054.

61. Jadad AR Moore RA Carroll D Jenkinson C Reynolds DJ Gavaghan DJ et al. . Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996; 17:1–12.

62. Jeunemaitre X, Chatellier G., Kreft-Jais C et al. Efficacy and tolerance of spironolactone in essential hypertension. *Am J Cardiol* 1987; 60: p. 820–5.

63. Jongs, N.; Chertow, G.M.; Greene, T.; McMurray, J.J.V.; Langkilde, A.M.; Correa-Rotter, R.; Kashihara, N.; Rossing, P.; Sjostrom, C.D.; Stefansson, B.V.; et al. Correlates and Consequences of an Acute Change in eGFR in Response to the SGLT2 Inhibitor Dapagliflozin in Patients with CKD. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2022, 33, 2094–2107.

64. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS et al. Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J Med* 2004; 351: p. 543–51.

65. Kamper AL Nielsen OJ . Effect of enalapril on haemoglobin and serum erythropoietin in patients with chronic nephropathy. *Scand J Clin Lab Invest* 1990; 50:611–8.

66. Karg, M.V.; Bosch, A.; Kannenkeril, D.; Striepe, K.; Ott, C.; Schneider, M.P.; Boemke-Zelch, F.; Linz, P.; Nagel, A.M.; Titze, J.; et al. SGLT-2-Inhibition with Dapagliflozin Reduces Tissue Sodium Content: A Randomised Controlled Trial. *Cardiovasc. Diabetol.* 2018.

67. Kato ET, Silverman MG, Mosenzon O, et al. Effect of Dapagliflozin on Heart Failure and Mortality in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation.* 2019;139(22):2528-36. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040130.

68. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D. et al. ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. // *Eur. Heart J.* 2016; 37 (38): 2893-2962.

69. Kolkailah, A.A.; Wiviott, S.D.; Raz, I.; Murphy, S.A.; Mosenzon, O.; Bhatt, D.L.; Leiter, L.A.; Wilding, J.P.H.; Gause-Nilsson, I.; Sabatine, M.S.; et al. Effect of Dapagliflozin on Hematocrit in Patients with Type 2 Diabetes at High Cardiovascular Risk: Observations from DECLARE-TIMI 58. *Diabetes Care* 2022, 45, e27–e29.

70. Komajda M., Anker S.D., Charlesworth A., Okonko D., Metra M., Di Lenarda A., Remme W., Moullet C., Swedberg K., Cleland J.G., Poole-Wilson P.A. The impact of new onset anaemia on morbidity and mortality in chronic heart failure: results from COMET. // *Eur Heart J.* 2006; 27:1440–1446. doi: 10.1093/eurheartj/ehl012.

71. Kosiborod MN, Jhund PS, Docherty KF, et al. Effects of Dapagliflozin on Symptoms, Function, and Quality of Life in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: Results From the DAPA-HF Trial. *Circulation.* 2020;141(2):90-9. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044138.

72. Krzysztofik JM, Sokolski M, Kosowski M, et al. Acute heart failure in patients admitted to the emergency department with acute myocardial infarction. *Kardiol Pol.* 2017; 75: 306-315.

73. Lambers Heerspink, H.J.; de Zeeuw, D.; Wie, L.; Leslie, B.; List, J. Dapagliflozin a Glucose-Regulating Drug with Diuretic Properties in Subjects with Type 2 Diabetes. *Diabetes Obes. Metab.* 2013, 15, 853–862.

74. Lane R.E., Cowie M.R., Chow A.W. Prediction and prevention of sudden cardiac death in heart failure. *Heart* 2005;91(5):674–80.

75. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:233-270.

76. Lee H.Y., Baek S.H. Optimal Use of Beta-Blockers for Congestive Heart Failure. *Circ J* 2016;80(3):565–71.

77. Leshem-Rubinow E Steinvil A Zeltser D Berliner S Rogowski O Raz R et al. . Association of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy initiation with a reduction in hemoglobin levels in patients without renal failure. *Mayo Clin Proc* 2012; 87:1189–95.

78. Lewis EF, Claggett BL, McMurray JJ, et al. Health-related quality of life outcomes in PARADIGM-HF. *Circ Heart Fail.* 2017;10(8):pii: e003430. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003430.

79. Li, J.; Woodward, M.; Perkovic, V.; Figtree, G.A.; Heerspink, H.J.L.; Mahaffey, K.W.; de Zeeuw, D.; Vercruyse, F.; Shaw, W.; Matthews, D.R.; et al. Mediators of the Effects of Canagliflozin on Heart Failure in Patients with Type 2 Diabetes. *JACC Heart Fail.* 2020, 8, 57–66.

80. MacFadyen RJ, Lee AF, Morton JJ et al. How often are angiotensin II and aldosterone concentrations raised during chronic ACE inhibitor treatment in cardiac failure? *Heart* 1999; 82: p. 57–61.

81. Marazia S., Loderini S., Magliari F., Sarullo F.M., Di Mauro M. Sucrosomial iron supplementation can be a useful support treatment in patients with heart failure and anemia. In: Materials of 5th International Multidisciplinary Course on Iron Anemia. Florence, Italy. March 31 — April 1, 2017;

82. Martens P, Nijst P, Verbrugge FH, et al. Impact of iron deficiency on exercise capacity and outcome in heart failure with reduced, mid-range and preserved ejection fraction. *Acta Cardiol.* 2018; 73: 115-123.

83. Martinez FA, Serenelli M, Nicolau JC, et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction According to Age: Insights From DAPA-HF. *Circulation*. 2020;141(2):100-111. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044133.

84. Mazer CD, Hare GMT, Connelly PW, Gilbert RE, Shehata N, Quan A, et al. Effect of Empagliflozin on Erythropoietin Levels, Iron Stores, and Red Blood Cell Morphology in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Coronary Artery Disease. *Circulation*. 2020;141(8):704-707. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044235.

85. Mc Causland, F.R.; Claggett, B.L.; Vaduganathan, M.; Desai, A.S.; Jhund, P.; de Boer, R.A.; Docherty, K.; Fang, J.; Hernandez, A.F.; Inzucchi, S.E.; et al. Dapagliflozin and Kidney Outcomes in Patients with Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction: A Prespecified Analysis of the DELIVER Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2023, 8, 56–65.

86. McAlister F.A., Wiebe N., Ezekowitz J.A. et al. Meta-analysis: beta-blocker dose, heart rate reduction, and death in patients with heart failure. *Ann Intern Med* 2009;150(11):784–94.

87. McCullough P.A., Kellum J.A., Haase M., et al. Pathophysiology of the cardiorenal syndromes: executive summary from the eleventh consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). // *Contrib Nephrol*. 2013;182:82–98.

88. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.

89. McKelvie RS, Yusuf S, Pericak D et al. Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure: randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction (RESOLVD) pilot study. The RESOLVD Pilot Study Investigators. *Circulation* 1999; 100: p. 1056–64.

90. McMurray J.J. et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and

Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. J. Heart Fail.* 2012; 14(8): 803-69.

91. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014; 371(11):993-1004. doi:10.1056/NEJMoa1409077.

92. McMurray JJV, DeMets DL, Inzucchi SE, et al. A trial to evaluate the effect of the sodiumglucose co-transporter 2 inhibitor dapagliflozin on morbidity and mortality in patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction (DAPA-HF). *Eur J Heart Fail.* 2019;21(5):665-75. doi:10.1002/ejhf.1432.

93. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2019;381(21):1995-2008. doi:10.1056/NEJMoa1911303.

94. Merovci A., Solis-Herrera C., Daniele G. et al. Dapagliflozin improves muscle insulin sensitivity but enhances endogenous glucose production // *J. Clin. Invest.* 2014. Vol. 124. № 2. P. 509–514.

95. Morrone LF Di Paolo S Logoluso F Schena A Stallone G Giorgino F et al. . Interference of angiotensin-converting enzyme inhibitors on erythropoiesis in kidney transplant recipients: role of growth factors and cytokines. *Transplantation*1997; 64:913–8.

96. Mozaffarian, D. et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2015 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2014.

97. Mrug M., Stopka T., Julian B.A., Prchal J.F., Prchal J.T. Angiotensin II stimulates proliferation of normal early erythroid progenitors. *J. Clin. Invest.* 1997; 100(9): 2310–4. DOI: 10.1172/JCI119769.

98. Muñoz M Ariza D Gómez-Ramírez S Hernández P García-Erce JA Leal-Noval SR . Preoperative anemia in elective cardiac surgery: prevalence, risk factors, and influence on postoperative outcome. *Transfus Altern Transfus Med*2010; 11:47–56.

99. Nagarajan V, Chamsi-Pasha M, Tang WH. The role of aldosterone receptor antagonists in the management of heart failure: an update. *Cleve Clin J Med* 2012; 79: p. 631–39.

100. Nassif ME, Windsor SL, Tang F, et al. Dapagliflozin Effects on Biomarkers, Symptoms, and Functional Status in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: The DEFINEHF Trial. *Circulation*. 2019;140(18):1463-76. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042929.

101. Nemeth E., Preza G.C., Jung C.L., Kaplan J., Waring A.J., Ganz T. The N-terminus of hepcidin is essential for its interaction with ferroportin: structure-function study. *Blood*. 2006; 107(1): 328–33. DOI: 10.1182/blood-2005-05-2049.

102. Nemeth E., Rivera S., Gabayan V. IL 6 mediates hypoferremia in inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin // *J Clin Invest*. – 2004. – Vol. 113, №9. – P. 1271–1276.

103. Niehaus ED, Malhotra R, Cocca-Spofford D, Semigran M, Lewis GD. Repletion of iron stores with the use of oral iron supplementation in patients with systolic heart failure. *J Card Fail* 2015;21:694–697.

104. Oudejans I., Mosterd A., Bloemen J.A. et al. Clinical evaluation of geriatric outpatients with suspected heart failure: value of symptoms, signs, and additional tests // *European journal of heart failure*. - 2011. - T. 13. - №. 5. - C. 518-527.

105. Panchapakesan U, Pegg K, Gross S, et al. Effects of SGLT2 inhibition in human kidney proximal tubular cells--renoprotection in diabetic nephropathy? *PLoS One*. 2013; 8(2): e54442. doi: 10.1371/journal.pone.0054442.

106. Parikh A, Natarajan S, Lipsitz SR, Katz SD. Iron Deficiency in Community-Dwelling US Adults With Self-Reported Heart Failure in the National Health and Nutrition Examination Survey III: Prevalence and Associations With Anemia and Inflammation. *Circulation: Heart Failure*. 2011;4(5):599–606.

107. Petrie MC, Verma S, Docherty KF, et al. Effect of Dapagliflozin on Worsening Heart Failure and Cardiovascular Death in Patients With Heart Failure With and Without Diabetes. *JAMA*. 2020 Mar 27. doi:10.1001/jama.2020.1906.

108. Petrykiv S., Sjöström C.D., Greasley P.J. et al. Differential effects of dapagliflozin on cardiovascular risk factors at varying degrees of renal function // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2017. Vol. 12. № 5. P. 751–759.

109. Pitt B, Zannad F, Remme WJ et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341: p. 709–17.

110. Ponikowski P. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. J. Heart Fail.* 2016; 18(8): 891-975.

111. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G.F., Coats A.J. S. et al. Рекомендации ESK по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016. *Рос. кардиол. журн.* 2017; 1(141).

112. Pudil R., Tichy M., Andrys C. et al. Plasma interleukin-6 level is associated with NT-proBNP level and predicts short-and long-term mortality in patients with acute heart failure // *Acta Medica (Hradec Kralove)*. - 2010.- Т. 53. - №. 4. - С. 225-228.

113. Qian C, Wei B, Ding J, Wu H, Wang Y. The efficacy and safety of iron supplementation in patients with heart failure and iron deficiency: asystematic review and meta-analysis. *Can J Cardiol* 2016;32:151–159.

114. Reil J.C., Hohl M., Selejan S. et al. Aldosterone promotes atrial fibrillation. // *Europ. Heart J.* 2012; 33: 2098–2108.

115. Rienstra M., Damman K., Mulder B.A. et al. Beta-blockers and outcome in heart failure and atrial fibrillation: a meta-analysis. *JACC Heart Fail*

2013;1(1):21–8., Lee H.Y., Baek S.H. Optimal Use of Beta-Blockers for Congestive Heart Failure. *Circ J* 2016;80(3):565–71.

116. Ripamonti V, Racca V, Calvo MG, Castiglioni P, Ferratini M. Angiotensin-converting enzyme inhibitors slow recovery from anemia following cardiac surgery. *Chest* 2006; 130:79–84.

117. Rizzo C, Carbonara R, Ruggieri R, et al. Iron deficiency: a new target for patients with heart failure. *Front Cardiovasc Med.* 2021;908. doi:10.3389/fcvm.2021.709872.

118. Robles NR, Campillejo RD, Valladares J, de Vinuesa EG, Villa J, Gervasini G. Sacubitril-Valsartan Improves Anemia of Cardiorenal Syndrome (CRS). *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem.* 2021;19(1):93-97. doi: 10.2174/1871525718666200506095537.

119. Rognoni C, Gerzeli S. Ferric carboxymaltose for patients with heart failure and iron deficiency in Italy: cost-effectiveness and budget impact. *J Comp Eff Res.* 2019; 8: 1099-1110.

120. Ross J.S. et al. Recent national trends in readmission rates after heart failure hospitalization. *Circ Heart Fail.* 2010; 3(1): 97-103.

121. Rukavitsyn OA. Anemia. 2nd ed., revised. and additional. M.: GEOTAR-Media, 2016. 250 p..

122. Sabbadin C, Calo LA, Armanini D. The story of spironolactones from 1957 to now: from sodium balance to inflammation. *G Ital Nefrol* 2016; 33 (Suppl.66): 33; 3-15.

123. Sano, M.; Goto, S. Possible Mechanism of Hematocrit Elevation by Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Associated Beneficial Renal and Cardiovascular Effects. *Circulation* 2019, 139, 1985–1987.

124. Sano, M.; Takei, M.; Shiraishi, Y.; Suzuki, Y. Increased Hematocrit during Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Therapy Indicates Recovery of Tubulointerstitial Function in Diabetic Kidneys. *J. Clin. Med. Res.* 2016, 8, 844–847.

125. Sciatti E, Dallapellegrina L, Metra M, Lombardi CM. New drugs for the treatment of chronic heart failure with a reduced ejection fraction: what the future may hold. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2019; 20: 650-659.

126. Sen, T.; Heerspink, H.J.L. A Kidney Perspective on the Mechanism of Action of Sodium Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors. *Cell Metab*. 2021, 33, 732–739.

127. Sha, S.; Polidori, D.; Heise, T.; Natarajan, J.; Farrell, K.; Wang, S.-S.; Sica, D.; Rothenberg, P.; Plum-Mörschel, L. Effect of the Sodium Glucose Co-Transporter 2 Inhibitor Canagliflozin on Plasma Volume in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Obes. Metab*. 2014, 16, 1087–1095.

128. Shah KB, Rao K, Sawyer R, Gottlieb SS. The adequacy of laboratory monitoring in patients treated with spironolactone for congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: p. 845–9.

129. Sharma R., Francis D.P., Pitt B., Poole-Wilson P.A., Coats A.J., Anker S.D. Haemoglobin predicts survival in patients with chronic heart failure: a substudy of the ELITE II trial. // *Eur Heart J*. 2004; 25:1021–1028. doi: 10.1016/j.ehj.2004.04.02.

130. Shiehorteza M, Ahmadi A, Abdollahi M, Nayeypour M, Mohammadi M, Hamishehkar H, et al. Recombinant human erythropoietin reduces plasminogen activator inhibitor and ameliorates pro-inflammatory responses following trauma. *Daru* 2011;19:159–65.

131. Shin SJ, Chung S, Kim SJ, et al. Effect of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitor, Dapagliflozin, on Renal Renin-Angiotensin System in an Animal Model of Type 2 Diabetes. *PLoS One*. 2016;1(11):0165703. doi:10.1371/journal.pone.0165703.

132. Shirazi L. F., Bissett, J., Romeo, F. et al. Role of inflammation in heart failure // *Current atherosclerosis reports*. - 2017. - T. 19. - №. 6. - C.27.

133. Singh A.K., Szczech L., Tang K.L. et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. // *New Engl J Med*. 2006. - 355. – P.2085-2098.

134. Škrtić M., Cherney D.Z. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibition and the potential for renal protection in diabetic nephropathy // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2015. Vol. 24. № 1. P. 96–103.
135. Sonesson C., Johansson P.A., Johnsson E., Gause-Nilsson I. Cardiovascular effects of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and different risk categories: a meta-analysis // *Cardiovasc. Diabetol.* 2016. Vol. 15. ID 37; 5-12.
136. Stewart Coats AJ. Intravenous ferric carboxymaltose for heart failure with iron deficiency: Editorial comment. *European Journal of Heart Failure.* 2018;20(1):134–5.
137. Stewart S. et al. An economic analysis of specialist heart failure nurse management in the UK; can we afford not to implement it? *Eur. Heart. J.* 2002; 23(17): 1369-78.
138. Swedberg K., Young J.B., Anand I.S., et al. Treatment of anemia with darbepoetin alfa in systolic heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2013; 368(13): 1210–1219.
139. Tadic, M.; Sala, C.; Saeed, S.; Grassi, G.; Mancina, G.; Rottbauer, W.; Cuspidi, C. New Antidiabetic Therapy and HFpEF: Light at the End of Tunnel? *Heart Fail. Rev.* 2022, 27, 1137–1146.
140. Tang W.H., Tong W., Jain A., et al. Evaluation and long-term prognosis of new-onset, transient, and persistent anemia in ambulatory patients with chronic heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 51(5): 569–576.
141. Theidel U, Väättäinen S, Martikainen J, et al. Budget impact of intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with chronic heart failure and iron deficiency in Germany. *ESC Heart Fail.* 2017; 4: 274-281.
142. Theurl I., Schroll A., Sonnweber T. et al. Pharmacologic inhibition of hepcidin expression reverses anemia of chronic inflammation in rats // *Blood.* - 2011. T.118. - №18.- C. 4977—4984.

143. Tosheva X.B., Gadaev A.G. Dynamics of Renal Fibrosis Markers on the Basis of complex Treatment in Chronic Heart Failure with Anemia // Psychology and education-2021- Vol. 58 (3), -P 1291-1301.

144. Toulis K.A., Willis B.H., Marshall T.J. et al. All-cause mortality in patients with diabetes under treatment with dapagliflozin: a population-based, open-cohort study in the health improvement network database // Clin. Endocrinol. Metab. 2017. Vol. 102. № 5. P. 1719–1725.

145. Triposkiadis F, Xanthopoulos A, Parissis J, Butler J, Farmakis D. Pathogenesis of chronic heart failure: cardiovascular aging, risk factors, comorbidities, and disease modifiers. Heart Fail Rev. 2020 Jun 10.

146. Tyler J. M., Teerlink J. R. e safety of sacubitril-valsartan for the treatment of chronic heart failure. Expert Opinion on Drug Safety. 2017 Feb;16 (2):257–263. DOI: 10.1080 / 14740338.2017.1279144.

147. Ushigome R., Sakata Y., Nochioka K. et al. Temporal trends in clinical characteristics, management and prognosis of patients with symptomatic heart failure in Japan – report from the CHART Studies. Circ J 2015;79(11):2396–407.

148. Van Deursen VM, Damman K, van der Meer P, et al. Co-morbidities in heart failure. Heart Fail Rev 2014;19:163–72.

149. Van Veldhuisen D.J., Ponikowski P., van der Meer P., et al. Effect of ferric carboxymaltose on exercise capacity in patients with chronic heart failure and iron deficiency. Circulation. 2017; 136(15): 1374–1383.

150. Vanrenterghem Y Ponticelli C Morales JM Abramowicz D Baboolal K Eklund B et al. Prevalence and management of anemia in renal transplant recipients: a European survey. Am J Transplant2003; 3:835–45.

151. Vettor R., Inzucchi S.E., Fioretto P. The cardiovascular benefits of empagliflozin: SGLT2-dependent and -independent effects // Diabetologia. 2017. Vol. 60. № 3. P. 395–398.

152. Von Haehling S, Ebner N, Evertz R, Ponikowski P, Anker SD. Iron Deficiency in Heart Failure: An Overview. JACC Heart Fail 2019;7:36-46.

153. W. Cheungpasitporn, C. Thongprayoon, T. Chiasakul, S. Korpaisarn, S.B. Erickson, Renin-angiotensin system inhibitors linked to anemia: a systematic review and meta-analysis, *QJM: An International Journal of Medicine*, Volume 108, Issue 11, November 2015, Pages 879–884, <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcv049>.

154. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):323-334. doi: 10.1056/NEJMoa1515920.

155. Wanner, C. EMPA-REG OUTCOME: The Nephrologist's Point of View. *Am. J. Cardiol*. 2017, 120, S59–S67.

156. Welsh P, Kou L, Yu C, Anand I, van Veldhuisen DJ, Maggioni AP et al. Prognostic importance of emerging cardiac, inflammatory, and renal biomarkers in chronic heart failure patients with reduced ejection fraction and anaemia: RED-HF study: Biomarkers and adverse outcome in heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2018;20(2):268–277.

157. Westenbrink BD Kleijn L de Boer RA Tijssen JG Warnica WJ Baillot R et al. . Sustained postoperative anaemia is associated with an impaired outcome after coronary artery bypass graft surgery: insights from the IMAGINE trial. *Heart*2011; 97:1590–6.

158. Wienbergen H, Pster O, Hochadel M, Fach A, Backhaus T, Bruder O et al. Long-term effects of iron deficiency in patients with heart failure with or without anemia: the RAID-HF follow-up study. *Clinical Research in Cardiology*. 2019;108(1): 93-100.

159. Winkelmayr WC Kewalramani R Rutstein M Gabardi S Vonvisger T Chandraker A . Pharmacoepidemiology of anemia in kidney transplant recipients. *J Am Soc Nephrol*2004; 15:1347–52.

160. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019; 380(4):347-357. doi:10.1056/NEJMoa1812389.

161. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. The design and rationale for the Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events (DECLARE)-TIMI 58 Trial. *Am Heart J*. 2018; 200:83-9. doi:10.1016/j.ahj.2018.01.012.
162. Woo D., Yeh R.W., Turner M.B. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics—2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133:e38–e360.
163. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr., Colvin MM, Drazner MH, Filippatos GS, Fonarow GC, Givertz MM, Hollenberg SM, Lindenfeld J, Masoudi FA, McBride PE, Peterson PN, Stevenson LW, Westlake C. ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:776–803.
164. Yusuf S., Pitt B., Davis C.E., Hood W.B., Cohn J.N. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325(5): 293–302. DOI: 10.1056/NEJM199108013250501.
165. Zannad F, McMurray JJ, Krum H et al., EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011; 364: p. 11–21; 3-25.
166. Zaprutko J, Michalak M, Nowicka A, et al. Hospitalisation length and prognosis in heart failure patients. *Kardiol Pol.* 2017; 75: 323-331.
167. Zelniker, T.A.; Braunwald, E. Cardiac and Renal Effects of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors in Diabetes: JACC State-of-the-Art Review. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018, 72, 1845–1855.
168. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(22): 2117-2128. doi: 10.1056/NEJMoa1504720.

169. Андрейчев Л.А., Балеева Л.В. Анемия хронических заболеваний. Рус. мед. журн. 2014; 2: 50–5.

170. В.В.Кашталап, Д.Ю.Седых, О.Л.Барбараш. Антагонисты минералокортикоидных рецепторов в лечении пациентов с постинфарктной сердечной недостаточностью: роль эплеренона. / Consilium Medicum. 2019; 21 (1): с. 51–55.

171. Ватутин Н.Т., Шевелёк А.Н., Кравченко И.Н. Роль альдостерона в развитии фибрилляции предсердий: современный взгляд на проблему., Архив внутренней медицины. 2019. – №2. – Стр. 107-115.

172. Верткин А.Л., Ховасова Н.О., Ларюшкина Е.Д. Железодефицитная анемия и ее коррекция у пациентов с кардиоваскулярной патологией на амбулаторном этапе // Врач скорой помощи. - 2012. - № 12. - С.43-48.

173. Гадаев А.Г., Туракулов Р.И. Курбонов А.К., Рахимова М.Е. Role of Nercidin and Pro-Inflammatory Cytokines in Chronic Heart Failure in Combination with Anemia // Central Asian Journal of Medicine. – 2019. Vol. 2019 : Iss. 3 , Article 11.P. 81 – 92.

174. Гадаев А.Г., Туракулов Р.И., Курбонов А.К., Тошева Х.Б., Эркинова Н.А. Сурункали юрак етишмовчилиги камқонлик билан кечганда даволаш тамойиллари // Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси. – 2014. - №4. - С.71 -73. (14.00.00; №13).

175. Гадаев А.Г., Туракулов Р.И., Рахимова М.Э. Сурункали юрак етишмовчилиги камқонлик билан кечганда беморларнинг ҳаёт сифати ва жисмоний юкламага чидамлилиқ кўрсаткичлари // Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси. – 2014. - №4. – С.71 – 73.

176. Гиляревский С.Р., Голшмид М.В., Кузьмина И.М. Роль антагонистов рецепторов альдостерона в профилактике и лечении сердечно-сосудистых и почечных заболеваний: реальность и перспективы. Рус. мед. журн. 2014; 23: с. 1689–98.

177. Гуревич М.А. Антагонисты рецепторов ангиотензина II в лечении хронической сердечной недостаточности, Российский кардиологический журнал №2 (76), Москва 2009.

178. Дапаглифлозин: возможность управления СД 2 типа и коррекции факторов сердечно-сосудистого риска. VIII Всероссийский диабетологический конгресс “Сахарный диабет – пандемия XXI века” “ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ. Эндокринология” Спецвыпуск “Сахарный диабет” (12) 28.02.2018-03.03.2018.

179. Журавлева М. В., Прокофьев А. Б., Ших Е. В., Сереброва С. Ю., Городецкая Г. И. Новые возможности фармакотерапии у пациентов, страдающих хронической сердечной недостаточностью, Москва, Кардиология. 2018;58(10).

180. Зарудский А.А., Шкилева И.Ю., Шелякина Е.В., Перуцкий Д.Н., Перуцкая Е.А. Изменение уровня гемоглобина у больных с систолической хронической сердечной недостаточностью. Журн. науч. статей «Здоровье и образование в XXI веке». 2018; 20(1): 165–9.].

181. Захидова К. Х. Выбор оптимальной терапии при коррекции анемического синдрома у больных с хронической сердечной недостаточностью. Кардиология. 2018;1:25-31. doi:10.18087/cardio.2018.1.10076.

182. Кактурский Л.В., Зайратьянц О.В., Макарова О.В. Формулировка и кодирование по МКБ-10 патолого-анатомического диагноза при болезнях системы кровообращения, Архив патологии. -2008, №1. – с.17-23.

183. Кобалава Ж.Д., Медовщиков В.В., Ешниязов Н.Б. На пути к квадротерапии сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса: данные вторичных анализов DAPA-HF. // *Российский кардиологический журнал*. 2020; 25(5): 3870. с. 71-80.

184. Корбут А.И., Климонтов В.В. Эмпаглифлозин: новая стратегия нефропротекции при сахарном диабете. // *Сахарный диабет*. 2017; 20 (1): с. 75-84.

185. Лазебник Л.Б. Старение и полиморбидность // *Consil. med.* – 2005. – №12. – С. 993-996.
186. Мельник А.А. Диагностическая ценность галектина-3 как биомаркера сердечной недостаточности / А.А. Мельник // *Здоров'я України.* - 2015. -№ 2 (351). - С. 32-33.
187. Мареев В.Ю. et al. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Общество специалистов по сердечной недостаточности: Москва. 2016; 92.
188. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). *Журнал Сердечная недостаточность.* 2013; 7: 379-472.
189. Мещерякова Л.М., Левина М.М., Цыбульская А.А., Третьяков А.А., Суворова Н.Н. Особенности показателей обмена железа (гепсидина, ферритина, HIF) при смешанных анемиях. В сб. науч. трудов: Тенденции развития науки и образования. По материалам XXVII междунар. науч.-практ. конференции. Самара, 30 июня 2017 г. Самара: Л-Журнал; 2017. Часть 1.
190. Н. А. Шостак, Н. А. Демидова. Оптимальное применение бета-адреноблокаторов при хронической сердечной недостаточности, *клиницист* 2'2016 том 10., Braunwald E., *Heart failure.* JACC Heart Fail. 2013; 1(1): 1-20.
191. Насонова С.Н., Жиров И.В., Терещенко С.Н. Хроническая сердечная недостаточность – изменение парадигмы лечения. *Consilium Medicum.* 2022;24(1):13–19. DOI: 10.26442/20751753.2022.1.201445.
192. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая и острая декомпенсированная. Диагностика, профилактика и лечение (5-й пересмотр). М., 2018. DOI: 10.18087/cardio.2475.
193. Поникович П., Вурс А.А., Анкер С.Д., Буено Х., Клеланд Ж.Ф., Котс А.Ж. et al. Рекомендации ESK по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016. *Рос. кардиол. журн.* 2017; 1(141): 7–81.

194. Преображенский Д.В. Анемия при хронической сердечной недостаточности: взгляд на патогенез и пути коррекции. Кардиология Терапия № 2 (157), 2019 -DOI: 10.31550/1727-2378-2019-157-2-372.

195. Р.Т. Шукуров, Т.А. Абдуллаев. Гендерные различия и коморбидность у больных с хронической сердечной недостаточностью. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017; 16(6) с. 87-91; 2-30..

196. Российское кардиологическое общество (РКО). Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4083. doi: 10.15829/1560-4071-2020-4083.

197. Рудакова Л.Е., Беляева Ю.Б., Фаткабрарова А.М., Козина Л.Е. Анемия при хронической сердечной недостаточности (по данным кардиологического отделения). Теорет. и приклад. аспекты соврем. науки. 2014; 6(2): 128–30.

198. Рукавицын О.А. Анемия хронических заболеваний: отдельные аспекты патогенеза и пути коррекции. Онкогематология. 2016; 11(1): 37–46.

199. Соломахина Н.И., Находнова Е.С., Ершов В.И. Анемия при хронической сердечной недостаточности: роль гепсидина как универсального регулятора метаболизма железа. Журн. Сердеч. Недостаточность. 2014; 85(4): 254–60.

200. Стуклов Н. И. Дефицит железа и анемия у больных хронической сердечной недостаточностью. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2017;13(5):651-60. doi:10.20996/1819-6446-2017-13-5-651-660.

201. Терещенко С. Н., Ускач Т. М., Кочетов А. Г. Причины развития анемии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью // Журнал кардиология. – 2011. - №5. – С. 20-26.

202. Тиб қонунлари 2013 й Мухаррир нашриёти.

203. Ткаченко Е.И., Боровкова Н.Ю., Буянова М.В. Анемия при хронической сердечной недостаточности: взгляд на патогенез и пути

коррекции. // Кардиология Терапия № 2 (157), 2019. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-157-2-31-36.

204. Фомин И.В. Эпидемиология хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации. В кн.: Хроническая сердечная недостаточность М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. С. 7-76.