

ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ ВАЗИРЛИГИ
ТИББИЙ ТАЪЛИМНИ РИВОЖЛАНТИРИШ МАРКАЗИ
ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

	«ТАСДИҚЛАЙМАН» Фан ва ўқув ташкилоти бошқармасининг бошлиғи _____Атаханов Ш.Э. «_____» _____ 200 й.
--	--

**КАРДИОТОНИК ДОРИ ВОСИТАЛАРИНИНГ
КЛИНИК ФАРМАКОЛОГИЯСИ**

Тиббиёт олий ўқув юртларининг 5-курс талабалари ва амалий шифокорлар
учун ўқув-услубий қўлланма

Тошкент - 2009

Тузувчилар:

Саидова Ш.А. – клиник фармакология кафедраси
катта ўқитувчиси, т.ф.н.

Пулатова Д.Б. – клиник фармакология кафедраси
катта ўқитувчиси, т.ф.н.

Якубов А.В. – клиник фармакология кафедраси
мудири, т.ф.д., профессор.

Абдуллаев А.К. – клиник фармакология
кафедраси ассистенти, т.ф.н.

Такризчилар:

Камилова У.К. - РИТваТТИАМ даволаш ишлари
бўйича директор муовини, профессор

З.З.Хакимов-ТМА,фармакология кафедрасининг
профессори

Ўқув-услубий қўлланма тасдиқланган:

- ТТА МУХ йиғилишида, баённома № _____, _____ 200 й.

- ТТА Илмий Кенгаш қарори, баённома № _____, _____ 200 й.

Миокард тонусини оширувчи дори моддаларнинг клиник фармакологияси.

Маълумки, юрак кон-томирлар системасининг бир қанча касалликлари юрак ишининг етишмаслиги каби асоратлар билан бирга кечади. Юрак ишининг етишмаслиги сабабларини учга бўлиш мумкин:

1. Юрак мушакларнинг қоннинг ортикчаси туфайли зўриқиши.
2. Юрак мушакларининг периферия қон томирларида босимнинг юқорилиги туфайли зўриқиши.
3. Юрак мушакларининг бевосита шикастланиши, уларда моддалар алмашинувининг бўзилиши.

Одатда юрак ишининг етишмаслиги сабаблари бир ёки бир нечта бўлади.Шунинг учун ҳам даволашда ишлатиладиган дори моддалар бир неча гуруҳлардан иборат бўлади.Хозирги кунда юрак ишининг етишмаслигини даволаш асосан қуйидагилардан иборат:

- 1.Миокарднинг қисқариш кучини.ошириш.
- 2.Организмдан ортикча туз ва сувни чиқариш.
- 3.Перифериядаги қон томирларини, юракка вена қон томирларидан қоннинг оқиб келишини камайтириш.
- 4.Миокардда моддалар алмашувини яхшилаш.

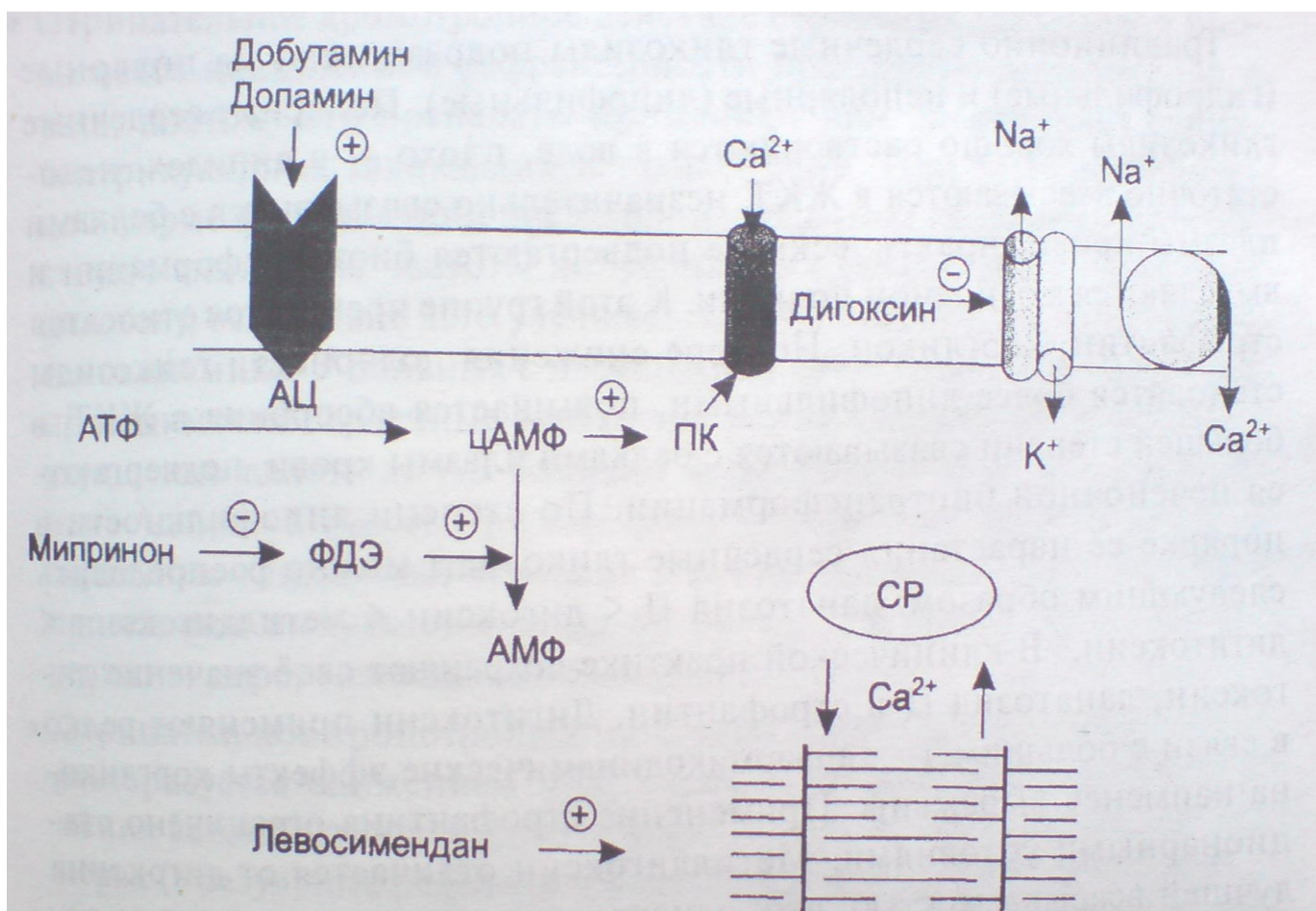
Турли хил фармакологик гуруҳларга хос дори моддалар юракнинг қисқариш кучини ошириши мумкин. Кардиомиоцитларнинг қисқариши кальций ионларининг актин–тропонин-тропомиозин комплекси билан боғланганда содир бўлади Миокард қисқариш кучининг ошиши кальций ионларининг қонцентрацияси кардиомиоцитларда тўпланиш тезлигини ошиши ва қисқарувчи оксилларнинг кальций ионларига сезгирлигини ошиши билан боғлиқ. Кальций ионларининг сонини хужайра ичида ошиши қуйидаги омилларга боғлиқ бўлиши мумкин:

* Na^+ , K^+ -АТФаза фаоллигини пасайтирувчи - юрак гликозидлари.

*Кардиомиоцитларда циклик аденозинмонофосфат (цАМФ) миқдорини кўпайиши (В1-адренорецептор стимуляторлари) – добутамин, допамин, фосфодиэстераза фаоллигини ингибирловчи - амринон, эуфиллин.

*Кардиомиоцит қисқартирувчи оксилларининг кальций ионларига сезувчанлигини ошиши - левосимендан.

Қуйдаги схемада мусбат инотроп эффектига эга препаратларни таъсир механизми курсатилган. АЦ-аденилатциклаза, ПК-протеинкиназа, ФДЭ-фосфодиэстераза, СР-саркоплазматик ретикулум.



Бу дори моддалар бир-биридан фақат кимёвий структураси билангина эмас, балки таъсир қилиш механизми билан ҳам фарқ қилади. Кардиотоник таъсири бўйича катта аҳамиятга эга бўлган дори воситалари бу юрак гликозидларидир. Юрак гликозидлари деярли икки аср давомида қўлланилиб келаяпти. Юрак гликозидларини тўғри қўллай билиш, уларнинг фармакокинетикасини ва фармакодинамикасини бошқа дорилар билан ўзаро таъсирини, нохуш таъсирларини ва унинг сабабларини билишни талаб этади. Юрак гликозидлари – бу ўсимликлардан олинadиган мураккаб эфирсимон органик моддалардан иборат бўлиб ўзига хос кардиотоник таъсир кўрсатади. Улар дигиталис, адонис ўти, ангишвона гул, комбе строфанта, марварид гул каби ўсимликлар таркибида учрайди. Шу кунга қадар юрак гликозидларининг 400 хилдан иборат турлари фанга маълум. Шулардан бор йўғи 20 хили ишлатишга тавсия этилган.

Хозирги пайтда шифокорларга 4 та препаратни қўллаш тавсия этилади. Булар: дигитоксин, дигоксин, строфантин, коргликон.

Юрак гликозидларнинг бир қанча классификацияси мавжуд. Шулардан, уларнинг сувда эрувчанлиги ва таъсир вақтининг узоклиги бўйича бўлиниши амалиётда катта аҳамиятга эга.

Гликозидлар сувда эрувчанлиги бўйича:

- 1.Кутбли (строфантин, корглюкон.)
- 2.Кутбсиз (дигитоксин)
- 3.Аралаш (дигоксин) кабиларга бўлинади.

Кутбли (гидрофил) ЮГсувда яхши эрийди. Меъда-ичак йўлидан ёмон сўрилади, шу сабабдан уни парентерал юборилади. 40%гача оксил билан бирикади, метаболизмга учрамайди, бўйрак орқали чиқарилади. Суткада 40% элиминацияга учрайди.

Кутбсиз (липофил) гликозидлар ёғларда яхши эрийди,сувда эса деярли эримайди. Шунинг учун улар ошқозон-ичак трактида осон сўрилади, қондаги оксиллар билан 98% бирикади, жигарда тўлиқ парчаланади, ўт пуфаги орқали чиқарилиб, яна қайта сўрилиш хусусиятига эга. Ўзгармаган ҳолда буйрак орқали жуда кам миқдорда чиқарилади. Асосан метаболитлари чиқарилади. Суткада 7%гача элиминацияга учрайди.

Дигоксин сувда ва ёғда деярли тенг миқдорда эрийди. Бу эса уларни ҳам ичишга, ҳам парентерал йўл билан беришга имкон беради. Оксил билан 40-60% бирикади. Жигарда 40-60% метаболизмга учрайди. Буйрак орқали дигоксин ва метаболитлари сифатида чиқарилади. Суткада 20% и элиминацияга учрайди. Таъсир қилиш вақтининг узоклиги бўйича гликозидлар:

- 1.Қиска вақт таъсир қилувчилар (2-3 кун, строфантин, корглюкон)
- 2.Ўртача вақт таъсир қилувчилар (7-14 кун, дигоксин,)
- 3.Узоқ вақт таъсир қилувчи (14-21кун, дигитоксин, ацетилдигитоксин)ларга бўлинади.

Юрак гликозидларнинг фармакодинамикаси ва таъсир механизми.

1.Юрак гликозидларнинг асосий фармакодинамик хусусиятларидан бири – бу юрак мушакларининг қисқариш кучини ва қисқариш тезлигини оширишдан иборат. Гликозидларнинг бу хусусияти **мусбат инотроп** таъсири деб аталади.

Гликозидларнинг юрак ишининг етишмаслиги ҳолатларида кенг ишлатилиши уларнинг худди мана шу таъсири туфайлидир. Дорининг таъсири натижасида юракнинг қисқариш кучининг ошиши туфайли, юрак бир маротаба қисқарганда ҳайдаладиган қоннинг миқдори ва бир минут давомида қисқарганда ҳайдаладиган қоннинг миқдори ошади. Систола ва диастола сўнгидаги қоннинг ҳажми камаяди, диурез ошади, шишлар, асцит камаяди, вена томирларида босим камаяди, кўкариш аломатлари ва хансираш, жигардаги шишлар камаяди, беморнинг умумий аҳволи яхшиланади. Соғлом юракка гликозидлар бундай таъсир қилмайди.

Энг катта ижобий томони – бошқа кардиотоник дори воситаларидан фарқли уларок, юрак гликозидлари миокарднинг кислородга бўлган талабини оширмаган ҳолда юракнинг қисқариш кучини оширади.

Мусбат инотроп таъсирнинг асосий механизмлари қуйидагилардан иборат: кардиомиоцитларда кальций ионларининг миқдори ошади. Бунинг

сабаби шуки, мембрананинг деполяризация (кўзғалиш) даврида гликозидлар кальций ионларини ҳужайра ичига киришини тезлаштиради. Бундан ташқари саркоплазматик АТФ-аза ферментини фаоллиги ошиши натижасида саркоплазматик ретикулум, митохондрий ва саркоlemma билан боғланган кальций ажраб, ҳужайра ичига кириши осонлашади. Ҳужайра мембранасидаги кальций АТФ-аза ферментининг фаоллигини пасайтиради ва кальцийнинг ҳужайра ичидан ташқарига чиқишини секинлаштиради. Хуллас гликозидларнинг кайд қилинган таъсирлари ҳужайра ичида кальцийнинг миқдорини оширишга қаратилган ва бу таъсирларни оширишда $Na+K+ATP$ аза ферментининг ингибирланиши муҳим роль ўйнайди.

Ҳужайра ичида йиғилган кальций ионлари актинни миозин билан бирикишини осонлаштиради ва тезлаштиради. Бундан ташқари кальций ионлари актин билан миозинни бирикишини энергия билан таъминловчи миозин-АТФаза ферментини фаоллигини оширади. Худди мана шунинг учун кальцийнинг ўзи ҳам инотроп таъсирга эга бўлиб, юрак гликозидларига синергистдир. Плазмада кальцийнинг миқдори етарли бўлиши юқорида кўрсатилган механизмларни кечуви учун бемалол етиб ортади. Шунинг учун юрак гликозидлари билан даволаш даврида кальцийни қўшимча беморга юбориш бу жуда хавфлидир. Чунки кальцийнинг миқдори ҳужайра ташқарисида ошиб кетиши унинг ҳужайра ичидан қайта чиқишига тўсқинлик қилади, натижада юрак систола пайтида тўхтайди ва диастола юз бермайди.

2. Юрак гликозидлари юракнинг қисқариш сонини камайтиради. Бу гликозидларнинг **манфий хронотроп** таъсири деб аталади. Гликозидларнинг бу таъсири синус тугунчасининг кўзғалувчанлигини бевосита ва рефлектор йўл билан камайтиришга асосланган. Рефлектор йўл билан камайиши асосан адашган нервнинг тонуси ошиши туфайли юз беради. Юрак кучли қисқарганда кўп ҳажмдаги қон периферияга ҳайдалади. Натижада томирларнинг девори таранглашади, аорта дўнглигидаги ва каротид синусдаги барорецепторлар кўзғалади. Бу эса адашган нерв тонусини ошишига олиб келади.

Гликозидларнинг манфий хронотроп таъсири баъзи ҳолатларда мақсадга мувофиқдир. Масалан, юрак ишининг етишмаслиги унинг хилпирок тахиаритмияси билан, тахикардия билан кечаётган бўлса, гликозидларни қўллаш - юрак қисқариш сонининг камайишига, диастоланинг тўлиқ юз беришига, миокарддаги электролитлар ва энергия алмашинувининг яхшиланишига олиб келади. Афсуски, брадикардия ҳолатларида гликозидларнинг манфий хронотроп таъсири уларни қўллашни чеклайди. Бундай ҳолатларда ваготроп таъсири кам бўлган қутбли гликозидларни қўллаш мақсадга мувофиқдир.

3. Юрак гликозидлари юрак мушаклардаги ўтказувчанликни камайтиради. Бу уларнинг **манфий дромотроп** таъсири деб аталади. Дромотроп таъсирнинг юз бериши, атриовентрикуляр ва бўлмача-қоринча тугунчаларида рефрактер даврининг узайиши туфайли бўлади. Мана шу таъсири туфайли, гликозидлар, суправентрикуляр пароксизмал тахикардияларни даволашда ишлатилади. Лекин баъзи клиник ҳолатларда гликозидларнинг бу таъсири ишлатишга қарши кўрсатмалардан бири бўлиши

мумкин. Бўлар иккинчи даражали атриовентрикуляр блокадалар, Вольф-Паркинсон-Уайт синдромидир. Бўлмача-қоринча ўтказувчанлиги сусайган беморларда юрак гликозидлари ўтказувчанликни янада сусайтириб, АВ блокадаларга олиб келиши ва Морганьи-Адамс-Стокс хуружлари келиб чиқишига сабаб бўлиши мумкин. Вольф-Паркинсон-Уайт синдромли беморларда юрак гликозидлари АВ ўтказувчанликни сусайтириб, импульсларни АВ тугунчани четлаб ўтишига ва бунинг натижасида пароксизмал тахикардиялар келиб чиқишига сабаб бўлади.

Гликозидларнинг юкорида қайд этилган фармакодинамик таъсирлари ЭКГ да қуйидаги ўзгаришларни чақириши мумкин: QT- масофасининг қисқариши (систолаининг қисқариши), PQ-масофасининг узайиши (атриовентрикуляр ўтказувчанликни қисман секинлашиши), Т-тишчасининг амплитудасини камайиши, ST-масофасининг изоэлектрик чизикдан пастга «тоғарасимон» формада силжиши.

4. Юрак гликозидлари миокарднинг қўзғалувчанлигини ва импульсларни ўтказувчан системасининг автоматизмини оширади. Бу уларнинг **мусбат батматроп** таъсири дейилади. Умуман олганда бу таъсир салбий роль уйнайди, чунки миокарднинг баъзи бир қисмларининг қўзғалувчанлигини оширади, натижада аритмиялар, қўпинча эса қоринча экстрасистолиялари пайдо бўлади. Қоринча экстрасистолияларнинг пайдо бўлиши дигиталисда бўладиган интоксикациянинг дастлабки белгиларидир. Хайриятки, гликозидларнинг батмотроп таъсири бошқа таъсирлардан анча кеч руёбга чиқади.

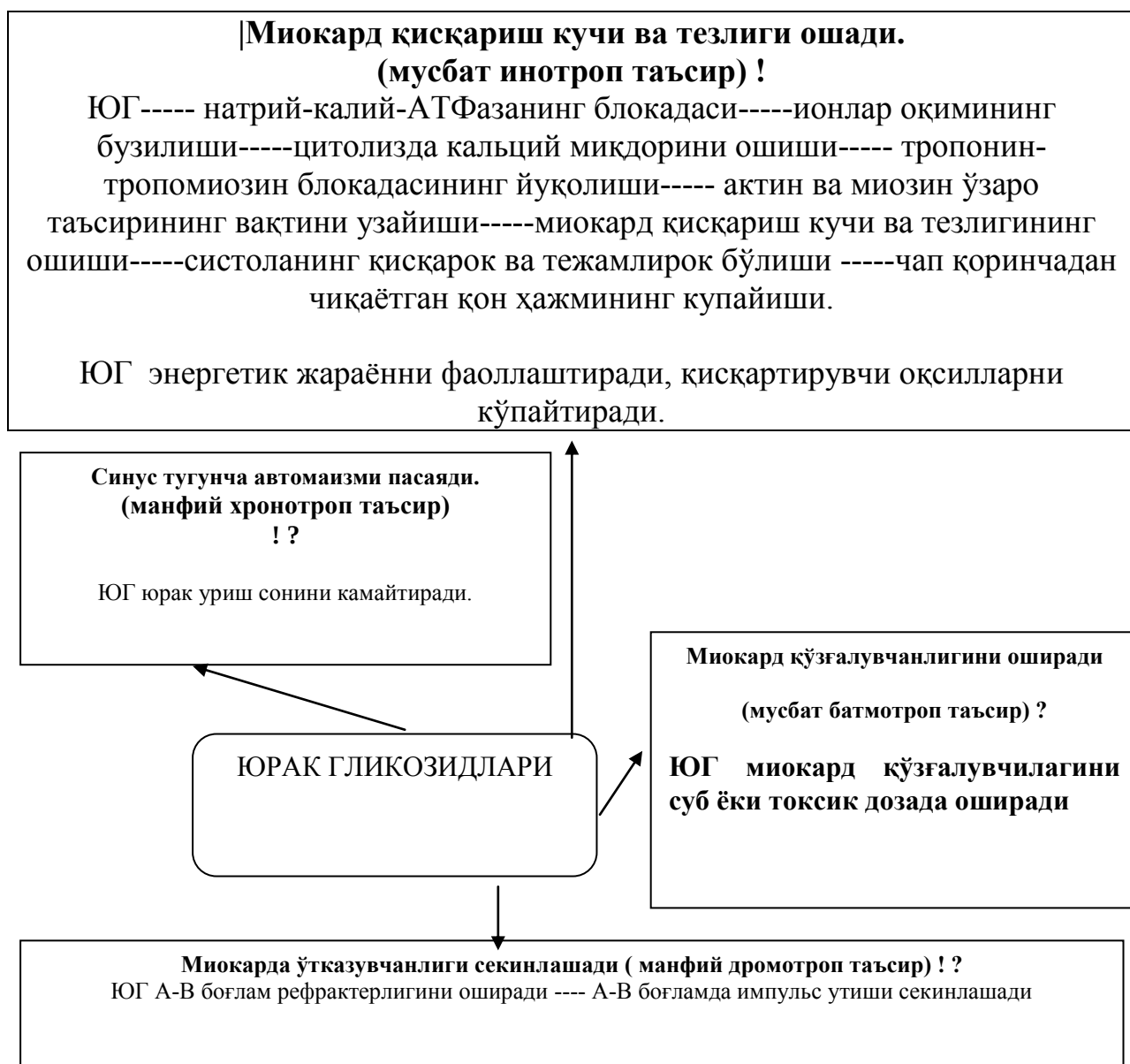
Юкорида қайд қилинган фармакодинамик таъсирларидан ташқари, юрак гликозидларининг юракдан ташқарида юз берадиган таъсирлари ҳам мавжуд.

1. Гликозидлар томирларни бевосита торайтирувчи таъсирга эга бўлиб, асосан юрак, ўпка ва қорин бўшлиғидаги томирларни торайтиради, натижада перифериядаги умумий қаршилиқ ошади. Гликозидларнинг бу таъсири фақат соғ одамлардагина юз беради. Юрак ишининг етишмовчилиги бор беморларда эса умумий қаршилиқ шундоқ ҳам юқори бўлади, чунки бир минутда ҳайдаладиган қоннинг ҳажми кам бўлганлиги туфайли рефлектор ҳолатда симпатик нерв системасининг тонуси ошади ва артерияларда унга мослашган ҳолда торайиш юз беради. Юрак гликозидларининг бир минутда ҳайдаладиган қоннинг ҳажмини ошириб, симпатик нерв системасини томирларнинг тонусига бўлган ортикча таъсирини бартараф этади. Бу томирларнинг рефлектор кенгайишига олиб келади, натижада юрак ишининг етишмовчилиги бор беморларда перифериядаги умумий қаршилиқ купайиш ўрнига камаяди. Баъзи бир клиник ҳолатларда гликозидлар юракнинг қисқариш кучини ошира олмаслиги мумкин. Бундай ҳолатларда уларнинг томирларни торайтириш ,умумий периферик қаршилигини ошириш каби таъсирлари руй беради. Натижада юракнинг ишлаши оғирлашади, умумий гемодинамика ёмонлашади. Ўпка шиши, кардиоген шок, ўткир миокард инфаркти ҳолатларда шундай бўлади. Шунинг учун бундай пайтларда , ўткир ҳолатни олиш учун, даволашни бошқа дори воситалари билан бошлаш ва беморнинг аҳволи бир оз яхшилангандагина кейингина гликозидларни қўллаш тавсия этилади.

2. Гликозидларнинг юракдан ташқарида бўлган таъсирларидан яна бири-диурезнинг купайишидир. Диурезнинг ошиши умумий гемодинамиканинг яхшиланиши ва қисман нефрон каналчаларда реабсорбциянинг камайиши туфайли юз беради.

3. Нейромодуловчи эффекти: Юрак гликозидлари кичик дозаларда қабул қилинганда ҳам симпатик нерв системасини бостириш хусусиятига эга. (қонда норадреналин миқдорининг камайиши туфайли.) Бўйрак каналчаларининг эпителийси хужайраларида $\text{Na}^+\text{-K}^+$ АТФазанинг ингибирланиши натижасида натрий реабсорбцияси камаяди, шу сабабли натрий бўйракнинг дистал каналчасига кириши кўпаяди ва ренин секрецияси камаяди.

ЮРАК ГЛИКОЗИДЛАРИНИНГ ТАЪСИР МЕХАНИЗМИ



! – клиникада қўллашда ижобий самара
? – нोजўя натижага олиб келиши мумкин бўлган таъсир.

Юрак гликозидларининг фармакокинетикаси.

Юрак гликозидларининг ошқозон-ичак системасида сўрилиши. Юрак гликозидлари ингичка ичакнинг юқори қисмида сўрилади. Бутунлай сўрилиши гликозидларнинг ёғда эрувчанлигига ва ошқозон-ичак системаси (ОИС) ҳолатига боғлиқ.

ОИСда дигитоксин 90-100% сўрилади, дигоксин 60-85%, строфантин ва коргликон эса 3-5%.

Гликозидларнинг сўрилиши уларнинг ишлаб чиқараётган формасига ҳам боғлиқ: майда порошоклар тез, йирикроқ порошоклар ва таблеткалар эса секинроқ сўрилади.

Дигитоксининг сўрилишига ОИСнинг турли ҳолатлари деярли таъсир этмайди. Дигоксиннинг сўрилиши ошқозон суюқлигининг кислоталигига, ичакларнинг ҳаракатига, ичаклар деворининг ҳолатига, бошқа дорилар билан қўшиб ишлатилаётганига боғлиқ. Ошқозон суюқлигининг кислоталиги нормал ҳолатда бўлганда дигоксин жуда кам миқдорда парчаланади, гиперацид ҳолатларда ва овқатдан кейин қабул қилинганда эса дигоксиннинг кўп қисми парчаланиши мумкин. Шунинг учун уни овқатдан олдин қабул қилган маъқул.

ОИС да ҳаракатнинг сусайиши гликозидларнинг максимал сўрилишига, ҳаракатнинг тезлашиши эса сўрилишнинг камайишига олиб келади. Юрак ишининг етишмовчилигининг биринчи ва иккинчи даражасида гликозидларнинг сўрилиши деярли бузилмайди, учинчи даражасида эса, мезентериал қон айланишнинг бузилиши ва ичак деворларининг шиши натижасида сўрилиш камаяди.

Гликозидларни организмга юборишнинг бошқа йўлларида бири бу вена томирлари ичига юборишдир (жилдиратиб 5 дақиқа ва ундан ортиқ вақт давомида ёки томчилатиб) мушаклар ичига юборилганда қаттиқ оғриқ чақиради ва тўқимада некроз юз бериши мумкин. Гликозидлар юборишдан олдин натрий хлорнинг изотоник эритмасида ёки 5%ли глюкозада суюлтирилади.

Гликозидларнинг қондаги оксиллар билан бирикиши.

Гликозидларнинг қондаги оксиллар билан бирикишини билиш катта аҳамиятга эга. Чунки гликозиднинг фақат оксиллар билан бирикмаган фракциясигина кардиотоник таъсирга эга бўлади. Оксиллар билан бириккан фракцияси эса бундай таъсирга эга бўлмайди, жигарда парчаланмайди, бўйраклар орқали ажралмайди.

Гликозидлар оксиллар билан турли даражада бирикади: дигитоксин 95-98%, дигоксин, кутбли гликозидлар эса жуда кам миқдорда бирикади (жадвал 2). Гликозид плазмадаги оксиллар билан қанча кам бириккан бўлса у миокардни шунга тез туйинтиради ва терапевтик таъсирини чақиради. Строфантин ва коргликон вена ичига юборилганда даволовчи таъсири 2-10 дақиқадан кейин бошланади ва максимал таъсир вақти 15 дақиқа- 3 соат ўтгач, бу таъсир энг юқори даражага чиқади. (жадвал 1) Дигоксин вена ичига юборилганда бу кўрсаткичлар 5-30 дақиқа ва 45 дақиқа-4соатни ташкил этади. Дигоксин ичилганда даволовчи таъсири 2-3 соатдан кейин бошланади ва максимал таъсир вақти 4-6 соатларга тўғри келади. Таъсири 7-14 кун давом

этади.Дигитоксин ичилганда таъсири 2-5 соатдан кейин бошланади, максимал таъсир вақти 7-12 соатларга тўғри келади, таъсири 2-3 хафта бўлади..

Гликозидларнинг оқсил билан бирикишига қараб, уларнинг ярим парчаланиш вақти ($T_{1/2}$) ҳақида ҳам сўз юритиш мумкин.

Строфантин $T_{1/2}$ - 2-3соат, коргликонда-26соат, дигоксинда 36-38соат, дигитоксинда 6-8 кун.

Жадвал-1

Юрак гликозидларнинг фармакодинамик кўрсаткичлари.

Препарат	Юборил иш Йўли	Таъсирини нг Бошланиш и	Максимал таъсирининг бошланиши	Таъсир қилиш муддати.
Дигитоксин	Р/О	2-5 с	7-12 с	2-3 хафта
Дигоксин	Р/О В/И	2-3 с 5-30д	4-6 с 45д-4 с	7-14 кун
Строфантин	В/И	2-10д	15д-3с	3-5 кун
Коргликон	В/И	5-10д	30д-2 с	3-5 кун

Жадвал-2

Юрак гликозидларнинг фармакокинетик кўрсаткичлари.

Препарат	ОИТ да сўрилиши (%)	Оқсилар билан боғланиши (%)	Плазмада ги концентр ацияси (Нг/мл)	$T_{1/2}$	Туйиниш дозаси (мг)	Чиқарили ш квотаси (%)
----------	---------------------------	--------------------------------------	---	-----------	---------------------------	---------------------------------

Дигитоксин	90-100	95-98	14-26	6-8 кун	1.5-2	7
Дигоксин	60-85	20-40	0.8-2.0	36-38с	1.75-2	20
Строфантин	3-5			23 с	0.6	40
Коргликон	3-5			26 с		

Юрак гликозидларнинг қондаги концентрацияси, тақсимланиши, метаболизми ва организмдан чиқиб кетиши.

Дигитоксин. Қондаги терапевтик концентрацияси 14-26нг\мл, токсик концентрацияси эса -34нг\мл. Бу дори кумуляция бўлиш (йиғилиб қолиш) хусусиятига эга. Чиқарилиш квотаси 7%. Дозаси купайиб кетганда токсик таъсири 3-14 кун давомида сақланиб туради.

Дигитоксин ўт пуфаги орқали ичакка ажралиб чиқади ва яна қайта сўрилади, бўйракда эса, томирлар тугунчасида филтрланади, каналча секреция йўли билан чиқарилади ва қайтадан реабсорбцияланади. Дигитоксин асосан жигарда парчаланади. Парчаланиш натижасида актив бўлмаган метаболитлар ҳосил бўлади ва улар бўйрак орқали чиқарилиб юборилади. Шунинг учун жигарнинг функцияси бузилган ҳолларда (айниқса зарарсизлантириш функцияси) дигитоксинни қўллаш хавфли, бу дорининг кумуляция бўлишига олиб келиши мумкин. Бўйрак ишининг етишмовчилиги ҳолатларида эса дигитоксиннинг фармакокинетикаси деярли ўзгармайди, шунинг учун уни бундай беморларда қўллаш мақсадга мувофиқдир.

Дигоксин. Қондаги терапевтик концентрацияси 0,8-2нг\мл, токсик концентрацияси 2,4нг\мл. Лекин кўпгина ҳолатларда дорининг қондаги концентрацияси унинг терапевтик ёки токсик таъсирини адекват ҳолатда кўрсатмайди. Бунинг асосий сабаблардан бири беморларнинг дигоксинга бўлган турли даражадаги сезгирлигидир.

Дигоксин жигарда жуда кам миқдорда метаболизмга учрайди. Дорининг 80% сийдик билан ўзгармаган ҳолатда, қолган қисми эса ўт пуфаги орқали ажралиб чиқади. Шунинг учун жигарнинг зарарсизлантириш функцияси кучли даражада бузилган ҳолатларда ҳам дигоксиннинг фармакокинетикаси деярли ўзгармайди. Дигоксиннинг 30% дигитоксин каби ичак-жигар циркуляциясидан ўтади. Бўйрак орқали дигоксин филтрация ва секреция йўли билан чиқарилади. Шунинг учун бўйрак функциясининг бузилиши дигиталисдан интокцияланишга олиб келиши мумкин. Шунинг учун бундай ҳолатларда дорининг дозасини камайтириш (креатининнинг клиренсига қараб) ёки дигитоксин билан алмаштириш керак.

Строфантин. Қутбли гликозид фақат вена ичига юборилади. Метаболизмга учрамайди. Организмдан ўзгармаган ҳолатда чиқарилади: Шундан 70-90% ўт ва ахлат билан, қолгани сийдик билан чиқарилади.

Жигарнинг ўт ажратиш функцияси ва бўйракнинг сийдик чиқариш функциялари бараварига бузулган ҳолатлардагина строфантин организмда кумуляция бўлиши мумкин. Яна шуни эътиборга олиш керакки, строфантинни дигоксин берилгандан кейин 12-24 соат давомида, дигитоксин берилгандан кейин 7-14 кун мобайнида юбориш мумкин эмас, акс ҳолда дигиталис интокцияси юзага чиқиши мумкин.

Строфантинни кунига 2 маҳал юбориш тавсия этилади. Кечкурун юборилган строфантин куннинг бошқа вақтларида юборилгандагига караганда кучли таъсир этади деган маълумот бор. У юракнинг аатриовентрикуляр ўтказувчанлигига ва юракнинг қисқариш сонига (ЮҚС) бошқаларга нисбатан камроқ таъсир этади.

Корглюкон таъсири бўйича строфантинга якин. Таъсири тез бошланади, таъсир қилиши строфантинга караганда узокрок. Строфантинга нисбатан терапевтик доза диапозони кенгрок. Лекин кардиотоник таъсири бўйича строфантиндан 3 баробар кучсиз: эквивалент терапевтик таъсир олиш учун строфантин 0,5мг, корглюконни эса 1,8мг юбориш керак. Ўнг қоринча етишмовчилигида бошқаларга караганда эффекти яхширок.

Дорининг қондаги терапевтик қонцентрациясини ушлаб туриш учун кунига 2 маҳал юбориш тавсия этилади. Юракнинг ишемик касаллиги ва кексаларда кўпроқ буюрилади.

Юрак гликозидларини қўллаш учун кўрсатмалар.

*Ҳилпилловчи тахиаритмия. Бунда ЮГлари қоринчаларнинг қисқариш сони ва тезлигини камайтириб, томир уришидаги камчиликни бартараф этади. Томир уришини тинч ҳолатда дақиқасига 60-80 марта, ўртача енгил жисмоний иш пайтида дақиқага кўпи билан 100 марта даржасида сақлаб туриши керак.

***Қон** айланиш етишмовчилигининг IIa ва IIb даражаси. (Чап ёки ўнг қоринча иши етишмовчилиги) Гипертония касаллиги, юрак қопқоқчаларининг зарарланиши, атеросклеротик кардиосклероз кабиларда юракка зўр келиши, яъни унинг зўриқиши оқибатида келиб чиққан юрак иши етишмовчилигида ЮГлари айниқса кўпроқ кўрсатма бўла олади.

*Баъзи ҳолларда реципрок тугунчали бўлмача-қоринча тахикардияси профилактикаси учун.

Юрак гликозидларни дозалаш.

Юрак гликозидларини қабул қилиш асосан икки босқичдан иборат.

Биринчи босқич. Организмни гликозид билан туйинтиришдан иборат. Бошқача қилиб айтганда, биринчи босқич-бу бутун терапевтик дозани организмга юбориш учун керак бўлган вақтдан иборат.

Иккинчи босқич. Бу гликозидларнинг қондаги терапевтик қонцентрациясини ушлаб туриш учун ушлаб турувчи дозани беришдан иборат.

Организмни гликозидлар билан туйинтириш (дигитализация) турли хил тезликда олиб борилиши мумкин. Бу асосан юрак ишининг етишмовчилигини ўтқирлиги ва даражасига боғлиқ.

1.Тез темпдаги дигитализация. Бунда бутун терапевтик доза бир сутка давомида учга бўлиб юборилади. Биринчи юборилганда бутун дозанинг 1/2, кейингиларини эса 8 соат оралатиб, иккинчи марта 1/4 дозадан юборилади. Бу усул фақат янги Ю.Г.ни клиникаларда тажрибадан ўтказиш мақсадида қўлланилади. Чунки бу усулда препарат дозасини ошириб юбориш хавфли бўлади.

2. Ўртача темпдаги дигитализация. Бунда бутун терапевтик доза 3-5 кун давомида юборилади. Биринчи кун бутун дозанинг 2/1қисми, кейинги икки кунда эса 4/1 қисмдан юборилади, Дигитализациялашнинг бу методи тахикардия, қоринча усти аритмиялари билан кечаётган сурункали юрак ишининг етишмовчилиги ҳолатларида қўлланилади.

3. Секин темпдаги дигитализация. Дигиталис билан туйинтириш 7-10 кун давомида олиб борилади. Бу метод юракнинг қисқариш сони нормал ёки брадикардия бўлганда қўлланилади.

Дигитализациялаш даврида бемор организмнинг индивидуал таъсирчанлигини эътиборга олган ҳолда дозани мунтазам коррекция қилиб бориш керак. Рационал даволашнинг асоси индивидуал талабга қараб юрак гликозидлари билан туйинтира билишдан иборатдир.

Дигитализациянинг иккинчи босқичида эришилган эффектни ушлаб турувчи дозада гликозидлар берилади. Бунда ушлаб турувчи доза (УТД), элиминация коэффицентини эътиборга олган ҳолда тўла терапевтик дозага (ТТД) нисбатан процентда ҳисобланади.

Элиминация коэффиценти дигитоксинда 7%, дигоксинда 20%, строфантинда эса 40%.

УТД куйидаги формула бўйича ҳисобланади.

$$\text{УТД} = \text{ТТД} \times \text{элиминация коэффицентини} / 100\%$$

Мисол учун, дигитоксиндан организм 2мг бўлганда туйинса, хар куни шу 2мг дан 7%ни юбориш кифоя.

$$2\text{мг} \times 7\% : 100 = 0,14\text{мг} (\text{УТД})$$

Агар ТТД бир кунда берилган бўлмаса бу ҳолда ҳисоблаш пайтида дорининг хар суткада элиминация бўлишини эътиборга олиш керак.

Дигоксиннинг уртача темпда туйинтирилиши:

Битта таблетка дигоксин 0.25 мг. Кунига 1та таблеткадан 3 маҳал буюрилади.

1-кун- $0,75 - 0,15 = 0,6\text{мг}$ (бу ерда 0,15-препаратни 20% элиминацияси)

2-кун- $0,6 + 0,75 = 1,35 - 0,27 = 1,08\text{мг}$

3-кун- $1,08 + 0,75 = 1,83 - 0,36 = 1,47\text{мг}$

4-кун- $1,47 + 0,75 = 2,22 - 0,44 = 1,78\text{мг}$

5-кун- $1,78 + 0,75 = 2,53 - 0,5 = 2,03\text{мг}$

6-кундан- УТД га ўтилади. УТД- 0,4мг.

Турли хил физиологик ва патологик ҳолатларда юрак гликозидларнинг фармакокинетикаси (ФК) ва фармакодинамикаси (ФД).

Жинс ва ёшнинг аҳамияти.

Баъзи маълумотларга караганда эркаклар аёлларга нисбатан юрак гликозидларга таъсирчанроқдир. Кекса ёшдаги беморларда юрак гликозидларига таъсирчанлик ошади.

Агар дигоксиннинг таъсир чақирадиган ўртача концентрацияси катталарда 1,26нг/мл бўлса, янги туғилган чакалоқларда 2нг/мл бўлади, кексаларда эса бу концентрация 0,9ни ташкил этади. Шунинг учун кексалик дигиталисдан интоксикацияланишга мойиллик қилувчи факторлардан бири ҳисобланади. Шунинг учун қари ва кекса беморларни гликозидлар билан даволашда уларга индивидуал ёндошиш, терапевтик эффект олингандан кейин дорининг дозасини дарҳол камайтириш керак. Умуман қилиб олганда 65 ёшдан 75 ёшгача бўлган беморларга ТТДнинг 3/1 қисми буюрилади. 75 ёшдан ошган беморларга эса бошидан УТД буюрилади.

Қари ва кекса беморларда гликозидларга таъсирчанликнинг ошишини асосий сабаблари - бу жигарда метобализмнинг сусайиши ва бўйракнинг филтрлаш функциясининг пасайишидир.

Ҳомиладорлик ва эмизгулик даврида.

Дигоксин плацента орқали енгил ўтади: қондаги концентрацияси она ва болада бир хил. Шунинг учун уни ҳомиладаги юрак аритмиясини даволаш учун ҳомиладор аёлларга берилади. Дигоксин она сути орқали кам миқдорда ажралади.

Дигитоксин ҳомилага плацента орқали жуда кам миқдорда ўтади.

Бўйрак ишининг етишмаслиги ҳолатларида.

Бўйраклар функциясининг пасайиши дигиталисдан интоксикацияланишга олиб келувчи асосий сабаблардан биридир. Мочевинанинг қондаги миқдори 40мг/100мл дан ошганда (меъерида 20мг/100мл) гликозидларнинг ножўй таъсирлари 2,5 баробар ошиб кетади. Бўйрак ишининг етишмаслигида гликозидлар ва уларнинг метаболитларини сийдик орқали чиқиши бузилади. Бу эса бўйрак клиренсини ва полуэлиминация даврининг узайишига олиб келади. Шунинг учун БИЕда дигоксин ва строфантиннинг таъсири кучаяди, токсиклиги ошади. Шу нарса аниқланган, дигиталисдан интоксикацияланишнинг асосий сабаблардан 65-75% ҳолларда БИЕ бўлган. БИЕнинг терминал босқичида дигоксин ва строфантиннинг ярим элиминация даври 3-4 баробарга узаяди. Дигоксиннинг элиминацияси креатининнинг клиренси билан тўғри пропорционал ўзгаради. Агар креатининнинг клиренси 100мл/мин бўлганда ҳар куни организмдан қабул қилинган дигоксиннинг 20% ажралиб чиқса, креатининнинг клиренси 10мл/мин бўлганда эса бор йуғи 14% ажралиб чиқади. Бундай ҳолатларда УТД қуйидаги формула билан ҳисобланади;

$$УТД = ТТД \times (14 + \text{креат клир}/5) \text{ мг/сут.}$$

Маълумки, БИЕда дигоксиннинг қондаги оқсиллар билан боғланиши камаёди, миокарднинг препаратга таъсирчанлиги ошади, албатта буларни ҳам эътиборга олиш керак. Ундан ташқари БИЕда гиперкалиемия бўлади бу эса дорининг терапевтик таъсирини пасайишига ва токсик таъсирининг ошишига олиб келади. БИЕда қўлланиши мумкин бўлган гликозидлардан энг асосийси дигоксиндир. Чунки у бўйраклар орқали жуда кам чиқарилади, асосан жигарда парчаланади.

Жигар касалликларда.

Жигарнинг турли хил касалликларида дориларнинг метабализмини секинлашиши, уларнинг жигар хужайралари орқали секрециясининг бузилиши

натижасида баъзи бир жигарда парчаланадиган гликозидларнинг таъсири ва токсик таъсири кучайишига олиб келади. Масалан: жигар функциясининг бузилиши дигитоксининг парчаланишини 5 баробар камайишига олиб келади. Шунинг учун жигар функцияси бузилган ҳолларда дигоксинни қўллаш тавсия этилади.

Юрак ишининг етишмовчилиги кучли даражада бўлган ҳолларда .

ЮИЕ кучли даражада бўлганда миокарднинг юрак гликозидларига резистентлиги ошади, гликозидларнинг терапевтик диапазони қисқаради. Албатта бу ножўя таъсирлар юзага келиши эҳтимоллигини оширади. Масалан: қон айланиш етишмовчилигининг (ҚАЕ)IIА даражада дигоксиннинг терапевтик таъсири қонда дорининг диапазони 0,8-2,3мг/мл бўлганда бўлади, ҚАЕ III даражада бўлганда эса бу диапазон 1,01-1,85мг/мл ни ташкил этади.

Сўнгги диастолик ҳажм юқори бўлганда (250мл дан) концентрацияси етарли бўлишига карамай дигоксининг терапевтик таъсири кам бўлади. Шунинг учун юракнинг сўнгги диастолик ҳажми юқори бўлганда аввал чап қоринчани ишини енгиллатиш керак. Натижада дигиталис билан ўтказиладиган терапия самарали бўлади. Чап қоринча ишининг етишмовчилигида ошқозон - ичак трактида дигоксин ва дигитоксиннинг сўрилиши анча камаяди. Европа кардиологлари жамиятининг 1997-йилда қабул қилган тавсиясига биноан дигоксиннинг юрак етишмовчилигидаги дозаси:

*креатинин миқдори меъёрида бўлганда- 0,25-0,375мг\сут.

*кекса беморларда: 0,0625-0,125мг\сут, камдан-кам ҳолатда 0,25мг\сут.

*бўйрак етишмовчилиги ҳолатларида дигоксиннинг дозаси креатинин клиренсининг миқдorigа қараб камайтирилади.

Гипокалиемия ҳолатларида.

Қонда гипокалиемия бўлганда дигиталисдан интоксикацияланиш эҳтимоллиги ошади. Агар дигоксиннинг таъсир чақирувчи дозаси катталарда 1,6нг/мл бўлса, гипокалиемия ҳолатларда эса 1,1нг/мл ўзидаёқ токсик таъсир чақиради. Яна шуни эътиборга олиш керакки, дигиталисдан интоксикацияланиш гипокалийгистияда ҳам юзага келиши мумкин. Ваҳоланки қонда калийни миқдори нормада бўлса ҳам. Шунинг учун бундай ҳолатларда калий препаратларини қўшимча равишда юбориш тавсия этилади. Бўйрак ишининг етишмовчилиги ҳолатлардаги гиперкалиемия юракнинг қисқариш ва қўзғалиш функцияларига жиддий таъсир кўрсатади. Шунинг учун калий препаратларини фақат гипокалиемия ва гипокалийгистия ҳолатлардагина қўллаш керак.

Калқонсимон безнинг гипофункцияси метаболизм камайиши ҳисобига Ю.Г. нинг концентрацияси ортишига шароит яратиб беради.

Семиз кишиларга қўлланадиган гидрофил ЮГнинг дозаси гавданинг мушак вазни ҳисобидан, ёғда эрийдиган ЮГнинг дозаси эса умумий гавда вазни ҳисобидан ҳисоблаб чиқарилади

Ўпка касалликлари гипоксия кучайиши сабабли организмнинг ЮГга бўлган сезувчанлигини оширади.

Ичакларда яллиғланиш жараёни ривожланганида ЮГларининг улардан сўрилиши кучаяди.

Юрак гликозидларини буюрилишига мақсадга мувофиқ бўлмаган ҳолатлар мавжуд. Булар:

- *Хилпилловчи аритмиясиз митрал стенози.
- *миокард амилоидози.
- *констриктив перикардит.
- *чап қоринчанинг дилатациясиз гипертрофияси.
- *анемия
- *тиреотоксикоз.
- *бери-бери.
- *ўпка-юрак.

Юрак гликозидларини буюрилишига абсолют қарши кўрсатма:

- *Дигиталис интоксикацияси.
- *Синус тугунчасининг бўшашиш синдроми.
- *II-III- даражали AV блокадалар
- *Қоринчалар ритмининг бузилиши.
- *Аорта идиопатик субаортал стенози.
- *Вольф-Паркинсон-Уайт синдроми.
- *Синусли брадикардия.

Юрак гликозидларининг бошқа дори воситалар билан ўзаро таъсири.

Юрак гликозидларининг бошқа дори воситалари ўзаро таъсири физик-химевий, фармакокинетик, фармакодинамик табиат касб этиши мумкин. Юрак гликозидларининг ўзаро таъсирининг клиник тавсифи 3-жадвалда келтирилган.

3-жадвал.

Юрак гликозидларининг бошқа дори воситалари билан ўзаро таъсири.

№	Қўшиладиган препаратлар	Ўзаро таъсир тавсифи.
1.	Натрий гидрокарбонат	Бир шприцга олиб бўлмайди
2.	Аскорбин кислотаси.	ЮГлари инактивланади.
3.	Глюкозанинг гипертоник эритмаси	Бир шприцга олиб қушиб бўлмайди, акс ҳолда глюкозанинг гипертоник эритмаси, ЮГларини оксидлаб қўяди ва плазманинг осмотик босимини ошириб, уларни қисман инактивлайди, туқимага ЮГни киришини қийинлаштиради.
4.	Сурги дорилар.	Ичак перистальтикасини тезлаштиради, ЮГларининг сўрилиши камаяди.
5.	Холестирамин	Сўрилмайдиган комплекслар ҳосил бўлади.
6.	Таркибида алюминий ва магний ионлари бор антацидлар.	ЮГларини алюминий ва магний боғлаб олиши оқибатида уларнинг сўрилиши бузилади.
7.	Церукал.	ЮГларининг сўрилиши камаяди.
8.	Таркибида кальций ионлари бор	ЮГларининг даволовчи ва захарловчи таъсири кучайиб, юракни тўхтатиб қуйишгача олиб

	препаратлар.	бориши мумкин. ЮГлари кальций ионларига синергист.
9.	Калий хлорид, панангин.	ЮГларининг антоганистлари, ЮГларининг миокардга бўлган токсик таъсирини сусайтиради.
10.	Қутблантирувчи аралашма.	Гипокалиемида қўлланилса мақсадга мувофиқ бўлади.
11.	Натрий цитрат	Ионланган кальций миқдори камайиши оқибатида ЮГларининг миокардга бўлган токсик таъсири камаяди.
12.	ЭДТА, унитиол, трилон-Б	Ионланган кальцийнинг боғланиб олиши оқибатида унинг концентрациясининг камайиши. Унитиол сульфгидрил гуруҳининг донатори, миокарднинг транспорт фермент системаси даражасида ЮГларининг антоганисти.
13.	Адреномиметиклар (адреналин, норадреналин, эфедрин, изадрин).	Аритмия хавфи туғилади, миокарднинг кислородга бўлган эҳтиежи ортади, қон томирлар қаршилиги кучаяди.
14.	Антихолинэстераз воситалар (прозерин).	Холинэстеразаларнинг таъсири сусайиши оқибатида ЮГларининг ваготропик таъсири кучаяди.
15.	Атропин сульфат.	Атропиннинг М-холинолитик таъсири оқибатида ЮГларининг ваготропик нафи камаяди.
16.	Эуфиллин	ЮГларининг таъсири кучаяди, Аритмия, эуфиллин миокарднинг кислородга бўлган талабини оширади, юракнинг ўтказувчи системасини рағбанлантиради, миокардда гетеротроп учоқлар пайдо бўлишига шароит яратиб беради.
17.	Дифенин.	ЮГларининг даволовчи ва захарловчи таъсири камаяди. (дигоксин таъсири остида миокард хужайрасидан калий ионларини чиқишини пасайтиради, бўлмача-қоринча тугунида ўтказувчанликни яхшилади.)
18.	Фенобарбитал, рифампицин, бутадион ва б.	Гликозидларни парчалаб юборувчи жигар микросомал ферментларининг индукцияланиши оқибатида ЮГлари таъсирининг камайиши, индукторларни бекор қилиш, гликозид интоксикациясини кучайтириши мумкин.

19.	Салуретиклар (фурасемид, гипотиазид ва б.)	Гипокалиемиа юзага келиши натижасида ЮГларининг даволовчи ва захарловчи таъсири кучаяди.
20.	Кортикостероидлар.	Гипокалиемиа юзага келиши натижасида ЮГларининг даволовчи ва захарловчи таъсири кучаяди.
21.	Стероид ва ностероид аноболиклар (неробол, калий оротат.)	ЮГларининг таъсири кучаяди, оксилларни синтези бўлиш жараенини рағбанлантиради ва миокард қисқариш функциясини кучайтиради.
22.	Витамин В1, кокарбоксилаза.	ЮГларининг нафи ортади, бу препаратлар қондаги пируват ва сут кислота миқдорини меъерига келтиради.
23.	Витамин В12, В6, фолат кислотаси.	Нуклеин кислотаси синтези бўлишида катнашиши ЮГларининг захарловчи таъсирини камайтиради.
24.	Витамин Е.	ЮГларининг даволовчи таъсирини кучайтириб, захарловчи таъсирини камайтиради.
25.	Аминазин.	Унинг адреналитик таъсирида ЮГларининг терапевтик таъсири камаяди, чунки бунда Ю.Г.ларининг миокардга сингиши камаяди.
26.	Магний сульфат.	Ацетилхолиннинг деподан чиқиши камайиши оқибатида ЮГларининг таъсири пасаяди.
27.	Антикоагулянтлар.	Антикоагулянтлар таъсирини камайиши механизми номаълум.
28.	Неомицин, канамицин, тетрациклин.	Инфльтрацияланган ва микроворсинлари нозиклашиб қолган ичак шиллиқ пардасига антибиотикларнинг бевосита захарловчи таъсир қилиши оқибатида дигоксиннинг сўрилиши кескин издан чиқади.
29.	Верапамил.	ЮГларининг кардиотоник таъсирини кучайтиради, ЮГлари оксил билан боғланиш хосил қилиши ва бўйрак ҳамда бошқа аъзолар орқали элиминация бўлиши камайиши оқибатида дигиталис интоксикациясига шароит яратиб беради.
30.	Амиадорон	Қон плазмасида дигоксин концентрациясини кўпайтиради.
31.	Валериана препаратлари.	Строфантин концентрациясини пасайтиради.
32.	Резерпин, клонидин, В- адреномиметиклар кальций	ЮГларининг аритмоген таъсирини кучайтиради.

	антоганистлари.	
33.	В-адреноблокаторлар, резерпин, хинидин, верапамил.	Брадикардия кучайиши мумкин.
34.	Аминогликозидлар.	Строфантиннинг токсик эффекти кучаяди

Юрак гликозидларининг ножўя таъсири, унинг олдини олиш ва даволаш.

ЮГларининг энг асосий ножўя таъсири «дигиталис интоксикацияси» (ДИ) деб аталувчи таъсирдир. Бу ўртача 10-20% ҳолларда ёки беш бемордан биттасида учрайди. ДИ дегани бу-ЮГ қабул қилинаётган пайтидаги улардан юзага келадиган мақсадга мувофиқ бўлмаган ёки бошқача айтганда ножўя таъсирларини кўрсатувчи клиника-лаборатор кўрсаткичларнинг йигиндисидир. Интоксикация белгилари клиник эффект намоён бўлгунча ҳам юзага келиши мумкин. ДИси юзага келиши бемор ҳаётига жиддий хавф туғдиради, шунинг учун ҳам унинг олдини олиш ва ўз вақтида даволаш шифокор учун долзарб масала бўлиб ҳисобланади. Дигиталис интоксикациясига мойиллик тўғдирувчи бир катор омиллар мавжуд. Улардан баҳобар бўлиш ва уларни ҳисобга олиб иш юритиш зарурдир:

- *кексалик;
- *ёшлик;
- *бўйрак иши етишмовчилиги;
- *жигар иши етишмовчилиги;
- *гипокалиемиа, гипокалийгистия;
- *гипомагниемиа;
- *гиперкальциемиа
- *КИМининг бузилиши.
- *гипопротеинемиа.
- *миокардитлар.
- *миокард ишемиа си яққол босқичи.
- *миокард инфаркти ўткир фазаси.
- *қалқонсимон без функциясининг бузулиши.
- *гипоксия, ацидоз.
- *симпатик-адренергик система фаоллигини кучайиши ва юрак мушагида катехоламинларнинг кучайиши.
- *ўпка иши етишмовчилиги, ўпка-юрак.
- *миокард яллиғланиши.
- *миокарднинг кучли дилатацияси.
- *сурункали юрак ешимовчилигининг охириги босқичи.
- *электроимпульсли дефибриляция.
- *гликопротеин Рнинг генетик полиморфизми.

Кейинги йилларда тадқиқот ишлари шуни кўрсатадики, дигиталис интоксикациясининг келиб чиқишида адренергик механизмлар, айти чоғда симпатик-адренергик система фаоллигининг кучайиши ва юрак мушагида катехоламинларнинг кўпайиб кетиши муҳим аҳамиятга эга бўлади. Гап шундаки, ЮГ лабил фракциялардан катехоламинларни сиқиб чиқариш “қайта

тутиб олиш“ни блоклаб қуйиш ва адренергик синапсида катехоламинларни тўплаш қобилятига эгадир. Катехоламинлар миокарднинг бета-АРни қўзғатади, аденилатциклазани фаоллаштиради, бу эса АТФнинг ц-АМФга айланишини кучайтиради, ЮГлари аденилатциклазани фақат адренергик механизмлар орқалигина фаоллаштириб қолмай, балки бевосита фаоллаштиради ҳам. Ц-АМФ хужайралар мембраналарини ва уларнинг органеллаларининг кальций ўтказувчанлигини оширади. Хужайралар ичида лабил ва фаол кальцийлар миқдори ошади. Шу билан бир вақтда ц-АМФ моновалент катионларнинг хужайра ичидаги балансини ўзгартириб, миокарднинг қўзғалувчанлигини ошириб, Na^+/K^+ -АТФазани ингибирлайди. Шу сабаб, симпатолитиклар билан бета-адреноблокаторлар ЮГларининг кардиотоник таъсирига миокарднинг толерантлигини оширади ва дигиталис интоксикациясининг юзага келиш хавфини пасайтиради. Бунда бета-адреноблокаторлар ЮГларининг инотроп таъсирини пасайтирмайди. Айтиб ўтилганлардан шу хулосага келиш мумкинки, бета адреноблокаторлар дигиталис интоксикациянинг олдини олишда муҳим роль уйнайди.

Маълумки, миокардда яллиғланиш жараёнининг бўлиши дигиталис интоксикацияси юзага келишида хатарли омил ҳисобланади. Бу гистамин ва серотонин - яллиғланиш медиаторлари ЮГларининг кардиотоксиклигини кучайтириш хусусияти билан боғлиқ. Шу сабабли миокарднинг яллиғланиш жараёнида антигистамин ва НЯҚДВлар қўллаш дигиталис интоксикациянинг олдини олишнинг навбатдаги усулидир.

Бундан ташқари, яллиғланиш медиаторлари, шунингдек миокард парчаланишида ҳосил бўлувчи тўқима антигенлари хужайралар мембранасининг ўтказувчанлигини бузади. Шу сабаб, мембрана стабилловчи таъсирга эга бўлган антиаритмик дори воситаларни (лидокаин, тримекаин, дифенин) қўллаш ЮГнинг кардиотоник таъсирига бўлган организм толерантлигини анча оширади.

Гипокалиемия ва айниқса гипокалийгистия - шубҳасиз дигиталис интоксикациянинг хатарли омил деб тан олинган. Чунки гипокалийгистия хужайралар мембраналарининг тинч потенциалини пасайтиради, яъни ЮГларининг аритмоген таъсирини рағбанлантириб, уларнинг қўзғалувчанлиги билан «эктопик тайергарлигини» оширади. Шу сабаб, калий препаратларини қўллаш ЮГларига бўлган толерантлигини анча оширади, аммо бунда ЮГларининг кардиотоник таъсирини ўзгартириб қўймайди.

Дигиталис интоксикацияси хавфи миокард ишемиясида, гипоксияда, ацидозда ошади. Чунки миокард ишемияси Na^+/K^+ насос фаоллигини пасайтириб қўяди. Гипоксия билан ацидоз, шу жумладан, ўпканинг ўткир шишида pO_2 нинг камайиши Na^+/K^+ насосини пасайтириб қўяди.

Дигиталис интоксикациясининг фармакологик жиҳатдан оқилона олдини олиш, одатда, муайян касалликнинг патогенезини таҳлил қилиб кўришдан келиб чиқадиган дигиталис интоксикацияси хавфининг аниқ равшан омилини ҳисобга олиш йўли билан бажарилади. Масалан, ўткир миокард ишемиясида бир неча омилларнинг муттасил таъсир этиб туриши туфайли бир неча кун мобайнида строфантинга бўлган сезгирлик ошиб туради. Чунончи

окклюзиянинг дастлабки соатларида адренергик таъсир туфайли коронар артерияларнинг ЮГларига сезгирлиги ошиб турса, кейинчалик яллиғланиш медиаторларининг сиқиб чиқарилиши ва ишемияга учраган миокарддаги электролитларнинг сўрилиши туфайли ошади. Шунга кўра ўткир миокард ишемиясида дигиталис интоксикациясини олдини олиш учун дастлаб вета адреноблокаторларни қўллаб, кейин антигистамин ва мембрана стабилизаторларини, кўпроқ вақт ўтказиб, калий препаратларини қўллаш ижобий натижа беради.

Шундай қилиб, ЮГларига бўлган толерантликнинг ўзгаришини дорилар билан тартибга солиб бориш ЮГларининг дозасини камайтирмасдан ва шу билан даволовчи таъсирини ҳам пасайтирмай, уларни кенг доирада ва хавф-хатарсиз қўллаш имконини беради.

Дигиталис интоксикацияси. (ДИ)

Дигиталис интоксикациясининг механизми асосида ЮГларининг калийни ҳужайра ичига олиб кириб, натрийни олиб чиқиб кетишини таъминлайдиган мембрана АТФазасини фалажлаб қўйиши ётади. Натижада, миокард ҳужайралари билан ўтказувчи системаларнинг қўзғалувчанлиги ортиб, уларнинг қутбланиши, метаболизмнинг тезлашуви пасаяди, ҳужайра ички ацидоз келиб чиқади. Кальций ЮГларининг мембрана АТФазасига захарловчи таъсир қилишида синергист ҳисобланса, калий антоганист ҳисобланади.

Дигиталис интоксикациясининг қуйидаги асосий аломатлари мавжуд:

*Юракдаги аломатлари: (30-40% ҳолларда учрайди.)

кейин тахисистолияга айланадиган кескин брадикардия, қоринча экстрасистолалари (аксарият ҳолда аллоритмия-бигеминия, политоп қоринча экстрасистолиялари), тугунли тахикардия, синоатриаль блокада, юрак бўлмачалари тахикардияси, титроқ аритмия, АВ-блокадалар, юрак иши етишмовчилиги белгиларининг кучайиши.

*Диспептик аломатлар: (70-100% ҳолларда учрайди.)

кўнгил айнаш, иштаҳа пасайиши(биринчи белгилари), қусиш, ич суриши, қорин оғриши.

*кўриш аломатларининг бузилиши:

ксантопсия (буюмларнинг сарғиш-яшилнамо рангда кўриниши), кўриш ўткирлигининг пасайиши, скатомалар

*Неврологик аломатлар:

уйқунинг бузилиши, кечаси алаҳсираш, босинқираш, бош оғриғи, бош айланиши, ҳолсизлик, безовталаниш, қўрқув пайдо бўлиши, невритлар ва б.

*Эндокрин системасига тааллуқли аломатлар:

гинекомастия, импотенция.

*Аллергик аломатлар.

*Бошқа аломатлар:

тромбоцитопеник пурпура, бурундан қон кетиш, петехиялар.

Клиник ҳамда электрокардиографик маълумотларга асосланиб дигиталис интоксикациясига диагноз қўйилади.

Дигиталис интоксикациясида ЭКГда бўладиган ўзгаришлар: кейин тахисистолияга айланадиган кескин брадикардия, АВ-блокадалар, электрик

систолия муддатининг ошиши, Т-тишчанинг манфийлиги, юрак қоринчаларининг экстрасистолияси.

Дигиталис интоксикацияси даволаш.

Дигиталис интоксикацияси юзага келганида гликозидларни бекор қилиш билан бирга барча куч-ғайрат уларнинг организмдан тезроқ чиқариб юборишга ҳамда препаратнинг миокардга бўлган захарловчи таъсирини камайтиришга қаратилиши лозим.

ДИни даволашда энг эффектив даъво бўлиб - гликозидларнинг махсус антидоти – дигоксинга қарши антителолар, FАВ- фрагмент ҳисобланади.

Вазелин мойи организмга қайси йўл билан киритилган бўлишидан қатъий назар, ёгда эрийдиган гликозидларнинг ичакда сўрилишини ва реабсорбциясини тўхтатиб қўяди. Холестирамин ҳам гликозидлар билан бир қатор мураккаб бирикмалар ҳосил қилиб ЮГларининг сўрилишини камайтиради. Фаоллашган кўмир эса ЮГларини сўрилишини қийинлаштириб, қуяди. Хуллас бу препаратлар ДИни даволашда ЮГларининг фармакокинетикасига таъсир кўрсатади.

Кальций қонцентрациясини камайтириш учун 5%ли глюкоза эритмасига қўшиб 70 мг/кг ҳисобига трилон Б/этиленаминтетрасирка кислота динарий тузи, ЭДТА(этилен диамин тетроацетоальдегид) қўлланилади. Унитиол- SH-гуруҳ донатори миокарднинг транспорт фермент системалари даражасида Ю.Г.лари билан рақобатлаша олади. Уни гавданинг ҳар 10 кг оғирлигига 5% эритмасидан 1мл ҳисобида кунига 2 маҳал мушак орасига юборилади. Калий препаратларини (калий хлорид, панангин, қутбланадиган аралашма) вена ичига юбориш нафақат гипокалиемия ҳолатидагина эмас, балки қон зардобидида калийнинг миқдори меъёрида бўлганда ҳам юбориш тавсия этилади, нагаки қон зардобидидаги калийнинг меъёри ҳамма вақт ҳам унинг организмдаги миқдорини акс эттиравермайди. Одатда суткада 4-8 грамм калий киритилади Калий препаратларини АВ-блокаданинг I-II даражаларида эҳтиёткорлик билан тавсия этилиши лозим, чунки улар АВ-ўтказувчанлигига синергетик таъсир кўрсатиб, ўтказувчанликни пасайтиради.

Гиперкалиемия билан кечаётган бўйраклар иши издан чиққан ҳолларда ҳам калий препаратларига монелик қилади. Юқорида қайд қилинган препаратлар ДИни даволашда фармакодинамикасига таъсир кўрсатади.

Юрак гликозидлари аритмияга сабаб бўлганида антиаритмик препаратлардан 1в гуруҳи (лидокаин, мексилетин, дифенин) буюрилади, чунки бу гуруҳ препаратлари юрак ўтказиш тизимига таъсир кўрсатмайди. Дифенин шу билан бир қаторда АВ-тугунчадан импульсларнинг ўтказувчанлигини яхшилади, трансмембран ҳаракат потенциалининг 3-фазасига таъсир кўрсатиб, калийнинг миокард ҳужайраларидан чиқишини камайтиради. Лидокаинни 100-150мгдан венага оқим билан бир неча марта юбориш мумкин, кейин венага томчилатиб, 1-2мг дақиқа тезликда юборилади. Дифенин 0,1мгдан кунига уч маҳал ичишга буюрилади ёки гавданинг ҳар 5мг вазни ҳисобидан венага оқим билан юборилади. Албатта антиаритмик дори воситалардан тез натижа олиш учун вена ичига юбориш керак. Бу гуруҳ дори

воситалари эктопик ипульсацияни тормозлайди, шунинг учун қоринча аритмияларида буюрилади.

Қоринча усти аритмияларида бета-адреноблокаторлар қўлланилади. Асосан прапронолол буюрилади (вена ичига жуда секин 5дақиқа давомида 1мг юборилади. ҳаммаси бўлиб 5мгдан ошмаслиги керак, ичишга эса 10-20мгдан хар 6 соатда берилади). Бета-блокаторлар буюрилганда АВ-блокадалар йўқлигига амин бўлиш керак. ЭКГорқали юрак ишини, артериал қон босимни назорат қилиб туриш лозим. Бу препаратларни юрак қоринчалари тахикардияларида ва фибрилляциясида эндоген катехоламинлар таъсирини бартараф этиш мақсадида ҳам қўлланилади.

Якқол брадикардия, АВ-блокадаларда М-холиноблокаторлар (атропин, платифиллин) буюрилади. Морганьи-Адамс-Стокс хуружли тўлиқ АВ-блокадаларда электрокардиостимуляция қилинади.

Юрак гликоидларининг самараси ва хавфсизлигини назорат қилиш усуллари.

Юрак гликозидлари билан даволаш самарасини клиник усуллар билан баҳолаш асосий аҳамият касб этади. Клиник усуллар, аввало юрак уриш сони, цианоз билан энтикишнинг қанчалиги, сийдик миқдорини, жигар ўлчамларини, перифирик шишларни ва беморнинг умумий аҳволини баҳолашини ўз ичига олади. Юрак уриш сони ва тезлигини пасайтириш етарли даражада ишонарли, осон ва баҳолашнинг асосий усули ҳисобланади.

Юракнинг уруш сони ва тезлигини дигиталис интоксикацияси белгилари бўлмаган ҳолда минутига 60-70 мартагача барқарор туширишга имкон берган ЮГларининг дозаси энг юқори доза ҳисобланади. Юракниг уруш сонига қараб янада аниқ мўлжал (ориентация) олиш учун қуйидаги қоидаларга амал қилиш зарур бўлади:

*Даволашни бошлашдан олдин ЭКГ қилинади ва юракнинг бир минутдаги уруш сони эшитиб кўрилади, сўнг яна 5-6 дақиқа ўтказиб туриб икки марта эшитиб саналади, шундан кейин учала уруш сонини қушиб ўртача сони ҳисоблаб чиқилади.

*Юрак уруш сони ва тезлигини аниқлагунча ва препаратнинг бошланғич дозасини бериш мобайнида бемор горизонтал ҳолатда тинч ётган бўлиши лозим.

*Препарат юборилгандан кейин юракнинг уриш сонини ЮГларининг таъсирининг чуққисида худди юқорида кўрсатилгандек саналади ва кейин хар гал доза юбориш олдидан саналади.

*Юракнинг уриш тезлиги дақиқасига 60-70 мартага тушганида ёки препарат дозаси ўртача тўйинишга яқинлашганида яна қайта ЭКГ қилинади.

*Агар гликозид интоксикациясининг белгилари бўлмаса, у ҳолда бундан кейин кўрсатиб ўтилган принцип бўйича назорат қилиб борилади, хар куни ЭКГ қилиб турилади.

*Шифокор даволаш жараёнида қувватлаб турувчи доза буюриб, хар куни юракнинг уриш сони ва тезлигини назорат қилиб боради ва 4-5 кун оралатиб 2-3 марта ЭКГ қилинади. Зарурият туғилиб қолганида қувватлаб турувчи доза билан юрак уришини меъёрига келтириб туради.

Юрак уриш сони ва тезлигини ўзгаришини (динамикасини) етарлича туйинганлигининг кўрсаткичини назорат қилиб боришдан ташқари, ЮГларининг инотроп таъсирининг клиник кўринишлари: диурезнинг кучайиши, шишларнинг камайиши, кўзга рўйи-рост ташланиб турган цианоз ва хансирашнинг пасайиши, димланиб турган жигар ўлчамларининг қисқариши ва ниҳоят, бемор умумий аҳволининг енгилашиб қолганлиги-хаммаси даво наф бераётганидан далолат беради.

ЮГларининг самараси ва хавфсизлигини назорат қилишда ЭхоКС, қон плазмасида ЮГларининг концентрациясини аниқлаш ҳам самарали усуллардан ҳисобланади.