

# БИМЕДИЦИНА ВА АМАЛИЁТ ЖУРНАЛИ

9 ЖИЛД, 3 СОН

ЖУРНАЛ БИМЕДИЦИНЫ И ПРАКТИКИ

ТОМ 9, НОМЕР 3

JOURNAL OF BIOMEDICINE AND PRACTICE

VOLUME 9, ISSUE 3



## OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

1. **Ashurova A. Umida.**  
THE SIGNIFICANCE OF MUTATIONS IN THE INTERLEUKIN-1B GENE IN THE DEVELOPMENT OF ATONIC POSTPARTUM HEMORRHAGE.....10

## HEALTHCARE

2. **Mirzakarimova A. Malohat, Kurbanbaeva Zh. Amangul, Tetyukhina G. Larisa.**  
MEDICAL AND PROPHYLACTIC TECHNOLOGIES OF MONITORING OF ATMOSPHERIC AIR POLLUTION BY CHEMICAL POLLUTANTS AND ISSUES OF STUDYING THE PATHOGENESIS OF DISEASES OF THE POPULATION ASSOCIATED WITH EXPOSURE TO ENVIRONMENTAL FACTORS.....17
3. **Asadov A. Damin, Khakimov A. Valikhan, Mamajonov O. Shokhrukhmirzo, Shayunusov S. Bunyodjon.**  
THE MAIN DIRECTIONS OF TRANSFORMATION OF TRAINING, RETRAINING AND CONTINUING PROFESSIONAL EDUCATION OF MANAGERS IN THE HEALTHCARE SYSTEM OF THE REPUBLIC OF UZBEKISTAN.....23

## THERAPY

4. **Kityan A. Sergey.**  
COMPREHENSIVE CHARACTERIZATION OF THE CURRENT EPIDEMIOLOGICAL SITUATION REGARDING THE INCIDENCE AND PREVALENCE OF CHRONIC HEART FAILURE(LITERARY REVIEW).....30

## SURGERY

5. **Arziev A Ismoil, Mamanov Ch Muxammad., Arzieva B Gulnora.**  
DIFFERENTIATED SURGICAL TACTICS FOR COMPLICATED FORMS OF LIVER ECHINOCOCCOSIS.....36
6. **Mamanov Ch. Muxammad., Arziev A. Ismoil, Arzieva B. Gulnora.**  
POSSIBILITIES OF MODERIN RADIATION METODS IN THE DIAGNOSIS OF LIVER ECHINOCOCCOSIS AND ITS COMPLICATIONS.....44
7. **Rustamov U. Sardor, Arziev A. Ismoil.**  
CLINICAL RATIONALE FOR MINIMALLY INVASIVE INTERVENTIONS IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH ACUTE CHOLECYSTITIS WITH A HIGH RISK OF SURGERY AND ANESTHESIA.....52
8. **Pakirdinov S. Alisher, Nuritdinov T. Arifjon., Temirov Ch. Pulat.**  
SURGICAL TREATMENT OF MEDIAGASTRIC ULCERS.....62
9. **Ikramova D. Farida, Musashaykhov T. Khusanbay.**  
ANTISEPTICS IN THE TREATMENT OF PURULENT COMPLICATIONS AFTER ABDOMINAL OPERATIONS.....70
10. **Ruziboyev A. Sanjar, Sadikov A. Rustam. Allaberdiev A. Ne'mat.**  
EFFICIENCY COMPARISON OF A MODIFIED METHOD FOR ALLOPLASTY OF INGUINAL HERNIA IN AN EXPERIMENTAL.....75
11. **Musashaykhov T. Khusanbay, Ikramova D. Farida, Musashaykhov Kh. Umidjon.**  
WAYS TO IMPROVE THE COMPLEX TREATMENT OF PUTUROUS DISEASES IN PATIENTS WITH DIABETES.....83
12. **Ahmedov K. Gayrat, Tashkenbayev R. Firdavs, Gulamov M. Olimjon, Toirov S. Abduxomit.**  
BARIATRIC SURGERY AND THEIR COMPLICATIONS.....91

**Husainboev D. Shokhrukhbek.**

SYMPTOMS, ETIOLOGY AND TYPES OF TREATMENT OF SHOULDER JOINT INJURY INJURIES (LITERATURE REVIEW).....379

#### FORENSIC MEDICAL EXAMINATION

52. **Turonov S. Bobur, Iskandarova A. Malika.**  
IRIDOLOGY AS A PROMISING DIAGNOSTIC METHOD IN CLINICAL PRACTICE AND FORENSIC MEDICINE (LITERATURE REVIEW).....385
53. **Turonov S. Bobur, Iskandarov I. Alisher.**  
VISCERO-IRIDAL REFLEX CONNECTIONS IN THE MECHANISM OF IRIDOLOGY VISCERO-IRIDAL REFLEX CONNECTIONS IN THE MECHANISM OF IRIDOLOGY.....391
54. **Indiaminov I. Sayit, Kamalov Sh. Sherzod.**  
CURRENT STATE OF FORENSIC MEDICAL DIAGNOSTICS OF INJURIES RESULTING FROM FALLS FROM A MOVING VEHICLE (LITERATURE REVIEW).....396

#### ENDOCRINOLOGY

55. **Kholikova O. Adliya, Halimova Yu. Zamira, Mavlyanova U. Gulkhida, Negmatova Sh. Gulzoda.**  
COMPARATIVE ASSESSMENT OF DIAGNOSTIC RESULTS IN PATIENTS WITH ACROMEGALY ACCORDING TO THE REGISTRY DATA.....403

#### INFECTIOUS DISEASES

56. **Dzhumaeva S. Nasiba, Karamatullaeva E. Zebo.**  
CONSEQUENCES OF MUMPS INFECTION IN ADULTS (BASED ON THE EXAMPLE OF SAMARKAND REGION).....412
57. **Samibaeva Kh. Umida.**  
THE SIGNIFICANCE OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN THE NEW CORONAVIRUS INFECTION COVID-19 (LITERATURE REVIEW).....420
58. **Yarmuxamedova K. Mahbuba, Yakubova S. Nigina, Kuchkarova A. Shirina, Baymirzaev I. Abdusodik.**  
CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF MEASLES IN THE SAMARKAND REGION.....428

#### OPHTHALMOLOGY

59. **Allayarov T. Azimbek, Rizaev A. Jasur, Yusupov A. Amin.**  
ASSESSMENT OF STATISTICAL DATA ON DIABETIC RETINOPATHY IN SAMARKAND.....434

#### UROLOGY


60. **Gafarov R. Rushen.**  
PHARMACOLOGICAL AND CLINICAL ASPECTS OF PHOSPHODIESTERASE TYPE 5 INHIBITORS IN THE TREATMENT OF ERECTILE DYSFUNCTION.....439

#### CLINICAL PHARMACOLOGY

61. **Saidova A. Shakhnoza, Musayeva J. Lola, Pulatova I. Nargiza, Pulatova B. Durдона, Abdusamatova Z. Dilorom, Avazova N. Gulchekhra.**  
CLINICAL PHARMACOLOGY OF MINERALOCORTICOID RECEPTOR ANTAGONISTS AND THEIR USE IN TREATMENT OF INTERNAL DISEASE PATHOLOGY.....451

**БИОМЕДИЦИНА ВА АМАЛИЁТ ЖУРНАЛИ**  
ЖУРНАЛ БИОМЕДИЦИНЫ И ПРАКТИКИ | JOURNAL OF BIOMEDICINE AND PRACTICE**SAIDOVA Shakhnoza Aripovna**  
Ph.D**MUSAYEVA Lola Jurayevna**  
Ph.D**PULATOVA Nargiza Ihsanovna**  
DSc**PULATOVA Durdona Bakhadirovna**  
Ph.D**ABDUSAMATOVA Dilorom Ziyavuddinovna**  
Ph.D**AVAZOVA Gulchekhra Nurillayevna**  
Tashkent Medical Academy**CLINICAL PHARMACOLOGY OF MINERALOCORTICOID RECEPTOR  
ANTAGONISTS AND THEIR USE IN TREATMENT OF INTERNAL DISEASE  
PATHOLOGY**

**For citation:** Saidova A. Shakhnoza, Musayeva J. Lola, Pulatova I. Nargiza, Pulatova B. Durdona, Abdusamatova Z. Dilorom, Avazova N. Gulchekhra. Clinical pharmacology of mineralocorticoid receptor antagonists and their use in treatment of internal disease pathology // Journal of Biomedicine and Practice. 2024, vol. 9, issue 3, pp.

 <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.00000000>**ABSTRACT**

The purpose of this article is to summarize research data on the use of MKRA in various pathologies. Information about aldosterone and mineralocorticoid receptors is summarized. Also, the clinical pharmacology of MKRA, i.e. classification, mechanism of action, pharmacodynamic effects, pharmacokinetic parameters, side effects, indications and contraindications, was given complete information.

**Key words:** aldosterone, mineralocorticoid receptors, MKRA, spironolactone, eplerenone, ezaxerenone, finerenone.

**САИДОВА Шахноза Ариповна**  
Кандидат наук**МУСАЕВА Лола Джураевна**  
Кандидат наук**ПУЛАТОВА Наргиза Ихсановна**  
доктор наук**ПУЛАТОВА Дурдона Бахадировна**

Кандидат наук  
АБДУСАМАТОВА Дилором Зиявуддиновна  
Кандидат наук  
АВАЗОВА Гульчехра Нуриллаевна  
Ташкентская медицинская академия

## КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ АНТАГОНИСТОВ МИНЕРАЛОКОРТИКОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В ЛЕЧЕНИИ ВНУТРЕННЕЙ ПАТОЛОГИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ

### АННОТАЦИЯ

Цель данной статьи – обобщить данные исследований по использованию МКРА при различных патологиях. Обобщены сведения об альдостероновых и минералокортикоидных рецепторах. Также была предоставлена полная информация по клинической фармакологии МКРА, т.е. классификация, механизм действия, фармакодинамические эффекты, фармакокинетические параметры, побочные эффекты, показания и противопоказания.

**Ключевые слова:** альдостерон, минералокортикоидные рецепторы, МКРА, спиронолактон, эплеренон, эзаксеренон, финеренон.

SAIDOVA Shaxnoza Aripovna  
t.f.n.

MUSAYEVA Lola Jurayevna  
t.f.n.

PULATOVA Nargiza Ihsanovna  
t.f.d.

PULATOVA Durdona Baxadirovna  
t.f.n.

ABDUSAMATOVA Dilorom Ziyavuddinovna  
t.f.n.

AVAZOVA Gulchehra Nurillayevna  
Toshkent tibbiyot akademiyasi, klinik farmakologiya kafedrası

## МИНЕРАЛОКОРТИКОИД РЕЦЕПТОРЛАРИ АНТАГОНИСТЛАРИНИНГ КЛИНИК ФАРМАКОЛОГИЯСИ ВА УЛАРНИ ИЧКИ КАСАЛЛИКЛАР ПАТОЛОГИЯСИДА ДАВОСИДА ҚО‘ЛЛАНИШИ

### ANNOTATSIYA

Ushbu maqolaning maqsadi turli patologiyalarda MKRA dan foydalanish bo'yicha tadqiqot ma'lumotlarini umumlashtirishdir. Aldosteron va mineralokortikoid retseptorlari haqida ma'lumotlar umumlashtiriladi. Shuningdek, MKRAning klinik farmakologiyasi, ya'ni tasnifi, ta'sir qilish mexanizmi, farmakodinamik ta'siri, farmakokinetik parametrlari, nojo'ya ta'sirlari, ko'rsatmalari va qarshi ko'rsatmasi haqida to'liq ma'lumot berildi.

**Kalit so'zlar :** aldosteron, mineralokortikoid retseptorlari, MKRA, spironolakton , eplerenon , ezakserenon , finerenon.

Aldosteron va mineralokortikoid retseptorlari

Aldosteron - bu buyrak usti bezlarining glomerular zonasida sintezlangan va ajralib chiqadigan gormon, birinchi marta 50-yillarda S.A. Simpson tomonidan ajratilgan. [1]. Aldosteron sekretsiyasi bir qator biologik tizimlar tomonidan boshqariladi, ular orasida yetakchi o'rinni renin-angiotenzin tizimi egallaydi, bu tizim faollashganda aldosteron hosil bo'lishi kuchayadi [2]. Shuningdek, natriuretik gormonlar tizimi dopamin, adrenokortikotrop gormon, simpatik tizim va kaliy darajasi aldosteron sintezini tartibga solishda ishtirok etadi. Qondagi kaliy tarkibining oz miqdorda ortishi bilan ham uning sekretsiyasi sezilarli darajada oshadi. 1960 yilda buyraklar va

buyrak usti bezlarining epitelial hujayralarida aldosteron retseptorlari topilgan. Nefron tuzilmalariga ta'siri tufayli aldosteron organizmdagi suv va elektrolitlar muvozanatini, birinchi navbatda hujayra ichidagi suyuqlik hajmini va kaliy almashinuvini saqlashda hal qiluvchi omil hisoblanadi [3]. Distal egri bugri naychalarda va yig'uvchi kanallarning boshlang'ich qismida joylashgan asosiy hujayralarda aldosteron natriy ionlarining reabsorbtsiyasini oshirishga yordam beradi, bu esa naycha bo'shlig'i va hujayra sitozollari orasidagi elektrokimyoviy gradientning o'zgarishiga olib keladi. - bu kaliy, magniy va vodorod ionlarining naycha bo'shlig'ida tarqalishining kuchayishiga olib keladi, ularning tanadan chiqarilishini oshiradi. Natijada, aldosteron mineralokortikoid gormoni sifatida tasniflandi.

1980 yilda aldosteron retseptorlari epitelial bo'lmagan to'qimalarda - qon tomir devorida, miyada, yurak va yog' to'qimalarida, oshqozon osti bezida topildi, bu uning mahalliy autokrin va parakrin ta'sirini aniqlaydi. Aldosteron retseptorlari maxsus oqsil tuzilmalaridir. Hozirgi vaqtda aldosteronning retseptorlari bo'lgan nishon hujayralarga ta'sirining ikkita asosiy varianti mavjud. Ulardan birinchisi, genomik, aldosteronning hujayra ichidagi retseptorlariga ta'siri bilan bog'liq bo'lib, u dezoksiribonuklein kislotasi ( DNK) transkripsiyasiga va effektor oqsillarning translyatsiyasiga olib keladi, bu ta'sirning rivojlanishi soatlar va kunlar davom etadi. [4].

Ikkinchisi genomik bo'lmagan deb ataladi, u tuzilishi va funksiyasi jihatidan farq qiluvchi membrana retseptorlariga aldosteronning ta'siri bilan bog'liq. Bu jarayon ribonuklein kislotasi (RNK) va oqsil sintezi ishtirokini talab qilmaydi. Ta'sirning rivojlanishi tez, aldosteronning retseptorlari bilan o'zaro ta'siridan bir necha daqiqa o'tgach sodir bo'ladi [5]. Aldosteronning miokard fibrozi jarayonlariga ta'siri ko'proq retseptorlar bilan o'zaro ta'sir qilishning genomik varianti orqali amalga oshiriladi, deb qaraladi, shu bilan birga, aldosteronning miokardning elektr qayta tuzilishiga ta'siri genomik mexanizmlar nomutanosibli bilan bog'liq. Mineralokortikoid retseptorlari antagonistlari (MKRA) hujayra ichidagi va membrana retseptorlarini bloklashi ko'rsatilgan. Hozirgi vaqtda ushbu bloklashning xususiyatlarini o'rganish davom etmoqda. Miyadagi mineralokortikosteroid retseptorlarini rag'batlantirish simpatik faollikni oshirishga va katexolaminlar ishlab chiqarishni ko'paytirishga olib keladi. Aldosteronning gipertenziv ta'siri miyadagi mineralokortikoid retseptorlari ta'sirida ham bo'lishi mumkin [6]. Aldosteronning fibroblastlarga o'sishni rag'batlantiruvchi ta'siri, ularning ko'payishiga olib keladi va kollagen hosil bo'lish tezligini oshiradi, bu ta'siri yetarlicha batafsil o'rganilgan. Qon oqimida uch haftadan ko'proq vaqt davomida aldosteron darajasining barqaror o'sishi bilan perivaskulyar fibroz jarayonlarning sezilarli stimulyatsiyasi, fibroblast proliferatsiyasining sezilarli tezlashishi haqida dalillar mavjud. Bu jarayon katta, o'rta va kichik tomirlarga, shu jumladan intramiokardga ta'sir qiladi, bu yallig'lanish, gipertrofiya, qayta qurilish va fibrozga olib keladi. Endotelial disfunktsiya, protrombotik ta'sir va vazokonstriksiya ham rivojlanadi. Oshqozon osti bezidagi aldosteron retseptorlarining faollashishi beta-hujayralarning disfunktsiyasiga olib keladi, bu esa insulin ishlab chiqarish va sekretsiyasining pasayishiga olib keladi, bu esa insulin rezistentligining rivojlanishiga olib keladi. Elektrolitlar tarkibiga ta'siri o'limga olib keladigan aritmiyalarning rivojlanishiga olib keladi.

#### **Mineralokortikoid retseptorlarining steroid selektiv blokatorlari**

60 yillar oldin spironolakton kashf etilgan [7, 8 ]. Keyingi kashfiyot yillari ushbu dorilar guruhi uchun aniqroq va selektiv molekullarni aniqlash imkonini berdi. MKRAning umumiy tasnifi bo'yicha birinchi ikkita dori glyukokortikosteroid, progesteron, estrogen va androgen retseptorlariga ta'sir qiluvchi steroid dorilardir. Bularga Spironolakton va Eplerenon kiradi. Keyinchalik, MKRA guruhidan steroid bo'lmagan dorilar ishlab chiqildi, ular aldosteron retseptorlariga tanlab ta'sir qiladi. Bularga Finerenon va Ezaxerenon kiradi.

MKRA ning umumiy farmakodinamik ta'siri:

- aldosteron ta'sirini raqobatdosh ingibirlash ta'siri faqat giperaldosteronizm bilan namoyon bo'ladi;
- "tez" genomik bo'lmagan ta'sirlar: aylanma qon hajmining pasayishi tufayli natriy va suvning chiqarilishini oshiradi, bu gipertenziyada qon bosimining pasayishiga olib keladi;
- kaliy, magniy, ammoniy, fosfatlarning chiqarilishining pasayishi;
- buyrak qon oqimi va filtratsiya tezligiga ta'sir qilmaydi;

- "sekin" genomik ta'sir: antifibrotik, antisklerotik ta'siriga ega;
- kardiomyositlarda apoptoz, to'qimalarning yallig'lanishini faolligini bostirish ta'siriga ega.

Birinchi MKRA kashf etilgandan beri renin-angiotenzin - aldosteron tizimining (RAAS) faoliyati va uning patofiziologik ta'sirini dori vositalari bilan tuzatish imkoniyatlari haqida g'oyalar shakllana boshladi. Bugungi kunga kelib, RAAS g'oyasi nafaqat yurak-qon tomir va buyrak kontinuumining "tayanch toshi" sifatida, balki turli kasalliklarda ko'p a'zolar disfunktsiyasini rivojlanishining universal mexanizmi sifatida ham shakllangan [9]. Fiziologik involyutsiya va umuman tananing qarishi bilan birga keladigan metabolik kaskaddagi RAASning etakchi roli haqidagi taxminlar bor.

Spironolakton molekulasini kashf etgan olimlar Sella va Kagava (metabolitlar - kanrenon, eplerenon va kanreonat) edi [10]. Bu progesteron va digitoksin elementlariga ega bo'lgan selektiv bo'lmagan aldosteron retseptorlari antagonistidir. Spironolaktonni qo'llashning rasmiy ko'rsatkichlari ushbu preparatning asosiy ta'sir mexanizmlariga asoslanadi - natriy va suvning reabsorbtsiyasini kamaytiradigan va buyraklarning distal kanalchalarida kaliy va magniyning saqlanishini oshiradigan kaliyni saqlovchi diuretik [11, 12].

Batafsilroq tushunish uchun shuni aytish kerakki, turli sharoitlarda mineralokortikoid retseptorlari (MKR) faollashishining patofiziologik ta'siri ancha murakkab - MKRA guruhidagi dorilarning ta'siri faqat suv-tuz balansini tuzatish bilan cheklanmaydi [9].

Spironolakton og'iz orqali qabul qilinganda yuqori bio-mavjudlikka ega (90%). Jigarda spironolakton faol metabolitlarga, shu jumladan kanrenon, kanreonoat, 7a - tiometilspironolakton va 6-gidroksi-7a - tiometilspironolaktonga qadar keng qamrovli I faza metabolizmiga uchraydi. Biroq, birinchi o'tish ta'siri klinik jihatdan ahamiyatsiz. Spironolaktonning  $T_{1/2}$  vaqti 13,8-16,3 soatni tashkil qiladi, bu ko'p jihatdan terapevtik darchadan tashqari ta'sir ko'rsatishda davom etadigan faol metabolitlarga bog'liq. Qon oqsillari bilan bog'lanishi 90%.

So'nggi yillarda spironolakton butunlay yangi ma'noga ega bo'ldi, chunki bu preparat COVID-19 davolash protokollarida o'z samaradorligini ko'rsatdi. Yangi SARS-CoV-2 infeksiyasi tufayli kasalxonaga yotqizilgan minglab bemorlar kuzatuvlari, shuningdek, COVID-19 bo'yicha keng miqiyosli epidemiologik hisobotlar natijalari shuni ko'rsatdiki, yosh va yondosh kasalliklardan tashqari, og'ir kasalliklar uchun qo'shimcha xavf omillari va salbiy oqibatlariga semizlik, arterial gipertenziya va erkak jinsi kiradi [13, 14]. AO'F 2 retseptorlari (ACE-2) va transmembran serin proteaza-2 (TMPRSS-2) mavjudligi bilan ta'minlangan hujayra membranasi virusga o'tkazuvchanligi, gipertoniya va semizlik bilan og'riq bemorlarda va androgen darajasi yuqori bo'lgan shaxslarda TMPRSS-2 sintezidagi nuqsonlar ACE-2 ekspressiyasidagi anomaliyalar bilan sezilarli darajada oshishi mumkinligi isbotlangan. Steroid gormonlarning tarkibiy analogi bo'lgan spironolakton va uning faol metaboliti (kanreonoat) androgen retseptorlarini bloklaydi, bu testosteron darajasining pasayishiga va ACE-2 va TMPRSS-2 retseptorlari ekspressiyasining pasayishiga olib keladi va shu bilan nafaqat anti-antikor ta'sir ko'rsatadi. yallig'lanish va antifibrotik, shuningdek, COVID-19 ga qarshi antiviral ta'sir etadi. Ilgari bu xususiyat vaholanki preparatning nomaqbul yon ta'siri deb hisoblangan edi [15]. Spironolaktonning potentsial foydali antiviral va antifibrotik ta'sirlari hisoblangan ma'lumotlarga ko'ra virusli pnevmoniyaning I-II bosqichlari bo'lgan 103 bemorni qamrab olgan (Bromhexine va Spironolakton) rus tadqiqotini tashkil etishning nazariy sharti bo'ldi. Tomografiya (davolash guruhidagi 33 bemor bromeksin 8 mg dan kuniga 4 marta va spironolakton 50 mg / kun va nazorat guruhidagi 70 bemor). Ma'lumotlar tahlili, nojo'ya ta'siri bo'lmaganda, nazorat guruhiga nisbatan bromeksin va spironolakton bilan davolash paytida haroratni normallashtirish ( $p = 0,008$ ) va virusni yo'q qilish ( $p = 0,016$ ) sezilarli darajada qisqaroq vaqtni ko'rsatdi. Mahalliy mutaxassislar bilan parallel ravishda, bir guruh italiyalik tadqiqotchilar spironolakton SARS-CoV-2 [16, 17] keltirib chiqaradigan virusli pnevmoniya bilan og'riq bemorlarda kattalar nafas olish qiyinlishuvi sindromining oldini olish uchun dori sifatida ko'rib chiqiladigan hisobotni nashr etdilar. N.A. Dragomiretskaya va boshqalar (Sechenov universiteti) spironolaktonning samaradorligi bo'yicha klinik kuzatishlar natijalarini e'lon qildi [9].

Spironolakton samaradorligining sabablarini o'rganish quyidagi potentsial nuqtalarni ko'rsatdi:

- spironolakton transmembran serin proteaz 2 ning androgenga bog'liq ifodasini bostiradi, bu virusning hujayra ichiga kirishiga yordam beradi, bu o'z navbatida virus yukini kamaytiradi;

- spironolakton SARS - CoV -2 sabab bo'lgan virusli pnevmoniya bilan og'rikan bemorlarda kattalarda respirator distress sindromining oldini olish uchun dori sifatida qabul qilinadi

Tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, II turdagi follikulyar endotelial hujayralardagi o'pka to'qimalarining shikastlanishiga javoban reaksiyalarning butun kaskadi yana boshlanadi : turli xil o'sish omillari va sitokinlarning haddan tashqari ko'payishi va chiqarilishi - follikulyar hujayralarning o'zlari proliferatsiyasini rag'batlantirish - fibroblastlarni jalb qilish va miofibroblastlarga ularning farqlanishini rag'batlantirish - bazal membranalarda kollagen tolalarining ortiqcha to'planishi va interstitsial - alveolalar va kapillyarlar o'rtasida gaz almashinuvining yo'qligi - o'pka fibrozining rivojlanishiga olib keladi. Spironolakton bu kaskadning boshida harakat qiladi.

SARS-CoV-2 infeksiyasini davolashda o'zining klinik qo'llanilishini topgan antiandrogenik xususiyatlar bir necha bor preparatning potentsial pro-onkogen faolligi, ayniqsa gormonga bog'liq o'smalarga nisbatan munozaralar mavzusiga aylandi. Yaqinda o'tkazilgan retrospektiv muvofiqlashtirilgan kohort tadqiqoti bu savolga aniq javob beradi . Makkenzi 1986-2013 yillarda spironolakton bilan davolangan 74 272 bemorni kuzatishda har qanday saraton (tuxumdon, endometriyal, oshqozon osti bezi va qalqonsimon bezlar, prostata, farenks, buyrak hujayralari, yo'g'on ichak saratoni, shuningdek, miyelomonoblastik, miyelomonotsitik leykemiya va boshqa 20 dan ortiq saraton turlari, shu jumladan ko'krak bezi saratoni va boshqalar) xavfi yo'qligini qayd etdi[18].

1995-2010 yillarda spironolakton bilan davolangan 2,3 million ayolni kuzatgan yana bir Biggar olimi ko'krak, bachadon, tuxumdon va bachadon bo'yni saratoni xavfini oshirmaganligini qayd etdi . [19].

Yana McKenzie Spironolakton olgan 55 yoshdan oshgan 1,3 million ayolni o'rganishda ko'krak bezi saratoni xavfi oshmadi[18].

1987 yilda M. de Gasparo o'z jamoasi bilan selektiv aldosteron retseptorlari antagonisti bo'lgan yangi molekula, eplerenonni ishlab chiqdi [20]. Eplerenon - spironolaktonning metaboliti bo'lgan mexrenonning kimyoviy (9 a , 119 a - epoksi) hosilasi . Preparat og'iz orqali qabul qilinganda yuqori biomavjudlikka ega [21, 6.] Randomize qilingan klinik tadqiqotlarda eplerenon samaradorligi bo'yicha Spironolaktondan kam emasligi, eplerenonning antiandrogenik ta'siri esa ancha kam namoyon bo'lishi ko'rsatilgan. Eplerenonning maksimal plazma konsentratsiyasi qabul qilinganidan keyin taxminan 1,5 soat o'tgach erishiladi. Eplerenon asosan CYP3A4 fermenti (va ma'lum darajada CYP3A5) tomonidan faol bo'lmagan 6 b - OHeplerenon va 21-gidroksieplerenon metabolitlariga metabollanadi. Bu katta ahamiyatga ega, chunki eplerenon buyurilishi mumkin bo'lgan maqsadli populyatsiya (gipertenziya va SYY bilan og'rikan bemorlar) [22] har xil turdagi metabolizmga ega, shu jumladan yuqori polimorfik sitoxrom P-450 tizimi orqali bir vaqtning o'zida bir nechta dorilarni buyurish bilan tavsiflanadi.

Spironolakton va eplerenon samaradorligini taqqoslagan katta randomizatsiyalangan tadqiqotlarda ikkala dori terapevtik jihatdan ekvivalent deb hisoblanadi va klinik amaliyotda yurak-qon tomir kasalliklari, portal gipertenziya, eplerenon yaxshi effektivligi va kamroq nojo'ya ta'siri tufayli (progesterin va antiandrogenik nojo'ya ta'sirlar) ko'proq afzalroq bo'lib chiqdi. Eplerenon juda selektivdir: eplerenonning MKRAGA nisbatan selektivligi taxminan 100 baravar yuqori va progesteron va androgen retseptorlari uchun yaqinlik spironolaktonning o'xshash ko'rsatkichlariga nisbatan 500 baravar kam. [23].

Buyrak funksiyasi ko'pincha sezilarli darajada pasaygan yurak etishmovchiligi bo'lgan bemorlarda uning spironolakton bilan solishtirganda [24], yuqori selektivligi tufayli eplerenonni qo'llash afzalroqdir, chunki uni qo'llash paytida giperkalemiya kamroq aniqlandi, bu esa davolash samaradorligi va muvofiqlikni oshirishga olib keladi. Bemor uchun androgen darajasining pasayishi (libidoning pasayishi, erektil disfunktsiya, ginekomastiya) kuzatilgan holatlarda eplerenonni qo'llash ham afzalroqdir.

SYY bilan og'rikan bemorlarni boshqarish bo'yicha tavsiyalarda ( AHA , ACC , HFSA ,



2022) ikkala dori ham ushbu dahshatli asoratni davolashda asosiy dorilar guruhlaridan biri sifatida belgilangan [25]. Foydalanishning aniq nuqtalari, nojo‘ya ta’sirlarning rivojlanishini kuzatish usullari va dozalash usullari keltirilgan.

Mineralokortikosteroid retseptorlarining antagonistlarini (MKRA) qo‘llashga tavsiyalar		
Tavsiya sinfi	Dalillar darajasi	Tavsiyalar
1	A	pZHli SYE va II-IV FS (NYHA) KFT>30ml/daq/1,73m2 va kaliy miqdori<5,0mmol/l ega bemorlarda kasallanish va o‘limni pasaytirish maqsadida MKRA (spironolakton yoki eplerenon) qo‘llash Davo o‘tkazish paytida kaliy miqdorini, buyrak funksiyasini va diuretiklarning dozalanishini davolanish davomida izchil monitoringini o‘tkazilishi buyrak yetishmovchiligi va giperkaliemiya namoyon bo‘lish xavfini oldini olishni ta’minlaydi.
Baholash pozitsiyasi: Yuqori baholash (A)		pZHli SYE va II-IV FS (NYHA) li bemorlarda MKRA (spironolakton yoki eplerenon) qo‘llash yuqori ekonomik foydani taminlaydi
Sinf 3: xafvli	Randomizirlanmagan ma’lumotlar	MKRA olayotgan va kaliy miqdori <5,5mmol/lgacha tushirishga erishmagan bemorlarda MKRAni bekor qilish, hayotga xavf soluvchi giperkaliemiya oldi olinadi

Preparat	Boshlang‘ich doza	Maqsadli doza
Spironolakton	12,5-25mg	25-50mg
Eplerenon	25mg	50mg
-Boshlang‘ich doza sp va ep 25mg, 1 oydan keyin 50mggacha ko‘tarish. - KFT 31-49ml/daqda- dozani 2 marta kamaytirish. - Kaliy darajasini baholash – 1xaftadan keyin, so‘ng 4xafta, keyin xar 6 oyda-doza oshirilganda, xamda klinik nostabillikda. - Ep Spga qaraganda Ald retseptorlariga selektivligi yuqori bo‘lgani uchun ginekomastiya va vaginal qon ketishlar kam kuzatildi. 2022 AHA ACC HFSa Guideline for the Management of Heart Failure		

Steroid MKRALarning nojo‘ya ta’siri:

- giperkalemiya , giponatremiya, natriy reabsorbtsiyasini 3-5% ga susaytirish
- spironolakton va eplerenon molekulari steroid yadrosini o‘z ichiga oladi, shuning uchun dorilar ginekomastiya, impotensiya, erkaklarda libidoning pasayishi, girsutizm, ovozning do‘rillashi, sut bezlarining sezgirligi, ayollarda hayz davrining buzilishiga olib kelishi mumkin. Bundan tashqari, aldosteron antagonistlarini qabul qilishda oshqozon-ichak tizimi (diareya, gastrit, oshqozondan qon ketish, oshqozon yarasi), markaziy asab tizimi (uyquchanlik, letargiya, ataksiya, tartibsizlik, bosh og‘rig‘i) buzilishlari va allergik reaksiyalar paydo bo‘ladi. Nojo‘ya ta’sirlar dozaga bog‘liq bo‘lib, spironolakton bilan ko‘proq, eplerenon bilan esa yengilroq kuzatiladi.

MKRA dan foydalanganda nojo‘ya ta’sirlarni kuchaytiradigan giperkalemiya rivojlanishi uchun xavf omillarini hisobga olish kerak [6]:

- spironolaktonning sutkada 25 mgdan yuqori , eplerenonning sutkada 50 mgdan oshib ketishi;
- qon zardobidagi K<sup>+</sup> konsentratsiyasi >4,5 mmol /l;
- kaliy, kaliy o‘z ichiga olgan oziq-ovqat qo‘shimchalarini ko‘p iste’mol qilish, kaliy asosidagi tuz o‘rnini bosuvchi moddalarga boy dieta;

- qandli diabet;
- buyrak funksiyasining pasayishi bilan kechadigan yurak yetishmovchiligining kech bosqichlari ( kreatinin klirensi <50 ml/min);
- qovuzloq va/yoki tiazidli diuretiklar bilan davolash bilan bog'liq bo'lgan aylanma qon hajmining pasayishi ;
- odatda oshqozon-ichak traktining interkurrent kasalliklari;
- spironolakton yoki eplerenonni qabul qilishda buyrak funksiyasining yomonlashishi, RAATning birgalikda blokadasini fonida qon bosimi / samarali qon aylanish hajmi bilan bog'liq;
- keksalik (buyrak faoliyatining pasayishi tufayli)

### **Mineralokortikoid retseptorlarining steroid bo'lmagan selektiv blokatorlari**

So'nggi yillarda MKRA guruhidan ikkita dori sintez qilindi - 2008 yilda ezakserenon va 2012 yilda finerenon - yangi steroid bo'lmagan MKRA blokatorlari. Ularning o'ziga xos xususiyati progesteron , androgen va estrogen retseptorlari bilan aloqaning yo'qligi, shuningdek, spironolakton va eplerenon bilan solishtirganda MKR uchun ko'proq selektivlik mavjudligi edi. Finerenon dihidropiridin hosilasidir ( u L-turidagi kaltsiy kanallarini faollashtirishmasligi bilan optimallashtirilgan). Finerenonning steroid retseptorlari ustidan MKR uchun 500 marta selektivligi va giperkalemiyaning kamroq rivojlanishi ko'rsatilgan. Finerenon natriuretik sifatida ishlaydi, bu qon bosimining pasayishiga olib keladi. Buyraklar, yurak va qon tomirlarida MKR bilan bog'lanib, erkin kislorod radikallarini kamaytiradi, bu esa to'qimalarga zarar yetkazishning pasayishiga olib keladi - fibroz jarayonlarning rivojlanishi kamayadi. Shuningdek, yallig'lanish hujayralarining (makrofaglar, neytrofillar) MKRlari bilan bog'lanadi - yallig'lanishga qarshi sitokinlarning chiqarilishini kamaytiradi, to'qimalarning shikastlanishini va fibroz jarayonlarini kamaytiradi .

Finerenon og'iz orqali qabul qilinganidan keyin deyarli to'liq so'riladi. So'rilish tez sodir bo'ladi, maksimal plazma kontsentratsiyasiga (Cmax) och qoringa qabul qilgandan keyin 0,5-1,25 soatdan keyin erishiladi. Mutlaq biomavjudlik Ichak devori va jigarda birinchi o'tish metabolizmi tufayli finerenon 43,5% ni tashkil qiladi. Finerenon - bu oqim tashuvchisi P-glikoproteinining substrati. Finerenonni ovqat bilan yoki ovqatsiz qabul qilish mumkin. Finerenonning muvozanat holatida tarqalish hajmi ( Vs ) 52,6 l. Finerenonning albumin bilan bog'lanishi 91,7%ni tashkil qiladi. Metabolizmning 90% CYP3A4 va 10% CYP2C8 orqali amalga oshiriladi. Plazmada to'rtta asosiy metabolit aniqlandi. Barcha metabolitlar farmakologik faol emas. Finerenonning plazmadan chiqarilishi tezda sodir bo'ladi. T<sub>1/2</sub> taxminan 2-3 soat. Finerenonning qondan tizimli klirensi soatiga 25 l ni tashkil qiladi. Qabul qilingan dozaning taxminan 80% siydik bilan chiqariladi va dozaning taxminan 20% najas bilan chiqariladi. Chiqarish deyarli faqat metabolitlar shaklida sodir bo'ladi, o'zgarmagan finerenonning chiqarilishi kam miqdorda (glomerulyar filtratsiya tufayli siydikda dozaning <1%, najas bilan <0,2%). Qon otish hajmi fraktsiyasi past bo'lgan SYY bilan og'rikan bemorlarda MKRAni qo'llash zarur, ammo ba'zi hollarda giperkalemiya va buyrak funksiyasining buzilishi xavfi ortishi bilan cheklanadi, ayniqsa diabet va SBY bilan birga keladigan bemorlar guruhlarida.

Deyarli bir vaqtning o'zida finerenon preparati yordamida ikkita tadqiqot o'tkazildi - FIDELIO - DKD va FIGARO - DKD . Ushbu tadqiqotlar o'rtacha yoshi 65 yoshda bo'lgan 13 000 ga yaqin ishtirokchilarni ko'rib chiqdi. FIDELIO - DKD 2-toifa diabet bilan og'rikan bemorlarning ikki tomonlama ko'r-ko'rona, platsebo-nazorat ostidagi tadqiqotidir, kuzatuv davomiyligi 2,6 yil . Tadqiqot savolga javob berish uchun mo'ljallangan: finerenone QD-2 da SBY natijalarini yaxshilaydimi? Bemorlar RAAS blokatorlarining maksimal ruxsat etilgan dozalarini oldilar. Stratifikatsiya ikki guruhda bo'lib o'tdi: 1) GFR 25-75 ml / min va siydik ACN 300-5000 mg / g bilan; 2) GFR 25-60 ml / min va siydik ACN 30-300 mg / g va diabetik retinopatiya mavjudligi bilan. Birlamchi natijalar buyrak yetishmovchiligi, GFR ning 40% yoki undan ko'proq davom etadigan pasayishi va buyrak sabablaridan o'lim edi. Asosiy natijalar yurak-qon tomir sabablaridan o'lim, o'limga olib kelmaydigan miokard infarkti va SYY tufayli insultni kasalxonaga yotqizish edi. Tadqiqot shuni ko'rsatdiki, 2-toifa diabet va SBY bilan og'rikan bemorlarda finerenonni qo'llash platsebo bilan solishtirganda SBY rivojlanishining pasayishiga va yurak-qon tomir kasalliklarining rivojlanishiga olib keladi. Giperkalemiya rivojlanishi tufayli preparatni to'xtatish 2,3% ga nisbatan

0,9% da, finerenon va platsebo qabul qilgan guruhlarda kuzatildi [26].

Ikkinchi FIGARO-DKD tadqiqoti savolga javob berishga qaratilgan: Finerenon SBY va QD-2 bilan ogʻrigan bemorlarda yurak-qon tomir natijalarini yaxshilaydimi? Tadqiqot, shuningdek, ikki tomonlama koʻr, platsebo-nazorat qilingan. Kuzatuv 3,4 yil davom etdi. Bemorlar, shuningdek, RAAS blokerlarining maksimal ruxsat etilgan dozasi oldilar. Guruhlar quyidagicha tabaqalashtirildi: 1) GFR 25-90 ml/min va siydik ACN 30-300 mg/g (SBY 2-4 bosqichlari); 2) GFR 60 ml / min dan ortiq va siydik ACN 30-5000 mg / g (SBY 1-2 bosqich). Ushbu tadqiqot yurak-qon tomir sabablari, oʻlimga olib kelmaydigan miokard infarkti va YY tufayli insultni kasalxonaga yotqizish natijasida oʻlimning yurak-qon tomir tizimining birlamchi natijalariga qaratilgan. Orqa fonda esa buyrakning natijalari - buyrak yetishmovchiligi, GFRning 40% yoki undan koʻproqqa doimiy pasayishi va buyrak sabablaridan oʻlim. Tadqiqot shuningdek, ushbu bemorlar guruhida finerenonni qoʻllashda koʻproq foyda koʻrsatdi: QD-2 va SBY 2-4 bosqichlari boʻlgan bemorlarda albuminuriyaning oʻrtacha ortishi yoki SBY 1-2 bosqichlari sezilarli albuminuriya bilan, finerenondan foydalanish yurak-qon tomir kasalliklari bilan solishtirganda yaxshilandi. Giperkalemiya rivojlanishi tufayli preparatni toʻxtatish mos ravishda platseboga nisbatan finerenon 1,2% ni 0,4% ni tashkil etdi - [27].

Nosteroid MKRA finerenonning samaradorligi va xavfsizligi toʻgʻrisida olingan dalillar MKRA dan yomon prognozli bemorlarning ogʻir populyatsiyasida kengroq foydalanish imkonini beradi.

Finerenon uchun koʻrsatmalar : yurak-qon tomir va buyraklar uchun xavflarni kamaytirish uchun SBY + 2-toifa diabet bilan ogʻrigan kattalarda, xususan: buyrak yetishmovchiligidan oʻlimni kamaytirish, oʻlimga olib kelmaydigan MI va YY uchun kasalxonaga yotqizish xavfini kamaytirish uchun qoʻllaymiz.

Ezakserenon, steroid retseptorlari bilan solishtirganda MKR uchun 1000 marta selektivlikka ega boʻlgan steroid boʻlmagan MKRA, Yaponiyaning Daiichi kompaniyasi tomonidan ishlab chiqilgan. Sankyo Kompaniya va 2019 yilda gipertenziyani davolash uchun tasdiqlangan [28]. In vitro Tadqiqotlar MKRA guruhidagi dorilar bilan solishtirganda MKR uchun yuqori selektivlikni va natriyni reabsorbtsiya qilish qobiliyatini koʻrsatdi. Bundan tashqari, uni qoʻllash bilan giperkalemiya rivojlanish xavfi pasaydi.

Maʼlumki, haddan tashqari endogen tomonidan mineralokortikoid retseptorlarini faollashtirish aldosteron kabi ligandlar gipertoniya rivojlanishi, shuningdek, nefropatiyaning rivojlanishi va yurak-qon tomir kasalliklarida muhim rol oʻynaydi. Ezakserenon mineralokortikoid retseptorlarini bloklash orqali oʻzining antigipertenziv taʼsirini [29 , 30 ] amalga oshiradi. Ezakserenonning bir martalik ogʻiz orqali qabul qilinganidan keyin plazmadagi maksimal kontsentratsiyaga erishish vaqti 3 soatni, T<sub>1/2</sub> 20 soatga teng. Dozalash rejimi kuniga bir marta. Farmakokinetika uchun ezakserenonni ovqat bilan isteʼmol qilish hech qanday taʼsir koʻrsatmaydi. Biomavjudlik 89% ni tashkil qiladi . Ezakserenon uchun bir necha bor metabolik yoʻllar - oksidlanish, glyukuronidlanish va gidroliz xos. Ezakserenon CYP3A4, CYP3A5 va bir nechta izoformlar tomonidan metabollanadi UDP - glyukuronosiltransferaza. Ezakserenonning elemenatsiya darajasi 92,5%, 54,0% va 38,5% najas va siydik bilan mos ravishda chiqariladi. Ezakserenonning farmakokinetikasi klinik jihatdan oʻzgarmaydi oʻrtacha buyrak yetishmovchiligida (GFR 30 -60 ml / min / 1,73 m<sup>2</sup>) yoki yengil yoki oʻrtacha jigar yetishmovchiligida ( Child -Pugh klass. A va B mos ravishda) sezilarli darajada .

Koʻrsatkichlar: asosiy gipertenziya ( Ezakserenon 2019 yil yanvar oyida Yaponiyada gipertoniyaning davolash uchun birinchi global tasdiqni oldi ) : diabetik nefropatiya; 2-toifa qandli diabet va albuminuriyada gipertenziya; oʻrtacha buyrak yetishmovchiligi bilan arterial gipertenziya.

Ezakserenon bilan jiddiy nojoʻya taʼsirlarning qaytalanishi past, eng keng tarqalgani giperkalemiya va qonda siydik kislotasi darajasining oshishi ham qayd etilishi mumkin. 1- jadvalda keltirilgan .

1-jadval

Indeks	Spironolakton	Eplerenon	Finerenon	Ezakserenon
Harakat	Raqobatbardos	Raqobatbardos	Raqobatbardosh	Raqobatbardosh

mexanizmi	h AMR	h AMR	AMR	AMR
MR uchun selektivlik	Selektiv boʻlmagan (shuningdek, GC, progesteron va androgen retseptorlari bilan bogʻlanadi)	Yuqori selektiv	Superselektiv	Superselektiv
Biomavjudlik	-73% (oziq-ovqat isteʼmol qilish bilan ortadi)	69%	birinchi oʻtish metabolizmiga bogʻliq	90%
Tarqalishi (oqsillar bilan bogʻlanish)	90%	50%	91,7%	99%
Metabolizm	Jigar va buyraklar (faol metabolitlar)	Jigar (3A4) (faol boʻlmagan metabolitlar)	Jigar (3A4 va 2SV)	Jigar (3A4, 3A5 va UDP glyukoronoziltransfe raza izoformalari )
Ekskretsiya	Buyraklar (47-51%), najas bilan (35-41%)	Buyraklar (67-51%), najas bilan (32%)	Buyraklar (80%), najas bilan (20%)	Buyraklar (38,5%), najas bilan (54%)
Yarim chiqarilish davri	Boshlangʻich birikma - 1,3-1,4 soat Faol metabolitlar - 2,8-11,2 soat	Faol metabolitlar - 13,8-22 soat	2-3 soat	20 soat

Aldosteron retseptorlari antagonistlarining klinik qoʻllanilishi 2-jadvalda keltirilgan.

2-jadval

	Spironolakton	Eplerenon	Finerenon	Ezakserenon
Arterial gipertenziya	hafta davomida kuniga 50-100 mg (bir marta yoki bir necha dozada).	Bir marta yoki ikki dozada 50 mg		1,25-2,5-5,0 mg / kun (kaliy miqdorini nazorat qilish natijasida samarali dozaga titrlang)
YuYe	25 mg / kun , 8 haftadan soʻng kuniga 50 mg gacha (tolerantlikka qarab)	25 mg / kun , 1 oydan keyin 50 mg / kungacha (tolerantlikka qarab)		
Birlamchi giperaldosteronizm	Birlamchi giperaldosteronizm kuniga 400 mg			
Gipokalemiya	25-100 mg / kun			

QD-2 + SBY			GFR bilan - 25-60 ml / min - 10 mg / kun, bir oydan keyin - 20 mg / kun ; >60 ml - 20 mg / kun	
------------	--	--	--	--

Yuqorida aytib o‘tilganidek, MKRA retseptorlarga ta’sirini turli patologiyalar uchun ishlatish mumkin.

№3-jadval

MRKA turli patologiyalar uchun qo‘llanilishi.

Dori	Patologiya
Spironolakton	O‘pka fibrozi, birlamchi giperaldosteronizm, SYY, essensial gipertenziya (asosan gipokaliemiya bilan, kombinatsiyalangan terapiyaning bir qismi sifatida), astsit va/yoki shish bilan kechadigan jigar sirrozi, nefrotik sindrom, diagnostik testlar uchun gipokaliemiya holatlari (birlamchi giperaldosteronizm )
Eplerenon	MI dan keyin klinik ko‘rinishga ega SYY (ZH ≤ 40%) SYY FS ( II ) ( NYHA ) ( ZH < 35%)
Finerenon	QD 2-toifa + SBY GFR (25 ml/min va ACN 300-5000 mg)
Ezakserenon	Essential gipertenziya O‘rtacha buyrak yetishmovchiligi bilan gipertenziya (30 ml / min va ACN 300-1000 mg) 2-toifa diabet va albuminuriyada gipertenziya Gipertenziya + birlamchi giperaldosteronizm

Xulosa:

Aldosteron giperaldosteronizm mavjud bo‘lgan patologiyalarda asosiy neyrogormonlardan biridir. Aldosteron endotelial disfunktsiyani keltirib chiqaradi, miokard va qon tomirlarida fibroz jarayonlarni rag‘batlantiradi; tanadagi suyuqlikni ushlab turishga va elektrolitlarning jiddiy buzilishiga olib keladi, YQTK bilan og‘rigan bemorlarda hayot uchun xavfli yurak aritmi va to‘satdan yurak o‘limi xavfini oshiradi. MKRA, qo‘shimcha ravishda buyurilganligi isbotlangan standart terapiyaga, sistolik va diastolik yurak yetishmovchiligi bo‘lgan bemorlarning ahvolini yaxshilash ChQ disfunktsiyasi, infarktdan keyingi YYda qo‘llaniladi. Aldosteronga bog‘liq onkologiya bilan og‘rigan bemorlarning prognozini yaxshilaydi. Yallig‘lanishga qarshi va antifibrotik , COVID-19 ga qarshi antiviral ta’sirlarga ega. MKRA terapiyasining xavfsizligini ta’minlash uchun klinik va biokimyoviy ko‘rsatkichlarning majburiy dinamik monitoringi zarur. Turli patologiyalar uchun aldosteron retseptorlari antagonistlarini tayinlashda differentsial yondashuvni hisobga olish kerak .

Aldosteron retseptorlari antagonistlari bilan davolash tavsiyalariga rioya qilish, shubhasiz, samaradorlikni oshirishga yordam beradi nojo‘ya ta’sirlar xavfini kamaytiradi.

### IQTIBOSLAR | ЧОККИ | REFERENCES:

1. Simpson S.A., Tait J.F., Bush I.E. Secretion of a salt-retaining hormone by the mammalian adrenal cortex // Lancet. 1952. V. 2.P. 226–228.A.Э.
2. Hermidorff MM, de Assis LV, Isoldi MC. Genomic and rapid effects of aldosterone: what we know and do not know thus far. Heart Fail Rev. 2017;22(1):65-89. DOI:10.1007/s10741-016-9591-

- 2.
3. Mihailidou AS, Funder JW. Nongenomic effects of mineralocorticoid receptor activation in the cardiovascular system. *Steroids* 2005; 70 (5–7): 347–51.
4. Karpov YA. Eplerenone: improvement of prognosis in patients with chronic heart failure of ischemic etiology. *Atmosfera. Novosti kardiologii*. 2014;(2):28-37. (In Russ.)
5. Alimova E.E., Eremina Yu.N. The evolution of mineralocorticoid receptor antagonists: spironolactone and eplerenone. *Consilium Medicum*. 2017; 19 (10): 60–65. DOI: 10.26442/2075-1753\_19.10.60-65.
6. Leonova M.V., Alimova E.E., Eremina Yu.N. The evolution of mineralocorticoid receptor antagonists: spironolactone and eplerenone. *Consilium Medicum*. 2017; 19 (10): 60–65. DOI: 10.26442/2075-1753\_19.10.60-65.
7. Kagawa C.M., Sturtevant F.M., Van Arman C.G. Pharmacology of a new steroid that blocks salt activity of aldosterone and desoxycorticosterone. *J Pharmacol Exp Ther*. 19 59; 126(2):123-30.
8. Ferrario CM. Cardiac remodelling and RAS inhibition. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2016;10(3):162-71.
9. Kim SK, McCurley AT, DuPont JJ, et al. Smooth Muscle Cell Mineralocorticoid Receptor as a Mediator of Cardiovascular Stiffness With Aging. *Hypertension*. 2018;71(4):609-21. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10437
10. Kotfis K, Lechowicz K, Drożdżal S, et al. COVID-19-The Potential Beneficial Therapeutic Effects of Spironolactone during SARS-CoV-2 Infection. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021;14(1):71. DOI:10.3390/ph14010071.
11. Lukassen S, Chua RL, Trefzer T, et al. SARS-CoV-2 receptor ACE2 and TMPRSS2 are primarily expressed in bronchial transient secretory cells. *EMBO J*. 2020;39(10):e105114. DOI:10.15252/embj.20105114.
12. Clinckemalie L, Spans L, Dubois V, et al. Androgen regulation of the TMPRSS2 gene and the effect of a SNP in an androgen response element. *Mol Endocrinol*. 2013;27:2028-40. DOI:10.1210/me.2013-109.
13. Lieber GB, Fernandez X, Mingo GG, et al. Mineralocorticoid receptor antagonists attenuate pulmonary inflammation and bleomycin-evoked fibrosis in rodent models. *Eur J Pharmacol*. 2013;718(1-3):290-8. DOI:10.1016/j.ejphar.2013.08.019.
14. Zhou H, Xi D, Liu J, et al. Spirolactone provides protection from renal fibrosis by inhibiting the endothelial-mesenchymal transition in isoprenaline-induced heart failure in rats. *Drug Des Devel Ther*. 2016;10:1581-8. DOI:10.2147/DDDT.S100095 ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ. 2021; 93 (9): 1132–1137.
15. Mackenzie IS, Morant SV, Wei L, et al. Spironolactone use and risk of incident cancers: a retrospective, matched cohort study. *Br J Clin Pharmacol*. 2017;83(3):653-63. DOI:10.1111/bcp.13152.
16. Biggar Robert J., Andersen Elisabeth W, Wohlfahrt Jan, Melbye Mads. Spironolactone use and the risk of breast and gynecologic cancers. *Cancer Epidemiol*. 2013 Dec;37(6):870-5. doi: 10.1016/j.canep.2013.10.004. Epub 2013 Nov 1.
17. de Gasparo M, Joss U, Ramjoué HP, Whitebread SE, Haenni H, Schenkel L, Kraehenbuehl C, Biollaz M, Grob J & Schmidlin J 1987 Three new epoxy-spirolactone derivatives: characterization in vivo and in vitro. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 240 650–656.
18. Rubenko OA, Duplyakov DV. Efficiency of therapy with spironolactone in patients with chronic heart failure. *Cardiology: News, Opinions, Training*. 2018;6(2):22-28. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/2309-1908-2018-12003>.
19. Vatutin NT, Kravchenko IN. The effect of aldosterone antagonists on the electrophysiological parameters in recurrence atrial fibrillation. *Medicinskii vestnik Yuga Rossii*. 2016;3:39-45. (In Russ.)
20. Paul A. Heidenreich, Biykem Bozkurt, David Aguilar, Larry A. Allen, Joni J. Byun, Monica M. Colvin, Anita Deswal, Mark H. Drazner, Shannon M. Dunlay, Linda R. Evers, James C. Fang,

Savitri E. Fedson, Gregg C. Fonarow, Salim S. Hayek, Adrian F. Hernandez, Prateeti Khazanie, Michelle M. Kittleson, Christopher S. Lee, Mark S. Link, Carmelo A. Milano, ... See all authors. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. 2022;145:e895–e1032.

21. Bakris George L., M.D., Rajiv Agarwal, M.D., Stefan D. Anker, M.D., Ph.D., Bertram Pitt, M.D., Luis M. Ruilope, M.D., Peter Rossing, M.D., Peter Kolkhof, Ph.D., Christina Nowack, M.D., Patrick Schloemer, Ph.D., Amer Joseph, M.B. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2020; 383:2219-2229 DOI: 10.1056/NEJMoa2025845.

22. Bertram Pitt, M.D., Gerasimos Filippatos, M.D., Rajiv Agarwal et al. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2021; 385:2252-2263 DOI: 10.1056/NEJMoa2110956

Статья поступила в редакцию 10.05.2024; одобрена после рецензирования 21.06.2024; принята к публикации 29.06.2024.

The article was submitted 10.05.2024; approved after reviewing 21.06.2024; accepted for publication 29.06.2024.

#### *Информация об авторах:*

Саидова Шахноза Ариповна -т.ф.н., Тошкент тиббиёт академияси, клиник фармакология кафедраси катта уқитувчиси ShahnozaAripovna@gmail.com <https://orcid.org/0000-0001-6168-714X>

Мусаева Лола Жураевна -т.ф.н., Тошкент тиббиёт академияси, клиник фармакология кафедраси катта уқитувчиси lolahon2010@mail.ru <https://orcid.org/0000-0002-2754-3609>

Пулатова Наргиза Ихсановна -т.ф.д., Тошкент тиббиёт академияси, клиник фармакология кафедраси доценти nargiza.pulatova1984@gmail.com <https://orcid.org/0000-0001-7178-6416>

Пулатова Дурдона Бахадировна -т.ф.н., Тошкент тиббиёт академияси, клиник фармакология кафедраси доценти d.b.pulatova@gmail.com <https://orcid.org/0000-0003-3438-4332>

Абдусаматова Дилором Зиявуддиновна -т.ф.н., Тошкент тиббиёт академияси, клиник фармакология кафедраси катта уқитувчиси d.z.abdusamatova@gmail.com <https://orcid.org/0000-0001-9231-3992>

Авазова Гулчехра Нуриллаевна- Тошкент тиббиёт академияси, клиник фармакология кафедраси ассистенти g.nurillaevna@mail.ru <https://orcid.org/0000-0001-7178-6416>

*Источники финансирования:* Работа не имела специального финансирования.

*Конфликт интересов:* Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

*Вклад авторов:*

Саидова Ш.А. — идеологическая концепция работы, написание текста; редактирование статьи;

Мусаева Л.Ж. — сбор и анализ источников литературы, редактирование статьи;

Пулатова Н.И.- написание текста; редактирование статьи;

Пулатова Д. - сбор и анализ источников литературы, написание текста.

Абдусаматова Д.З.- написание текста; редактирование статьи;

Авзова Г.Н— сбор и анализ источников литературы, написание текста.

*Sources of funding:* The work did not receive any specific funding.

*Conflict of interest:* The authors declare no explicit or potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

*Contribution of the authors:*

Saidova Sh.A. — ideological concept of the work, writing the text; editing the article;

Musayeva L.J. — collection and analysis of literature sources, editing the article;

Pulatova N.I.- writing the text; editing the article;

Pulatova D.B.- collection and analysis of literature sources, writing the text.

Abdusamatova D.Z.- writing the text; editing the article;

Avazova G.N.- collection and analysis of literature sources, writing the text.