

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН КАРДИОЛОГИЯ  
ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ ХУЗУРИДАГИ  
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ  
DSc.04/30.12.2019.Tib.64.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН КАРДИОЛОГИЯ ИЛМИЙ-  
АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

**КУЧКАРОВ ХУСНИДДИН ШАХОБИТДИНОВИЧ**

**КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ  
АКСАРИТМИНА ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ПРИМЕНЕНИИ У БОЛЬНЫХ С  
РАЗЛИЧНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ РИТМА СЕРДЦА**

**14.00.06 – Кардиология**

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)  
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

**ТОШКЕНТ – 2023**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси**

**Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)**

**Content of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)**

**Қўчкаров Хусниддин Шахобитдинович**

Юрак ритмининг турли бузилишлари мавжуд беморларда аксаритминни узоқ муддат қўлланилишининг клиник самарадорлиги ва хавфсизлиги ..... 3

**Кучкаров Хусниддин Шахобитдинович**

Клиническая эффективность и безопасность аксаритмина при длительном применении у больных с различными нарушениями ритма сердца..... 21

**Kuchkarov Husniddin Shakhobitdinovich**

Clinical efficacy and safety of aksaritmin in long-term use in patients with various cardiac arrhythmias..... 40

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

Список опубликованных работ

List of published work ..... 44

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН КАРДИОЛОГИЯ  
ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ ҲУЗУРИДАГИ  
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ  
DSc.04/30.12.2019.Tib.64.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН КАРДИОЛОГИЯ ИЛМИЙ-  
АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

**ҚЎЧҚАРОВ ҲУСНИДДИН ШАХОБИТДИНОВИЧ**

**ЮРАК РИТМИНИНГ ТУРЛИ БУЗИЛИШЛАРИ МАВЖУД  
БЕМОРЛАРДА АКСАРИТМИННИ УЗОҚ МУДДАТ  
ҚЎЛЛАНИЛИШИНИНГ КЛИНИК САМАРАДОРЛИГИ ВА  
ХАВФСИЗЛИГИ**

**14.00.06 – Кардиология**

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)  
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

**ТОШКЕНТ – 2023**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2021.2.PHD/TIB1825 рақам рўйхатга олинган.**

Диссертация Республика ихтисолаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт марказид абажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий Кенгаш веб-саҳифасида [www.cardiocenter.uz](http://www.cardiocenter.uz) ва «ZiyoNet» Ахборот таълим портали ([www.ziyounet.uz](http://www.ziyounet.uz)) манзилларига жойлаштирилган.

**Илмий раҳбари:** **Зокиров Нодир Узуевич**  
тиббиёт фанлари доктори

**Расмий оппонентлар:** **Гадоев Абдугаффор Гадоевич**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Қурбонов Нурали Абдурахмонович**  
тиббиёт фанлари доктори

**Етакчи ташкилот:** **Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт маркази**

Диссертация ҳимояси Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий амалий тиббиёт маркази ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.64.01 рақамли Илмий Кенгашнинг 2023 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ соат \_\_\_\_\_ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100052, Тошкент ш., Осиё кўчаси 4, Тел.: (+99871) 234-16-67; e-mail: [cardiocenter@mail.ru](mailto:cardiocenter@mail.ru)).

Диссертация билан Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт маркази Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (\_\_\_ рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 100052, Тошкент ш., Осиё кўчаси 4, Тел.: (+99871) 234-16-67.

Диссертация автореферати 2023 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ да тарқатилди.  
(2023 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ даги \_\_\_\_\_ рақамли реестр баённомаси).

**Р.Д.Қурбанов**

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор, академик

**Г.У.Муллабаева**

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлар доктори

**А.Б.Шек**

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш қошидаги илмий семинар раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор

## КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Бўлмачалар фибрилляцияси (БФ) энг кенг тарқалган аритмиялардан бири бўлиб, юрак ритми бузилишлари (ЮРБ) бўйича касалхонага ётқизилганларнинг 1/3 қисмини ташкил қилади. Европа кардиологлар жамияти маълумотига кўра, «...умумий аҳоли орасида БФнинг тарқалиши 1-2% ни ташкил қилади ва бу кўрсаткич кейинги 50 йил ичида икки барабар кўпайиши кутилмоқда...»<sup>1</sup>. БФ тромбоэмболик асоратларни (ТЭО), юрак етишмовчилиги ва ўлим ривожланиши хавфини оширади. Яна бир муҳим ритм бузилиши қоринчалар аритмиялари бўлиб, тез-тез қоринчалар эстрасистолияси (ҚЭ) юрак-қон томир хавфи ва ўлимнинг ошишига олиб келади. Касаллик ривожланишининг дастлабки босқичларида касалликни самарали даволашнинг анъанавий усулларида ташқари юқори самарали ва нисбатан хавфсиз бўлган ўсимлик моддаларидан тайёрланган воситаларни қўллаш долзарб вазифа бўлиб ҳисобланади.

Жаҳонда юрак аритмиялари мавжуд беморларни самарали ва хавфсиз даволаш бўйича бир қатор илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. БФ ва ҚА даволашни оптималлаштириш, ногиронлик ва ўлим кўрсаткичларини камайтириш муҳим аҳамиятга эга. Шу муносабат билан БФнинг қайталанувчи шаклларида аксаритминнинг профилактик антиаритмик самарадорлигини аниқлаш; ҚАда аксаритминнинг профилактик антиаритмик самарадорлигини баҳолаш; аксаритминни узок муддат қўлланганда етарли бўлмаган антиаритмик самарадорлигини даракчиларини аниқлаш; миокардда органик ўзгаришлар бўлмаган ёки минимал ифодаланган беморларда аксаритминдан 12 ой муддатда фойдаланишнинг бардошлилиги ва хавфсизлигини баҳолаш давом этаётган илмий тадқиқотларнинг асосий йўналишлари ҳисобланади. Турли юрак аритмияларини даволашда замонавий фармакологик ёндашувни оптималлаштириш ушбу соҳа мутахассислари учун долзарб вазифалардан биридир.

Мамлакатимизда тиббиёт соҳасини ривожлантириш, тиббий хизмат тизимни жаҳон талабларига мослаштириш, жумладан юрак-қон томир касалликларини эрта ташхислаш орқали унинг асоратларини камайтиришга қаратилган кенг қамровли чора-тадбирлар амалга оширилмоқда. Бу борада соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича «...мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, тиббий стандартлаштириш тизимини шакллантириш, ташхис қўйиш ва даволашнинг юқори технологик усуллари жорий қилиш, патронаж хизмати ва диспансеризациянинг самарали моделларини яратиш орқали, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва касалликларни профилактика қилиш...»<sup>2</sup> каби вазифалари белгиланган. Ушбу

<sup>1</sup> Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart*. 2001;86:516–521.

<sup>2</sup> Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги 5590-сонли «Соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги Фармони

вазифаларни амалга оширишда ЮРБни эрта аниқлаш, ташхислаш ва даволашнинг янги, юқори самарадор ва хавфсиз усуллари клиник амалиётга тадбиқ этиш юзасидан тадқиқотларни амалга ошириш мақсадга мувофиқдир.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2020 йил 12 ноябрдаги ПҚ–4891-сон «Тиббий профилактика ишлари самарадорлигини янада ошириш орқали жамоат саломатлигини таъминлашга оид қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида», 2021 йил 25 майдаги ПҚ-5124-сон «Соғлиқни сақлаш соҳасини комплекс ривожлантиришга доир қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида», 2021 йил 28 июлдаги ПҚ–5199-сон «Соғлиқни сақлаш соҳасида ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатиш тизимини янада такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида», 2022 йил 26 январдаги ПҚ–103-сон «Юрак-қон томир касалликларининг олдини олиш ва даволаш сифатини ошириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги Қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

**Тадқиқотнинг республика фани ва технологиялари ривожланишининг устивор йўналишларига мувофиқлиги.** Диссертация иши Ўзбекистон Республикасининг VI. “Тиббиёт ва фармацевтика” – фан ва технологиялари ривожланиши устивор йўналишлари доирасида бажарилган.

**Муаммонинг ўрганганлик даражаси.** Турли мамлакатларда ўтказилган кўплаб тадқиқотлар ва адабиёт маълумотларидан маълумки, аксарият илмий ишлар синтетик антиаритмик препаратларни (ААП) ўрганишга бағишланган. Шу муносабат билан, бизнинг фикримизча, ўсимликлик келиб чиқишига эга ААПни, уларнинг самарадорлиги ва хавфсизлигини ўрганиш жуда истиқболли. Кўпгина табиий бирикмалар (шу жумладан аллапинин ва аксаритмин) антиаритмик таъсирга қўшимча равишда, шунингдек плейотроп таъсирга ҳам эга: антиоксидант, антиангинал, яллиғланишга қарши ва қон томирларига ижобий таъсир кўрсатади [G. Tse. et al. 2016]. Шартли равишда ААП ИС синфига мансуб ва маҳаллий олимлар томонидан клиник амалиётга киритилган аллапинин турли хил ЮРБларини даволашда, шу жумладан узок муддатли қўллашда юқори антиаритмик самарадорлик (ААС) ва хавфсизликни кўрсатди [Соколов С.Ф. 2011]. Бироқ, баъзи ҳолларда, аллапининни қабул қилиш жараёнида, асосан марказий асаб тизими томонидан (бош айланиши, бошдаги оғирлик, диплопия) ноҳўя таъсирлар қайд этилади, бу уни қўллаш доирасини чеклайди ва препаратни 6-11.4% гача ҳолатларда қабул қилишни тўхтатишни талаб қилади [Мрочек А.Г. и соав. 2010]. Шу муносабат билан Ўзбекистон Республикаси Фанлар Академияси, Юнусов номидаги Ўсимликлар моддалари кимёси институти ходимлари томонидан ишлаб чиқилган янги ААП - аксаритмин илмий ва амалий қизиқиш уйғотмоқда, бу кимёвий тузилиши бўйича лаппаконитинга (аллапинин) яқин бўлган ва тўққизта алколоиддан иборат дори воситасидир. Аксаритмин *Aconitum septentrionale* ўсимлигининг илдизлари ва илдизпояларидан олинади. Уни ишлаб чиқариш технологияси анча содда ва хом ашёни тайёрлаш таннархи аллапининникидан 2 барабар паст [Джахангиров Ф.Н. ва ҳаммуал. 2009].

Мамлакатимизнинг амалий соғлиқни сақлаш соҳасида миокардда органик ўзгариш бўлмаган ёки минимал даражада намоён бўлган ва турли хил ЮРБ бўлган беморларда аксаритминни узоқ муддат фойдаланишдаги клиник самарадорлиги ва хавфсизлигини ўрганган тадқиқотлар мавжуд эмас. Юқорида айтилганларнинг барчаси шуни кўрсатадики, аксаритминнинг самарадорлиги ва хавфсизлигини ўрганиш амалий кардиологиянинг долзарб вазифаси бўлиб, турли аритмияларини даволашни яхшилайти ва шу билан турли хил асоратлар, шу жумладан ногиронликка олиб келадиган хавфларни камайтиради.

**Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган илмий-текшириш муассасаси илмий-тадқиқот режалари билан боғлиқлиги.** Диссертация тадқиқотлари Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт марказининг ПЗ-2020070611 "Ҳаёт учун хавфли юрак аритмияларида тўсатдан ўлим ва тромбоемболик асоратлар ривожланиш хавф омилларини молекуляр, электрофизиологик ва фармакологик усуллар ёрдамида аниқлаш учун табақалаштирилган электрон платформани ишлаб чиқиш" амалий гранти доирасида олиб борилган илмий-тадқиқот ишларига мувофиқ бажарилган (2020-2022 йиллар).

**Тадқиқотнинг мақсади** турли хил юрак ритми бузилишларига эга бўлган ва миокардда органик ўзгариши бўлмаган ёки минимал даражада намоён бўлган беморларда янги махаллий, ўсимлик асосга эга ААП ІС синфига мансуб (шартли равишда) аксаритминнинг узоқ муддатли фойдаланишдаги (12 ой) клиник самарадорлиги ва хавфсизлигини аниқлашдан иборат.

**Тадқиқотнинг вазифалари:**

бўлмачалар фибрилляциясининг қайталанувчи шаклларида аксаритминнинг профилактик антиаритмик самарадорлигини аниқлаш;

қоринча аритмияларида аксаритминнинг профилактик антиаритмик самарадорлигини баҳолаш;

аксаритминни узоқ муддат қўллаганда етарли бўлмаган антиаритмик самарадорлигини даракчиларини аниқлаш;

миокардда органик ўзгаришлар бўлмаган ёки минимал ифодаланган беморларда аксаритминдан 12 ой муддатда фойдаланишнинг бардошлилиги ва хавфсизлигини баҳолаш аксаритминдан 12 ой муддатда фойдаланишнинг бардошлилиги ва хавфсизлигини баҳолаш.

**Тадқиқотнинг объекти.** Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт маркази назоратида бўлган, миокардда органик ўзгаришлар бўлмаган ёки минимал ифодаланган ҳамда БФ ва ҚА мавжуд бўлган 140 бемор олинган.

**Тадқиқотнинг предмети.** Физикал текширув, ЭКГ, ЭКГни Холтер мониторинг, ЭхоКГ, асосий биокимёвий тадқиқотлар натижалари олинган.

**Тадқиқотнинг усуллари:** тадқиқотда клиник, инструментал (ЭКГ, ЭхоКГ, ЭКГни Холтер мониторинг) ва лаборатория-биокимёвий тадқиқот усуллари ва статистик таҳлил усулларидан фойдаланилган.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** куйидагилардан иборат:

илк бор миокардда органик ўзгаришлар бўлмаган ёки минимал ифодаланган ва бўлмачалар фибрилляциясининг қайталанувчи шакллари мавжуд беморларда янги маҳаллий препарат аксаритминнинг 12 ойлик кузатув якунида 73,3% профилактик ААСга эга эканлиги ва бу кўрсаткич бўйича «эталон» препарати пропафенондан (66,7% ААС) қолишмаслиги аниқланган;

илк бор БФ баргараф этилган ва синусли тахикардияга мойил беморларда хуружларни олдини олиш мақсадида аксаритмин препаратига бета-блокаторлар гуруҳи дори воситаларининг қўшилиши юрак қисқаришлар сонини ортиб боришининг олдини олиши ҳамда аксаритминнинг ААСни ошириши аниқланган;

илк бор миокардда органик ўзгаришлар бўлмаган ёки минимал ифодаланган ва қоринчалар аритмиялари мавжуд беморларда янги маҳаллий препарат аксаритминнинг (88% ААС) электрофизиологик жихатдан ўхшаш препарат этацизиндан (90% ААС) қолишмаслиги ҳамда 1 йиллик кузатувда аксаритминнинг ААС етарлича сақланиши аниқланган;

илк бор миокардда органик ўзгаришлар бўлмаган ёки минимал ифодаланган ҳамда турли юрак ритми бузилишлари мавжуд беморларда янги маҳаллий препарат аксаритминнинг 1 йиллик кузатувда хавфсизлиги ва препаратнинг 1 ойлик ва 12 ойлик муддатда беморлар томонидан яхши кўтарилиши (84% ва 82,3% мос равишда) аниқланган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

қайталанувчи БФ бўлган беморларда аксаритмин 12 ойлик кузатув натижаларига кўра профилактик ААС бўйича «эталон» препарати пропафенондан қолишмаслиги ва иқтисодий самарадорлик жихатидан 23%га устунлиги аниқланган;

қоринчалар аритмиялари бўлган беморларда аксаритмин этацизин препарати билан ўхшаш ААСга эгаллиги ва иқтисодий самарадорлик жихатидан 179%га устунлиги аниқланган;

БФда аксаритминнинг етарли бўлмаган профилактик ААСга бемор ёшининг катталиги ва ва чап бўлмача ҳажмини ошиши каби омиллар таъсир кўрсатиши аниқланган;

аксаритмин узоқ муддат қўлланилганда препарат хавфсиз эканлигини ҳамда ножўя таъсирлари жуда камдан-кам ҳолларда кузатилиши аниқланган.

**Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги** ишда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган тадқиқотларнинг услубий жихатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарлилиги, қўлланилган усулларнинг замонавийлиги, уларга зарурий клиник, биокимёвий, лаборатор-инструментал ҳамда статистик усуллар ёрдамида ишлов берилганлиги, миокардда органик ўзгаришлар бўлмаган ёки минимал ифодаланган беморларда юрак ритми бузилишларини даволашда ҳорижий ҳамда маҳаллий тадқиқотлар билан таққослангани, хулоса ва олинган натижаларни ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқлаганлиги билан асосланади.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.** Диссертация тадқиқотлари натижаларининг илмий аҳамияти турли хил ЮРБ бўлган

беморларда аксаритминнинг клиник самарадорлиги ва хавфсизлигини узоқ вақт давомида ўрганиш натижаларига асосланиб, препаратнинг БФ ва ҚА мавжуд беморларда самарадорлиги ва хавфсизлиги даражасини аниқланш ҳамда препаратнинг самарали профилактик суткалик дозасини аниқлаш билан изоҳланади.

Тадқиқотнинг натижаларининг амалий аҳамияти ўсимлик моддаларидан тайёрланган ІС синфига (шартли равишда) мансуб маҳаллий ААП аксаритминдан фойдаланиш турли хил ЮРБ мавжуд беморларини самарали даволаш ногиронликнинг пасайиши, касалхонага ётқизилишлар сони ва тиббий харажатларни камайтириши билан изоҳланади.

**Тадқиқот натижаларини жорий қилиниши.** Миокардда органик ўзгариш бўлмаган ёки минимал даражада намоён бўлган ва турли хил ЮРБ бўлган беморларда аксаритминдан узоқ муддат фойдаланишнинг клиник самарадорлиги ва хавфсизлигини ўрганиш учун олинган натижалар асосида:

Миокардда органик ўзгариш бўлмаган ёки минимал даражада намоён бўлган ва турли хил ЮРБ бўлган беморларда ўсимлик моддаларидан тайёрланган ІС синфига (шартли равишда) мансуб маҳаллий ААП аксаритминдан узоқ муддат фойдаланишнинг клиник самарадорлиги ва хавфсизлигини баҳолаш бўйича олинган илмий натижалар асосида ишлаб чиқилган "Аксаритминнинг узоқ муддат фойдаланилганда антиаритмик самарадорлиги ва хавфсизлиги" мавзусидаги услубий тавсиянома тасдиқланди ва амалга оширилди (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2022 йил 12 сентябрдаги 8п-Р/977-сон хулосаси). Ушбу кўрсатмаларда ишлаб чиқилган маълумотларнинг бажарилиши аксаритминнинг оптимал самарали ва хавфсиз дозаларини аниқлашга имкон берди ва шу билан турли юрак аритмияларининг асоратларини даволаш ва олдини олишни яхшилашни имконини берган;

Миокардда органик ўзгариш бўлмаган ёки минимал даражада намоён бўлган ва турли хил ЮРБ бўлган беморларда ўсимлик моддаларидан тайёрланган ІС синфига (шартли равишда) мансуб маҳаллий ААП аксаритминдан узоқ муддат фойдаланишнинг клиник самарадорлиги ва хавфсизлигини баҳолаш бўйича олинган илмий натижалар клиник амалиётга, шу жумладан, Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт марказининг Қарши ва Фарғона филиаллари бўлимлари амалиётига тадбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2022 йил 24 октябрдаги 8п-З/572-сон маълумотномаси). Амалиётга тадбиқ натижалари миокардда органик ўзгариш бўлмаган ёки минимал даражада намоён бўлган беморларда БФ олдини олиш ва ҚА антиаритмик даволашнинг оптималлаштириш, ҳаёт сифатини яхшилаш ва ногиронлик даражасини пасайтириш, шунингдек такрорий касалхонага ётқизишни камайтириш имконини берган.

**Тадқиқот натижалари апробацияси.** Мазкур тадқиқот натижалари 4 та, жумладан 2 та халқаро ва 2 та республика миқёсидаги илмий-амалий конференцияларда муҳокамадан ўтказилган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги.** Диссертация мавзуси бўйича 18 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация

комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 7 та мақола, жумладан 6 таси Республика ва 1 таси халқаро илмий журналларда чоп этилган.

**Диссертация тузилмаси ва ҳажми.** Диссертация таркиби кириш, 4 та асосий боб, хулоса ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 101 бетни ташкил этади.

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

**Кириш қисмида** тадқиқотнинг долзарблиги ва зарурати асослаб берилган, унинг объектлари ва предметлари, диссертация ишининг республика фани ва технологиялари устивор йўналишларига мувофиқлиги, илмий иш илмий янгилиги ва амалий натижалари, илмий ва амалий аҳамияти, тадқиқот натижаларини амалиётга тадбиқ қилиниши, нашр қилинган мақолалар ва диссертация тузилмаси баён қилинган.

Диссертациянинг **“Адабиётлар шарҳи”** деб номланган биринчи бобида юрак аритмияларининг (БФ ва ҚА) юрак-қон томир касалликлари таркибидаги ўрни ва уларнинг асоратлари ривожланиши тўғрисидаги маълумотлар, ЮРБ ни даволаш бўйича замонавий халқаро тавсиялар, шу жумладан клиник аритмология ривожланиш йўлини белгилаб берган йирик халқаро тадқиқотлар, ЮРБни даволашда ўсимлик моддаларидан тайёрланган препаратлар ўрни ва улар самарадорлигининг тадқиқотларда, шу жумладан рандомизацияланган клиник тадқиқотларда исботланганлик даражаси, тадқиқ этилаётган маҳаллий препарат ва унинг истиқболлари ҳақида шарҳ берилган.

Диссертациянинг **“Тадқиқот материаллари ва усуллари”** деб номланган иккинчи бобида тадқиқот методологияси келтирилган. Тадқиқот (проспектив тадқиқот) БФ (n=60) (1-жадвал) ва ҚА (n=80) (2-жадвал) мавжуд ва миокардда органик ўзгариш бўлмаган ёки минимал даражада намоён бўлган ҳамда тадқиқотда иштирок этишга розилик берган 140 беморни ўз ичига олган. Этацизинни қиёсий препарат сифатида танланиши бу препаратнинг аксаритмин каби ААП ІС синфига тегишли эканлиги ва электрофизиологик хусусиятлари бўйича аксаритминга ўхшашлиги, шу жумладан синус ва АВ тугунларига, шунингдек, бўлмача ва қоринчаларнинг миокардига таъсири билан боғлиқ. БФ билан оғриган беморлар 2 гуруҳга бўлинган: 1-гуруҳдаги беморлар (n=30) стандарт терапиядан ташқари аксаритминни 75-112,5 мг/с дозада, 2-гуруҳдаги беморлар пропафенонни 450-600 мг/с дозада (n=30) қабул қилишган. ҚА билан оғриган беморлар 2 гуруҳга бўлинган: 1-гуруҳ (n=50) аксаритминни 75-112,5 мг/с дозада, 2-гуруҳ этацизинни (n=30) 150-225 мг/с дозада қабул қилган.

### 1-жадвал.

**БФнинг такрорланишини олдини олиш бўйича тадқиқотга киритилган беморларнинг клиник хусусиятлари**

Кўрсаткич	Маълумотлар	
	1-гуруҳ (Аксаритмин)	2-гуруҳ (Пропafenон)
<i>Беморлар сони, n</i>	30	30

<i>Ёш, йил</i>	<b>57,±7,9</b>	<b>58,7±8,5</b>
<i>Эркалар, n (%)</i>	<b>17 (56,7%)</b>	<b>19 (63,3%)</b>
<i>Пароксизмал БФ, n (%)</i>	<b>26 (86,7%)</b>	<b>25 (83,3%)</b>
<i>БФ анамнези, ой</i>	<b>16.3±3.4</b>	<b>15.2±3.8</b>
<i>ТМИ, кг/м2</i>	<b>28,6±5,3</b>	<b>27,8±4,2</b>
<i>CHA2DS2-VASc шкаласи, балл</i>	<b>1.8 (0.7)</b>	<b>1.9 (0.7)</b>
<i>ЧБ, мм</i>	<b>36,5±4,8</b>	<b>35,8±4,5</b>
<i>ОФ, %</i>	<b>62,8±3,5</b>	<b>63,1±4,1</b>
<i>МР</i>		
<i>Енгил</i>	<b>14 (46,7%)</b>	<b>13 (43,3%)</b>
<i>Ўрта</i>	<b>0</b>	<b>0</b>
<i>Огир</i>	<b>0</b>	<b>0</b>
<i>Дори воситалари</i>		
<i>Антикоагулянтлар (ВКА, ЯОАК) (%)</i>	<b>25 (83,3)%</b>	<b>24 (80%)</b>
<i>ААФ-инг/АРБ (%)</i>	<b>24 (80%)</b>	<b>25 (83,3)%</b>
<i>Бета-блокаторлар (%)</i>	<b>19 (63,3%)</b>	<b>12 (40%)</b>
<i>СККБ (%)</i>	<b>2 (6,7%)</b>	<b>3 (10%)</b>

БФ – бўлмачалар фибрилляцияси; ТМИ – тана масса индекси; ЧБ – чап бўлмача; ОФ – отиш фракцияси; ВКА – витамин К антогонисти; ЯОАК – янги орал антикоагулянтлар; ААФ-инг – Ангиотензин айлантирувчи фермент ингибитори; АРБ – ангиотензин II рецептори блокатори; СККБ – секин кальций каналлари блокатори.

Тадқиқотга киритиш мезонлари:

- БФнинг қайталанувчи шакллари мавжуд беморлар (Levy бўйича тез-тез)
- Симптомли қоринчалар аритмиялари мавжуд беморлар

Тадқиқотдан истисно қилиш мезонлари:

- 18 дан кичик ва 70 дан катта ёш
- Ўтқир миокард инфаркти ва инфарктдан кейинги кардиосклероз
- Ностабил стенокардия
- Зўриқиш стенокардияси II-IV ФС

- Юрак етишмовчилиги NYHA бўйича II-IV ФС
- Синус тугуни яққол дисфункцияси
- АВ-қамали II-III даража
- Чап қоринча деворларининг 14 мм дан ортиқ гипертрофияси
- Охирги 5 кун ичида ААПни қабул қилиш (амиодарон учун охирги 3-4 хафта)
- Хомиладорлик ва лактация даври
- Қалқонсимон без касалликлари ва гормонал статусни тўғирлашни талаб этадиган бошқа ҳолатлар.

Препаратлар самарадорлиги мезонлари:

- БФ учун: қайталанишларни >70% га олдини олиш бу – нисбий ижобий ААС, 100% олдини олиш бу – мутлоқ ижобий ААС.

- ҚА учун: экстрасистолиялар суткалик умумий миқдорини >50% га камайиши бу – нисбий ААС, >70% га камайиши бу - яққол ААС, 100% камайиши бу - мутлоқ ААС. Жуфт экстрасистолия сонининг >90% га, гурухли экстрасистолия ва қоринчалар тахикардияси сонини 100% камайиши препарат самарадорлиги белгиси бўлиб ҳисобланди.

Препаратларга бардошлилик ССВ Фарм. кўмитаси томонидан аксаритминни клиник ўрганиш протоклида тавсия этилган 5-балли шкала бўйича баҳоланди:

- жуда яхши (ножўя таъсир кузатилмайди) – 5 балл;
- яхши (сезиларсиз, қисқа ножўя таъсирлар кузатилади, лекин улар беморга жиддий муаммо яратмайди ва препарат қабул қилинишини тўхтатишга олиб келмайди) – 4 балл;
- қониқарли (бемор ҳолатига таъсир қиладиган, лекин препарат қабул қилинишини тўхтатишга олиб келмайдиган ножўя таъсирлар кузатилади) – 3 балл;
- қониқарсиз (бемор ҳолатига таъсир қиладиган ва препарат қабул қилинишини тўхтатишга олиб келмайдиган ножўя таъсирлар кузатилади) – 2 балл;
- ўта қониқарсиз (препарат қабул қилинишини тўхтатишни ва қўшимча чоралар кўришни талаб қиладиган ножўя таъсирлар) – 1 балл.

## 2-жадвал.

### ҚА даволаш бўйича тадқиқотга киритилган беморларнинг клиник хусусиятлари

Кўрсаткич	Маълумотлар	
	1-гурух (Аксаритмин)	2-гурух (Этацизин)
<i>Беморлар сони, n</i>	50	30
<i>Ёш, йил</i>	54,7±13,8	52,6±15,1

<i>Эркактар, n</i>	<b>22 (44%)</b>	<b>11 (36,7%)</b>
<i>Аёллар, n</i>	<b>28 (56%)</b>	<b>19 (63,3%)</b>
<i>Аритмия анамнези, ой</i>	<b>22,3±12,2</b>	<b>16,2±13,7</b>
<i>ТМИ, кг/м<sup>2</sup></i>	<b>27,8±4,0</b>	<b>27,6±5,6</b>
<i>ЧБ, мм</i>	<b>35,1±4,8</b>	<b>33,9±5,9</b>
<i>ЯДЎ, мм</i>	<b>51,9±5,3</b>	<b>51,3±4,6</b>
<i>ОФ, %</i>	<b>63,6±4,4</b>	<b>64,9±4,0</b>
<i>ЧҚД, %</i>	<b>20</b>	<b>26,7</b>
<i>ҚЭ сон/сут</i>	<b>5475±1780/сут</b>	<b>5844±1911/сут</b>
<i>Лаун бўйича ҚА синфи</i>		
<i>II синф, n (%)</i>	<b>41 (82%)</b>	<b>24 (80%)</b>
<i>III синф, n (%)</i>	<b>7 (14%)</b>	<b>5 (16,7%)</b>
<i>IV а,б синф, n (%)</i>	<b>2 (4%)</b>	<b>1 (3,3%)</b>

ТМИ – тана масса индекси; ЧБ – чап бўлмача; ЯДЎ – якуний диастолик ўлчам; ОФ – отиш фракцияси; ЧҚД – чап қоринча диастолик дисфункцияси; ҚЭ – қоринчалар экстрасистолияси; ҚА – қоринча аритмиялари.

Барча беморлар клиник текширув, ЭКГ, ЭхоКГ доплерография билан, ЭКГни суткалик мониторинги, ўз ичига мочевино, креатинин, АЛТ, АСТ, умумий билирубинни олган биохимёвий тахлилдан ўтказилди.

AVTECH компютери ва “Microsoft Office Excel 2010” стандарт маълумотларни тахлил қилиш пакети ҳамда “Statistica 10.0” дастуридан фойдаланиб, тадқиқот давомида олинган маълумотларни қайта ишлаш ва статистик тахлил қилиш амалга оширилди.

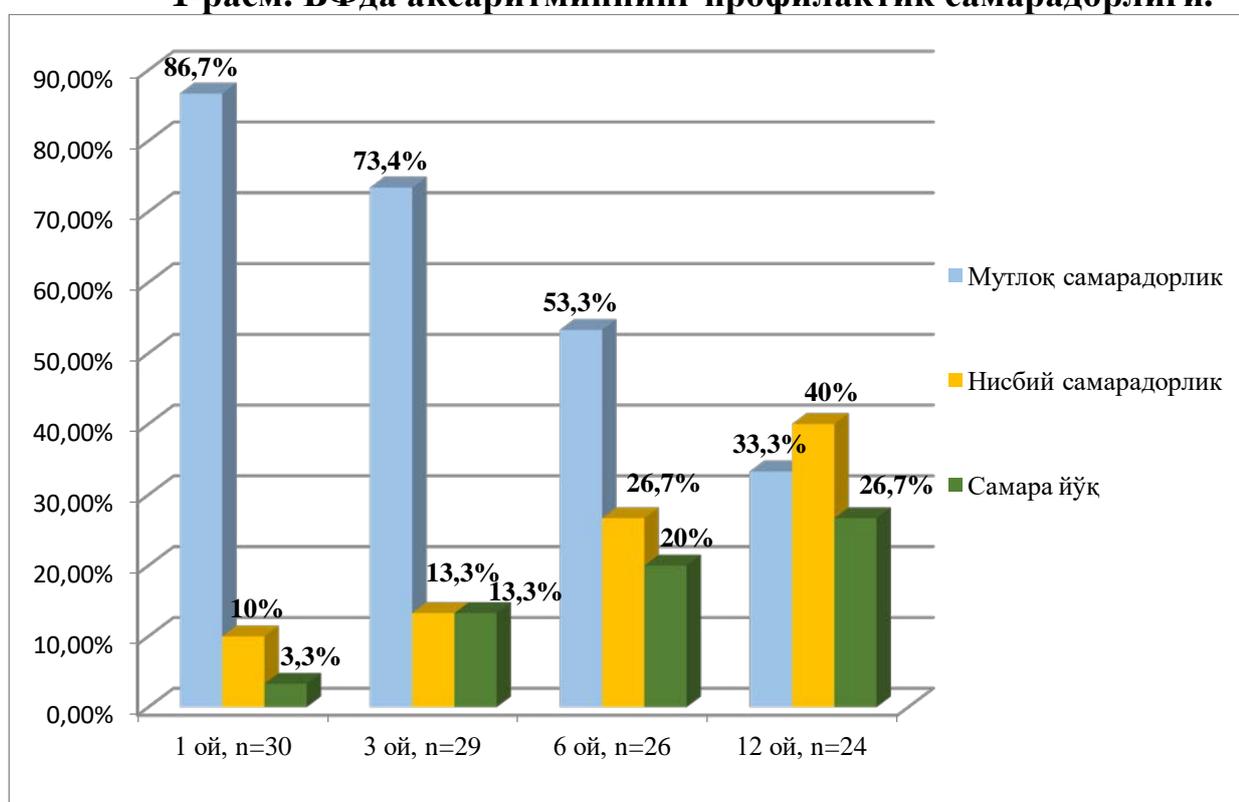
Маълумотлар нормал тақсимот қонунига мувофиқлиги баҳоланди. Статистик тахлил қилиш жараёнида ўртача арифметик  $X$  ва стандарт оғиш  $SD$  аниқланди. Натижалар  $X \pm SD$  сифатида кўрсатилди. Стьюдент мезони,  $\chi^2$  мезони,  $p$  ва бошқалар параметрик ва параметрик бўлмаган статистик усуллар ёрдамида ҳисоблаб чиқилган. Фарқларнинг статистик аҳамияти сифатида  $p < 0,05$  қабул қилинди.

Диссертациянинг "**ТАДҚИҚОТЛАР НАТИЖАЛАРИ**" деб номланган учинчи бобида тадқиқот протоколига мувофиқ БФ ( $n=60$ ) ва ҚА ( $n=80$ ) мавжуд

ва миокардда органик ўзгариш бўлмаган ёки минимал даражада намоён бўлган ҳамда тадқиқотда иштирок этишга розилик берган 140 нафар бемор якунлади.

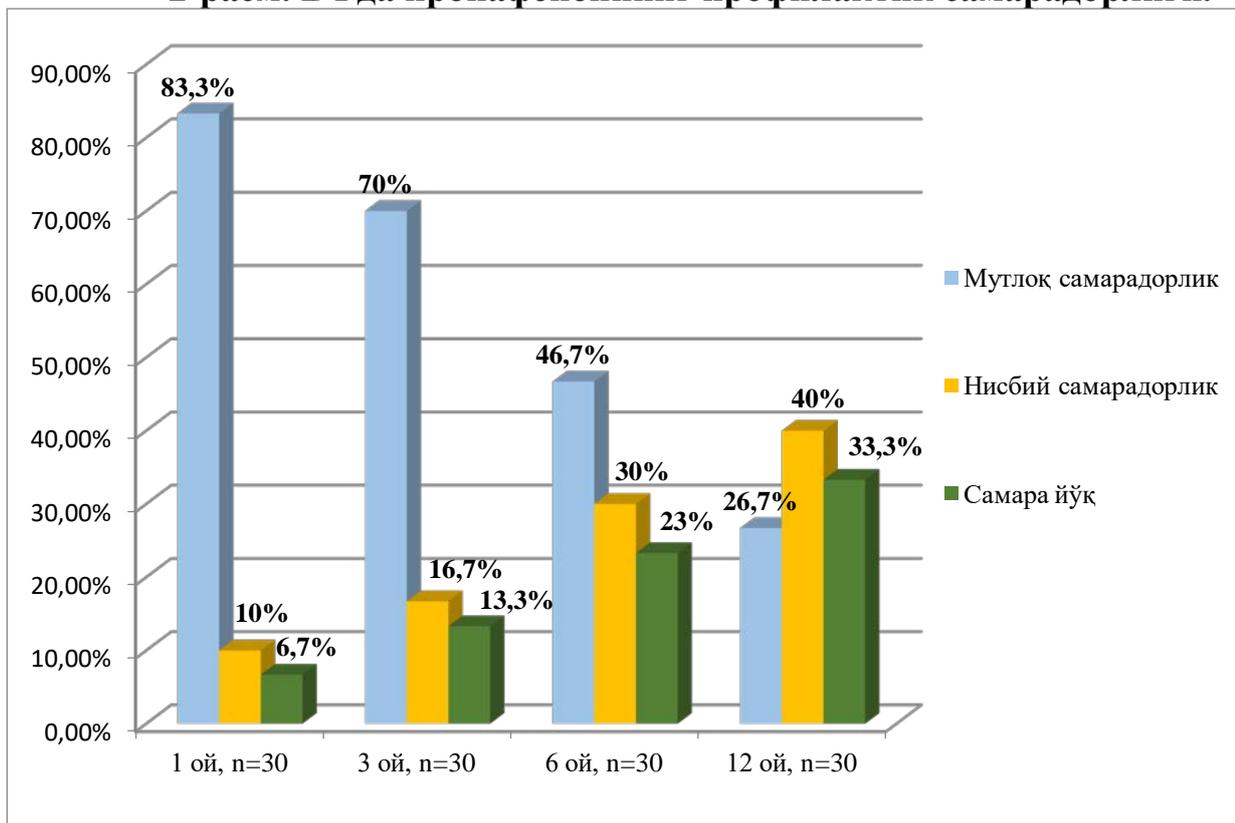
**Бўлмачалар фибрилляциясида аксаритмин ва пропафеноннинг қийсий профилактик самарадорлигини баҳолаш.** 1-гурухда аксаритминнинг ижобий профилактик самарадорлиги 1, 3, 6 ва 12 ойлик кузатувдаги беморларда 29 (96,7%), 26 (86,7%), 24 (80%), 22 (73,3%) ни ташкил қилди. Улардан 26 (86,7%), 22 (73,9%), 16 (53,3%), 10 (33,3%) беморда препаратнинг мутлақ профилактик самарадорлигини аниқланди. Кетма-кет босқичларда тўлиқ (100%) қайталанишга қарши таъсирга эга бўлган беморларнинг улуши 2,6 бараварга камайди (86,7% дан 33,3% гача), ижобий қайталанишга қарши таъсирга эга бўлган беморларнинг улуши эса 4 бараварга (10% дан 40% гача) ошди. (1-расм).

**1-расм. БФда аксаритминнинг профилактик самарадорлиги.**



2-гурухда пропафеноннинг ижобий профилактик самарадорлиги 1, 3, 6 ва 12 ойлик кузатувда 28 (93,3%) ( $\chi^2=0,359$ ;  $P=0,5491$ ), 26 (86,7%) ( $\chi^2=0,000$ ;  $P=1,000$ ), 23 (76,7%) ( $\chi^2=0,095$ ;  $P=0,7583$ ), 20 (66,7%) ( $\chi^2=0,306$ ;  $P=0,5802$ ) беморларда кузатилди. Улардан 25 (83,3%), 21 (70%), 14 (46,7%), 8 (26,7%) беморларда препаратнинг мутлақ профилактик самарадорлигини аниқланди. 1-гурухда бўлгани каби 2-гурухда босқичлар ўтиб бориши билан тўлиқ (100%) қайталанишга қарши таъсирга эга бўлган беморларнинг улуши 3,1 бараварга (83,3% дан 26,7% гача) камайди, шу билан бирга ижобий қайталанишга қарши таъсирга эга бўлган беморларнинг сони 4 марта (10% дан 40% гача) ошди (2-расм).

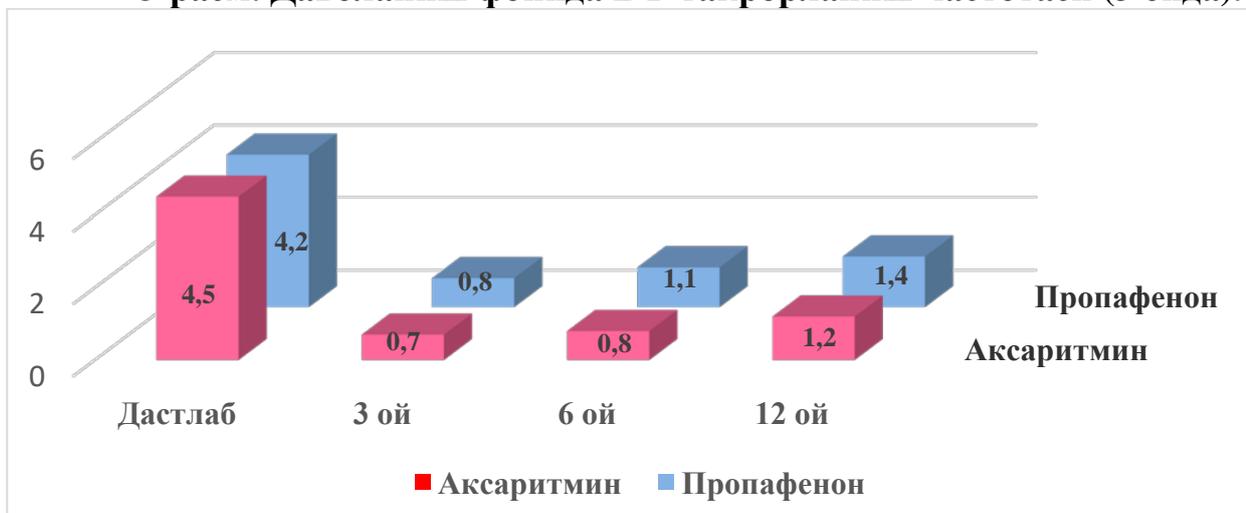
**2-расм. БФда пропафеноннинг профилактик самарадорлиги.**



Қоникарсиз ААС кузатилган беморларда аксаритминнинг дозаси 112,5 мг/с гача ва пропафеноннинг дозаси эса 600 мг/с гача оширилди.

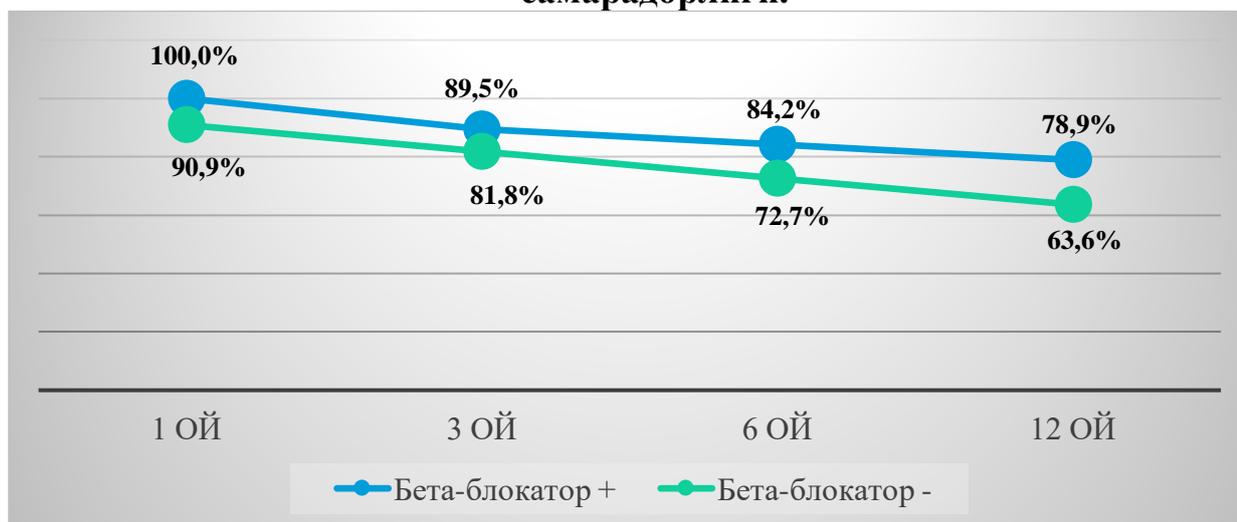
3 ойда БФнинг такрорланиш даражаси аксаритмин ва пропафенон гуруҳларида мос равишда  $4,5 \pm 1,4$  ва  $4,2 \pm 1,3$  ни ташкил этди ( $P=0,3933$ ). Антиаритмик терапия фонида такрорланиш частотаси 3 ойда  $0,7 \pm 1,1$  ва  $0,8 \pm 1,3$ , 6 ойда  $0,8 \pm 1,0$  ва  $1,1 \pm 1,0$ , 12-ойда мос равишда  $1,2 \pm 1,1$  ва  $1,4 \pm 1,2$  га камайди. Бу кўрсаткичлар иккала гуруҳда ҳам статистик аҳамиятга эга ( $P < 0,0001$ ) (3-расм).

**3-расм. Даволаниш фонида БФ такрорланиш частотаси (3 ойда).**



Аксаритмин ва пропафенон БФ такрорланишининг олдини олишда ягона антиаритмик дори сифатида ва бета-блокаторлар (ББ) билан биргаликда ишлатилган. Аксаритмин гуруҳидаги бета-блокаторлар билан комбинация 63,3% ҳолларда, пропафенон гуруҳида 40% ҳолларда кузатилган. Аксаритминнинг бета-блокаторлар билан комбинациясининг пропафенон билан солиштирганда кўпроқ улушда эканлиги аксаритмин қабул қилганда юрак уриши тезлашиши ва пропафенонни қабул қилганда секинлашиши (пропафенонда бета-блокатор хусусиятларининг мавжудлиги сабабли) билан изоҳланади. Ушбу ҳолатни ҳисобга олган ҳолда, бизнинг фикримизча, бета-блокаторларсиз ва улар билан биргаликда аксаритминнинг ААС ни баҳолаш мақсадга мувофиқ эди. Таҳлил шуни кўрсатдики, 1 ойда аксаритмин комбинацияда берилганда ААС 100% ва ББсиз қабул қилинганда 90,9% ни ( $\chi^2=1.729$ ;  $P=0.1885$ ), 3 ойда 89,5% ва 81,8% ( $\chi^2=0.346$ ;  $P=0.5565$ ), 6 ойда мос равишда 84,2% ва 72,7% ( $\chi^2=0.556$ ;  $P=0.4558$ ), 12 ойда мос равишда 78,9% ва 63,6% ( $\chi^2=0.805$ ;  $P=0.3695$ ) ташкил қилди (4-расм).

**4-расм. Аксаритминнинг бета-блокаторлар билан комбинациясидаги самарадорлиги.**

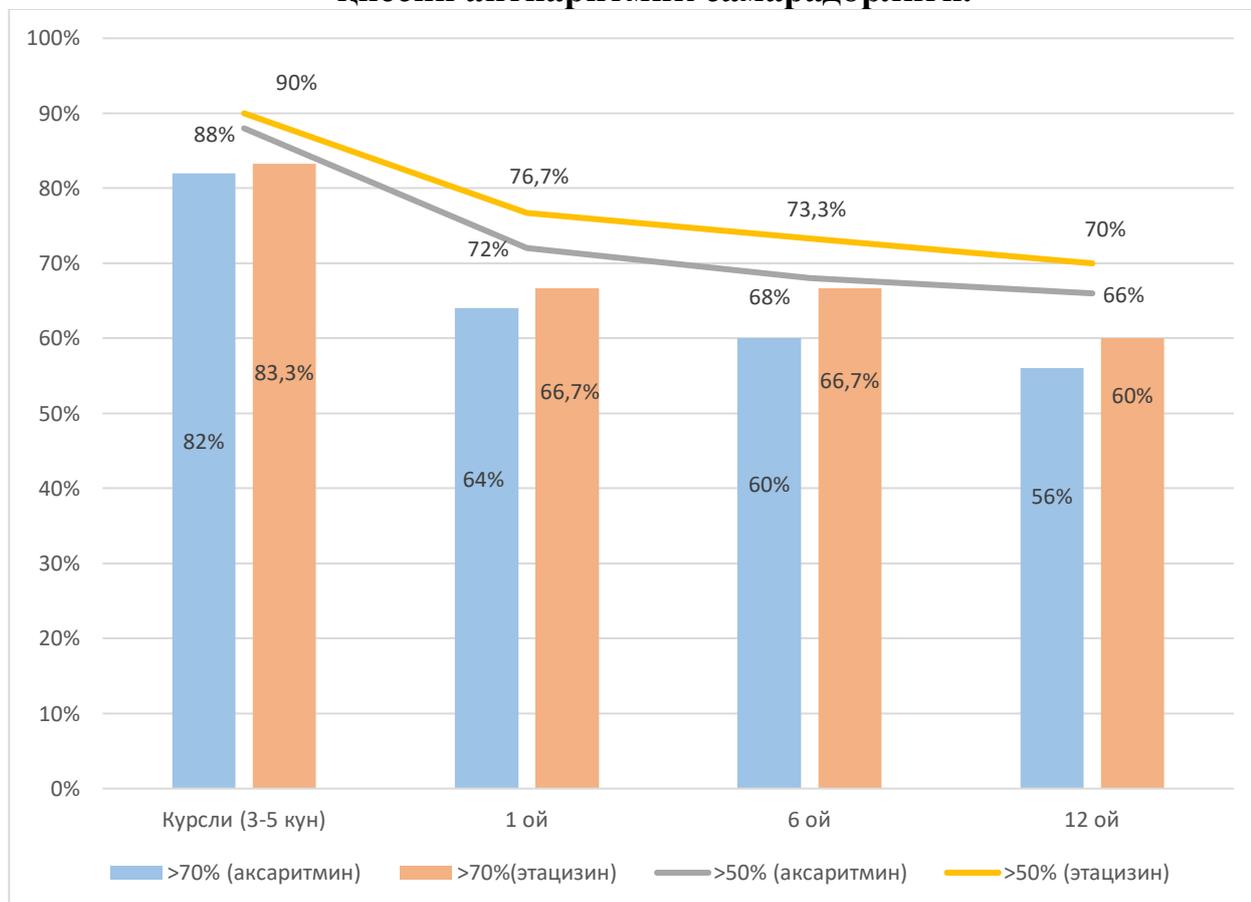


Аксаритминнинг етарли бўлмаган профилактик самарасига таъсир қилувчи омилларни аниқлаш учун тадқиқотнинг II босқичи натижаларига кўра беморлар 2 гуруҳга бўлинган: 1 гуруҳ - аксаритминнинг ижобий профилактик таъсири бўлган беморлар, 2 гуруҳ - босқичларда аксаритминнинг етарли бўлмаган самраси туфайли бошқа препаратларга ўтказилган беморлар. 1-гуруҳдаги беморлар сони 1-, 3-, 6- ва 12 ойлик кузатувда 29 (96,7%), 26 (86,7%), 24 (80%) ва 22 (73,3%) ни ташкил қилди. 2-гуруҳда 1-, 3-, 6- ва 12 ойлик кузатув босқичларида етарлича самарадорликка эга бўлмаган ва бошқа дори воситалари буюрилган беморлар сони мос равишда 1 (3,3%), 4 (13,3%), 6 (20%) ва 8 (26,7%) ни ташкил қилди. Барча босқичлар натижаларига кўра, БФ қайталаниш частотасига фақат беморларнинг нисбатан катта ёши ва ЧБ ҳажми сезиларли даражада таъсир қилганлиги аниқланди. 1-гуруҳда 1-, 6- ва 12-ойларда беморларнинг ўртача ёши  $55,5 \pm 6,7$  йил,  $55,3 \pm 6,9$  йил ва  $54,5 \pm 6,8$  йил бўлса, 2-гуруҳда  $68,5 \pm 6,0$  ёш,  $65,3 \pm 6,8$  ёш ( $P=0.0036$ ) ва  $64,5 \pm 6,3$  ёш эди ( $P=0.0011$ ).

**Қоринчалар аритмияларида аксаритмин ва диэтиламинопропионилэтоксикарбониламинофенотиазин гидрохлориднинг (этацизин) қийсий антиаритмик самарадорлигини баҳолаш.** 3-5-кунларда ўтказилган препаратнинг ААС таҳлили шуни кўрсатдики, кунига 75 мг дозада аксаритмин қабул қилган 50 беморнинг 41 тасида (82%) ижобий ААС бўлган, шундан 38 (76%) беморда қоринчалар эктопик фаоллиги камайиши яққол бўлган. 9 (18%) беморда қоринча экстрасистолиялари сони 50% дан камроққа камайди ёки ўзгармади ва бу беморларда кунига 75 мг дозада препаратнинг таъсири қониқарсиз ёки самарасиз деб топилди. Улардан 5 та ҳолатда, аксаритминни кунига 75 мг дозада қабул қилиш фонида препаратнинг таъсири етарли бўлмаганда, препаратга яхши бардошлилиги туфайли биз дозани босқичма-босқич оширдик. 4 та ҳолатда аксаритминнинг суткалик дозаси 100 мг/кун га, бошқа ҳолатда 112,5 мг/кун гача оширилди. Шу билан бирга, иккита ҳолатда тўлиқ, бир ҳолатда ижобий ААС олинди. Шундай қилиб, ҚАда кунига 75-112,5 мг дозада аксаритминнинг умумий самарадорлиги 88% ни ташкил этди. Аксаритмин билан даволашда ижобий ААСга эга бўлмаган 6 нафар бемор ІС синфи бошқа препаратига ўтказилди. Кунига 150 мг дозада этацизин қабул қилган 30 беморнинг 25 тасида (83,3%) ижобий ААС кузатилди, улардан 23 (76,7%) беморда қоринча эктопик фаоллигини этацизин ёрдамида камайиши яққол ифодаланган. 5 (16,7%) беморда қоринча экстрасистоллари сони 50% дан камроқ камайди ёки ўзгармади ва бу беморларда кунига 150 мг дозада препаратнинг таъсири қониқарсиз ёки самарасиз деб топилди. Этацизинни кунига 150 мг дозада қабул қилишда препаратнинг таъсири етарли бўлмаган барча 5 ҳолатда препаратга яхши бардошлилик мавжудлиги туфайли биз дозани босқичма-босқич оширдик. 4 та ҳолатда этацизиннинг суткалик дозаси кунига 200 мг га, бошқа ҳолатда 225 мг га оширилди. Шу билан бирга, бир ҳолатда мутлоқ, бир ҳолатда ижобий ААС олинган. Шундай қилиб, ҚАдаги этацизиннинг кунига 150-225 мг дозада умумий самарадорлиги 90% ни ташкил этди ( $\chi^2=0,074$ ;  $P=0,7853$ ). Этацизинда ижобий ААС кузатилмаган 3 бемор ІС синфи бошқа препаратига ўтказилди. Препаратларнинг ААС динамикаси мониторинги шуни кўрсатдики, 1 ойдан кейин аксаритминни қабул қилган ( $n=44$ ) 36 (72%) беморларда ижобий ААС, шу жумладан 32 ҳолатда яққол ААС кузатилди. 8 (16%) беморда турли сабабларга кўра аксаритминнинг самарадорлиги қониқарсиз эди. Кейинги босқичда (6 ой) ( $n=36$ ) ижобий ААС 34 (68%) беморда сақланиб қолди, шу жумладан 30 та ҳолатда яққол ААС. 2 (4%) беморда препаратнинг ААС бошланғич ҳолатининг 50% дан паст бўлган. Йил охирида ( $n=34$ ) ижобий ААС 33 (66%) ҳолатда кузатилган (шу жумладан, 56% ҳолларда яққол). Этацизин қабул қилиш бошланганидан 1 ой ўтгач ( $n=27$ ) 23 (76,7%) беморда ( $\chi^2=0,211$ ;  $P=0,6457$ ) ижобий ААС, шу жумладан 20 та ҳолатда яққол ААС кузатилди. 4 беморда турли сабабларга кўра этацизиннинг самарадорлиги қониқарсиз бўлди. Кейинги босқичда (6 ой) ижобий ААС 22 (73,3%) беморда ( $\chi^2=0,248$ ;  $P=0,6188$ ), шу жумладан 20 та ҳолатда яққол ААС кузатилди. 1 беморда препаратнинг ААС бошланғич ҳолатининг 50% дан паст

бўлди. Йил охирида ижобий ААС 21 (70%) ҳолатда қайд этилган (шу жумладан 60% ҳолларда яққол) ( $\chi^2=0,135$ ;  $P=0,7133$ ) (5-расм).

**5-расм. Қоринчалар аритмияларида аксаритмин ва этацизиннинг қиёсий антиаритмик самарадорлиги.**



Тадқиқот доирасида дастлаб (БФда аксаритминнинг профилактик самарадорлиги) Р тишча кенглигини, R-R интервали, PQ, QRS, QT ва QTc интерваллари каби кўрсаткичларни ўлчаш билан 12 тармоқли ЭКГ бажарилган. Барча кўрсаткичлар ўткир дори синови (ЎДС) бошланганидан 2 соат ўтгач, 1, 6 ва 12 ойдан кейин яна ўлчанди. Аксаритмин ва пропафенонни юқоридаги дозаларда қабул қилиш бўлмачалар, АВ тугун ва Гис-Пуркинье тизими орқали импульсларни ўтказиш тезлигини секинлаштириши аниқланди, бу ЭКГда Р тишчаси, PQ оралиғи ва QRS комплекси кенглиги ошиши билан намоён бўлди. Шу билан бирга QT оралиғи деярли ўзгармади. Худди шу тенденция йил давомида препаратларни узоқ муддатли истеъмол қилиш фониди сақланиб қолди. Аксаритмин ва этацизинни қабул қилиш бўлмачалар, АВ тугуни ва Гис-Пуркинье тизими орқали импульсларни ўтказиш тезлигини секинлаштириши аниқланди, бу ЭКГда Р тишчаси, PQ оралиғи ва QRS комплекси кенглиги ошиши билан намоён бўлди. Этацизин билан ЎДС ўтказилиши жараёнида 1 беморда Гис тутами ўнг оёқчаси тўлиқ қамали кузатилди. Шу билан бирга, QT оралиғи деярли ўзгармайди. Худди шу тендеция йил давомида аниқланди. Шунини таъкидлаш кераки, аксаритминни қабул қилиш юрак уриш тезлигининг

даражада ошиши (+6,8%), этацизин (-3,7%) ва пропафенон (-6,2%) қабули эса юрак уриш тезлигининг даражада пасайиши билан ифодаланган.

Тадқиқотга киритилган беморларда дастлабки ЭхоКГ натижаларига кўра (ҚАда аксаритминнинг самарадорлиги), юрак бўшлиқларининг ўлчами ва ЧҚ миокардининг қисқариш функцияси нормал чегараларда эди. Препаратларнинг юракнинг структуравий ва функционал параметрларига таъсирини ўрганиш учун уларни қабул қилингандан 12 ой ўтгач, эхокардиография текшируви такрорланди. Ўрганилаётган дори воситаларини қабул қилишда юракнинг структуравий ва функционал кўрсаткичларида сезиларли ўзгаришлар кузатилмаган ( $p>0,05$ ). Шундан келиб чиқиб, юракда сезиларли органик ўзгаришлари бўлмаган шахсларда аксаритмин, пропафенон ва этацизинни узок муддат қўллаш миокарднинг қисқариш фаолиятини ёмонлаштирмайди деб тахмин қилиш мумкин.

Барча дорилар "жигар" ёки "буйрак" йўллари ёки иккаласи орқали чиқариб юборилишини ҳисобга олсак, аксаритминнинг жигар ва буйракларнинг биокимёвий кўрсаткичларига таъсирини баҳолаш муҳим эди. Аксаритмин, шунингдек пропафенон ва этацизин АЛТ (1 йилда  $29,9\pm 1,3$  U/l), АСТ (1 йилда  $25,9\pm 1,7$  U/l), умумий билирубин (1 йилда  $18,3 \pm 1,3$  мкмол/л), мочевино (1 йилда  $6,4\pm 1,3$  ммол/л) ва креатинин (1 йилда  $57,2\pm 1,2$  мкмол/л) га таъсир кўрсатмади.

Тадқиқот давомида 2 (4%) беморда аксаритминни кунига 75-112,5 мг дозада қабул қилинганда препаратнинг турли даражадаги ножўя таъсирлари кузатилди. Ножўя таъсирлар юракдан ташқари характерга эаг эди: бош айланиши, бош оғриғи, нигоҳ фиксациясининг бузилиши, кўнгил айниш. Босқичларда препарат ножўя таъсирларининг янги ҳолатлари кузатилмади, препаратни қабул қилишдан бош тортиш ҳам содир бўлмади. Этацизинни қабул қилиш фонида 2 (6,7%) беморда бошни ён томонга буриш жарайнида турли даражадаги бош айланиши кузатилган, бу препаратни қабулини тўхтатишни талаб этмаган.

Агар даволаниш бошида аксаритмин ва этацизин буюрилган гуруҳларда қоникарли бардошлик ҳолатлари (мос равишда 4% ва 6,7%) кузатилган бўлса, кейинчалик барча гуруҳларда фақат "жуда яхши" ва "яхши" бардошлиликка эга беморлар аниқланди (аксаритмин гуруҳида 1 ойда 84% ва 16%, 12 ойда 82,3% ва 17,7%, пропафенон гуруҳида 1 ойда 93,3% ва 6,7%, 12 ойда 91,3% ва 8,7%, этацизин гуруҳида 1 ойда 81,4% ва 18,6%, 12 ойда 81,8% ва 18,2%).

## ХУЛОСАЛАР:

“Юрак ритмининг турли бузилишлари мавжуд беморларда аксаритминни узок муддат қўлланилишининг клиник самарадорлиги ва хавфсизлиги” мавзусидаги тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) илмий даражасини олиш учун ўтказилган диисертация тадқиқотлари асосида куйидаги хулосалар шакллантирилди:

1. БФ пароксизмарини бартараф этиш самарадорлиги (мос равишда 73,3% ва 70%) ва вақти (мос равишда  $4,12 \pm 3,87$  соат ва  $4,45 \pm 4,19$  соат) бўйича пропафенондан кам бўлмаган натижа кўрсатди.

2. БФнинг қайталирувчи шаклларида аксаритминнинг (шу жумладан бета-блокаторлар билан биргаликда) 75-112,5 мг/с дозада профилактик самарадорлиги «эталон» препарат ҳисобланган пропафеноннинг 450-600 мг/с дозасидаги самарадорлиги билан ўхшаш. Кузатиш босқичлари ўтган сари аксаритминнинг профилактик самарадорлигининг пасайиши қайд этилади (1, 6 ва 12 ойлик даволанишдан кейин мос равишда 86,7%, 80% ва 73,3%), айниқса абсолют ААСга эга беморлар улушининг камайиши туфайли.

3. Кекса ёш ва чап бўлмача ҳажмининг ошиши кузатувнинг барча босқичларида бўлмачалар фибрилляциясининг такрорланишини олдини олишда аксаритминнинг етарли бўлмаган самарадорлигига таъсир қилувчи омиллар бўлиб чиқди.

4. Қоринчалар экстрасистолиясида аксаритминни кунига 75-112,5 мг дозада қабул қилиш этацизинни кунига 150-225 мг дозада қабул қилиш билан мос ижобий ААСга эга (мос равишда 88% ва 90%).

5. Аксаритминни қабул қилиш фонида ЭКГ, ЭхоКГ ва биокимёвий тестларнинг параметрлари сезиларли даражада ўзгармади. Дори воситаларига (аксаритмин, пропафенон, этацизин) бардошлилик одатда "жуда яхши" (12 ой давомида мос равишда 82,3%, 93,3% ва 81,8%) деб баҳоланди, бу эса беморларга узоқ вақт давомида дори-дармонларни қабул қилиш ва керак бўлганда дозани ошириш имконини берди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ  
DSc.04/30.12.2019.Tib.64.01 ПРИ РЕСПУБЛИКАНСКОМ  
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОМ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОМ  
МЕДИЦИНСКОМ ЦЕНТРЕ КАРДИОЛОГИИ**

---

**РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-  
ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР КАРДИОЛОГИИ**

**КУЧКАРОВ ХУСНИДДИН ШАХОБИТДИНОВИЧ**

**КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ  
АКСАРИТМИНА ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ПРИМЕНЕНИИ У БОЛЬНЫХ С  
РАЗЛИЧНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ РИТМА СЕРДЦА**

**14.00.06 – Кардиология**

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ  
ДОКТОРА ФИЛОСОФИИ (PhD) ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

**ТАШКЕНТ – 2023**

**Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за B2021.2.PHD/TIB1825**

Диссертация выполнена в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре Кардиологии.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета ([www.cardiocenter.uz](http://www.cardiocenter.uz)) и Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» ([www.ziyo.net](http://www.ziyo.net)).

**Научный руководитель:**

**Зокиров Нодир Узуевич**  
доктор медицинских наук

**Официальные оппоненты:**

**Гадаев Абдугаффор Гадаевич**  
доктор медицинских наук, профессор

**Курбанов Нурали Абдурахмонович**  
доктор медицинских наук

**Ведущая организация:**

**Республиканский специализированный научно-практический центр терапии и медицинской реабилитации**

Защита диссертации состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 года в \_\_\_\_\_ часов на заседании Научного совета DSc.04/30.12.2019.Tib.64.01 при Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре кардиологии (Адрес: 100052, г. Ташкент, ул. Осиё, 4. Тел./факс (99871)234-16-67, e-mail: [cardiocenter@mail.ru](mailto:cardiocenter@mail.ru)).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра кардиологии (зарегистрирована за № \_\_\_\_). Адрес: 100052, г. Ташкент, ул. Осиё, 4. Тел./Факс: (99871) 234-16-67.

Автореферат диссертации разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 года.

Реестр протокола рассылки № \_\_\_\_ от «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 года.

**Р.Д.Курбанов**

Председатель научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор, академик

**Г.У.Муллабаева**

Секретарь научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук

**А.Б.Шек**

Председатель научного семинара по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

## ВВЕДЕНИЕ

### (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** Фибрилляция предсердий (ФП) одна из наиболее часто встречающихся аритмий, составляющая 1/3 всех госпитализаций по поводу нарушений ритма сердца (НРС). Распространенность ФП по данным ЕОК «...в общей популяции составляет 1-2%, и предполагается увеличение данного показателя вдвое в ближайшие 50 лет...»<sup>1</sup>. ФП является независимым и существенным фактором риска развития тромбоэмболических осложнений (ТЭО), в частности ишемического инсульта (ИИ) прогрессирования недостаточности кровообращения и смертности. Ещё одним важным нарушением ритма сердца являются желудочковые аритмии. Частая желудочковая экстрасистолия (ЖЭ) ассоциирована с повышенным сердечно-сосудистым риском и повышенной смертностью. На ранних стадиях заболевания помимо традиционных методов эффективного лечения, актуальной задачей является использование высокоэффективных и относительно безопасных средств из растительных веществ.

В мире проводятся ряд научных исследований, посвященных эффективному и безопасному лечению нарушений ритма сердца у данной категории больных. Оптимизация лечения ФП и ЖА, снижение показателей инвалидности и смертности имеет важное значение. В связи с этим определение профилактической антиаритмической эффективности аксаритмина при рецидивирующих формах фибрилляции предсердий; оценка профилактической антиаритмической эффективности аксаритмина при желудочковых аритмиях; выявление потенциальных предикторов недостаточной антиаритмической эффективности аксаритмина при длительном применении, а также оценка переносимости и безопасность аксаритмина у больных без или с минимальными органическими изменениями при применении до 12 месяцев являются основными направлениями проводимых научных исследований. Оптимизация современного фармакологического подхода в лечении различных нарушений ритма сердца является одной из актуальных задач перед специалистами этой сферы.

В нашей стране приоритетными направлениями являются ранняя диагностика и оптимизация лечения и снижение осложнений заболеваний сердечно-сосудистой системы. В связи с этим определены задачи по «...повышению эффективности, качества и популярности медицинской помощи в стране, а также формирование системы медицинской стандартизации, внедрение высокотехнологичных методов диагностики и лечения, поддержка здорового образа жизни и профилактика заболеваний за счет создания эффективных моделей патронажно-диспансерного лечения...»<sup>2</sup>. В связи с чем проводить исследования в области нарушений ритма сердца, направленные на

<sup>1</sup> Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart*. 2001;86:516–521.

<sup>2</sup> Указ Президента Республики Узбекистан “О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан от 7 декабря 2018 года за № УП-5590.

оптимизацию антиаритмической терапии с целью снижения риска сердечно-сосудистых осложнений, является приоритетным и актуальным в нашей Республике.

Данное диссертационное исследование в известной степени служит выполнению задач, определенных в Постановлениях Президента Республики Узбекистан ПП-4891 Президента Республики Узбекистан от 12 ноября 2020 года «О дополнительных мерах по обеспечению общественного здоровья путем дальнейшего повышения эффективности работ по медицинской профилактике», ПП-5124 от 25 мая 2021 года «О дополнительных мерах по комплексному развитию сферы здравоохранения», ПП-5199 от 28 июля 2021 года «О мерах по дальнейшему совершенствованию системы оказания специализированной медицинской помощи в сфере здравоохранения», ПП-103 от 26 января 2022 года «О мерах по профилактике и повышению качества лечения сердечно-сосудистых заболеваний» и в других нормативно-правовых документах.

**Соответствие исследования с приоритетным направлением развития науки и технологий республики.** Диссертационная работа была выполнена в рамках приоритетных направлений развития науки и технологий Республики Узбекистан – VI. «Медицина и фармакология».

**Степень изученности проблемы.** Как известно из многочисленных исследований, проведенных в различных странах и литературных данных, большинство научных работ посвящены изучению синтетических антиаритмических препаратов (ААП). В этой связи на наш взгляд является очень перспективным изучение ААП растительного происхождения, их эффективность и безопасность. Большинство природных соединений (в том числе аллапинин и аксаритмин) обладают антиаритмическим действием, а также плеiotропным действием: антиоксидантным, антиангинальным, противовоспалительным и положительно влияют на сосуды [G. Tse. et al. 2016]. Аллапинин, формально относящийся к IC классу ААП и внедренный в клиническую практику отечественными учеными, проявил высокую антиаритмическую эффективность (ААЭ) и безопасность при лечении различных НРС, в т. ч. и при длительном приеме [Соколов С.Ф. 2011]. Однако, в ряде случаев на фоне приёма аллапинина отмечаются побочные эффекты, преимущественно со стороны центральной нервной системы (головокружения, тяжесть в голове, диплопия), которые ограничивают сферу его применения и требуют отмены препарата до 6-11,4% случаев [Мрочек А.Г. и соав. 2010]. В этой связи научно-практический интерес представляет новый ААП – аксаритмин, разработанный сотрудниками Института Химии растительных веществ им. С.Ю. Юнусова Академии Наук Республики Узбекистан являющийся суммой девяти алкалоидов, близких по химическому строению к лаппаконитину (аллапинин). Аксаритмин получают из корней и корневищ растения борца северного (*Aconitum septentrionale*). Технология его получения намного проще, а себестоимость получения сырья в 2 раза ниже, чем у аллапинина [Джахангиров Ф.Н. и соав. 2009].

В практическом здравоохранении нашей страны отсутствуют исследования в которых изучалась клинической эффективности и безопасности аксаритмина при длительном применение у больных с различными нарушениями ритма сердца без или с минимальными органическими изменениями в миокарде. Всё сказанное свидетельствует о том, что изучение эффективности и безопасности аксаритмина является актуальной задачей практической кардиологии и позволит улучшить лечение различных нарушений ритма сердца, тем самым уменьшить риски развития различных, в том числе приводящих к инвалидизации осложнений.

**Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация.** Диссертационное исследование выполнено в соответствии с научно-исследовательскими работами Республиканского Специализированного Научно – Практического Медицинского Центра Кардиологии в рамках прикладного гранта ПЗ-2020070611 «Разработка дифференцированной электронной платформы для выявления факторов риска развития внезапной смерти и тромбоэмболических осложнений с применением молекулярных, электрофизиологических и фармакологических методов у больных с жизнеопасными аритмиями сердца» (2020-2022 года).

**Целью исследования** является определение клинической эффективности и безопасности нового отечественного антиаритмического препарата растительного происхождения отнесенного к I C классу (условно) аксаритмина при длительном применение (12 месяцев) у больных без или с минимальными органическими изменениями в миокарде имеющих различные нарушения ритма сердца.

**Задачи исследования:**

Определить профилактическую антиаритмическую эффективность аксаритмина при рецидивирующих формах фибрилляции предсердий;

Оценить профилактическую антиаритмическую эффективность аксаритмина при желудочковых аритмиях;

Выявить потенциальные предикторы недостаточной антиаритмической эффективности аксаритмина при длительном применение;

Оценить переносимость и безопасность Аксаритмина у больных без или с минимальными органическими изменениями при применение до 12 месяцев.

**Объект исследования.** Были включены 140 больных с ФП и ЖА без или с минимальными органическими изменениями в миокарде имеющих различные нарушения ритма сердца под наблюдением в Республиканском специализированном научно – практическом медицинском центре кардиологии.

**Предмет исследования.** Физикальное обследование; были ЭКГ, ЭхоКГ, ХМЭКГ и венозная кровь для определения основных биохимических исследований.

**Методы исследования:** в исследовании были использованы клинические, инструментальные (ЭКГ, ЭхоКГ, Холтеровское мониторирование ЭКГ) и лабораторно-биохимические методы исследования и статистический анализ.

**Научная новизна исследования** состоит из нижеследующего:

впервые была определена сопоставимая ААЭ (73,3%) нового отчетственного препарата аксаритмин с «эталонным» препаратом пропафеноном (66,7%) при рецидивирующих формах фибрилляции предсердий в течении 12 месяцев у больных без или с минимальными органическими изменениями в миокарде;

впервые была определена, что добавление бета-блокаторов к аксаритмину предупреждает дальнейшее повышение частоты сердечных сокращений и усиливает ААЭ аксаритмина у больных с исходной склонностью к синусовой тахикардии после восстановления синусового ритма;

впервые была определена, что аксаритмин не уступает по ААЭ (88%) препарату наиболее близкому по электрофизиологическим свойствам этацизину (90% ААЭ) и сохранение ААЭ аксаритмина при годичном наблюдении;

впервые была определена безопасность аксаритмина при годичном применении у больных без или с минимальными органическими изменениями в миокарде и имеющих различные НРС, а также очень хорошая переносимость пациентами препарата аксаритмин в 1 месячном и 12 месячном сроках (84% и 82,3% соответственно).

**Практические результаты исследования** заключаются в следующем:

Определено, что аксаритмин по ААЭ не уступает «эталонному» препарату пропафенон в течении 12 месяцев у больных с рецидивирующими ФП и экономическая эффективность аксаритмина на 23% по сравнению с пропафеноном;

Выявлена сопоставимая ААЭ аксаритмина с этацизином у больных с желудочковыми аритмиями и экономическая эффективность аксаритмина на 179% по сравнению с пропафеноном;

Определено, что более старший возраст и увеличение объема левого предсердия являются факторами влияющими на недостаточную профилактическую эффективность аксаритмина при ФП;

Выявлено, что аксаритмин является безопасным препаратом при длительном применении и побочные действия препарата наблюдались очень редко.

**Достоверность результатов исследования** обосновывается корректностью применения в работе теоретического подхода, методов, точностью произведенных исследований, достаточным объемом выборки больных, применением современных статистических методов, клинических, функциональных, биохимических и иммуноферментных методов исследования, сопоставлением полученных результатов с зарубежными и отечественными исследователями, утверждением полученных данных уполномоченными организациями.

**Научная и практическая значимость результатов исследования.** Научная значимость результатов диссертационного исследования заключается в том, что на основании собственных результатов изучения клинической

эффективности и безопасности аксаритмина при длительном применении у больных с различными нарушениями ритма сердца без или с минимальными органическими изменениями в миокарде определена степень эффективности и безопасности препарата у пациентов с рецидивирующими формами ФП и ЖА, а также эффективная профилактическая суточная доза препарата.

Практическая значимость исследования заключается в том, что использование отечественного ААП I C класса (условно) растительного происхождения аксаритмина позволяет эффективно лечить различные виды НРС, и тем самым, снизить инвалидизацию, число госпитализаций и медицинских расходов.

**Внедрение результатов исследования.** На основании полученных результатов по изучению клинической эффективности и безопасности аксаритмина при длительном применении у больных с различными нарушениями ритма сердца без или с минимальными органическими изменениями в миокарде:

Утверждена и внедрена методическая рекомендация на тему «Антиаритмическая эффективность и безопасность аксаритмина при длительном применении» (Заключение Минздрава РУз от 12.09.2022 года, № 8n-P/977) на основании полученных научных результатов по изучению клинической эффективности и безопасности аксаритмина при длительном применении у больных с различными нарушениями ритма сердца без или с минимальными органическими изменениями в миокарде. Внедрение данных, разработанных в данных методических рекомендациях позволило определить оптимально эффективные и безопасные дозы аксаритмина, тем самым улучшение лечения и профилактики осложнений различных нарушений ритма сердца.

Научные результаты полученные на основании изучения клинической эффективности и безопасности аксаритмина при длительном применении у больных с различными нарушениями ритма сердца без или с минимальными органическими изменениями в миокарде внедрены в клиническую практику, в частности в практику Каршинского и Ферганского филиалах Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра кардиологии (Заключение Минздрава РУз от 24.10.2022 года, № 8n-3/572). Результаты внедрения позволили оптимизировать профилактику ФП и антиаритмическое лечение ЖА у больных без или с минимальными органическими изменениями в миокарде, улучшить качество жизни и снизить уровень инвалидизации, а также уменьшить повторные госпитализации.

**Апробация результатов исследования.** Результаты данного исследования были обсуждены на 4, в том числе 2 международных и 2 республиканских научно-практических конференциях.

**Опубликованность результатов исследования.** По теме диссертации всего опубликовано 18 научных работ, в том числе 7 статей в журналах рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан

для публикации основных научных результатов докторских диссертаций (PhD), из них 1 в зарубежном научном журнале.

**Структура и объём диссертации.** Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, списка использованной литературы. Объём диссертации составляет 101 страниц.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

**Во введении** обоснованы актуальность и необходимость исследования, изложены его объекты и предметы, соответствие диссертации приоритетным направлениями науки и технологий республики, его научная новизна и практические результаты, научное и практическое значение, внедрение результатов исследования в практику, информация об опубликованных статьях и структура диссертации.

В первой главе диссертации «**Обзор литературы**» изложен обзор литературных данных, в котором приводятся данные о роли нарушений ритма сердца (ФП и ЖА) в структуре сердечно-сосудистых заболеваний и развитие их осложнений, современных международных рекомендаций по терапии аритмий, в т.ч. об крупных международных исследованиях определивших развития клинической аритмологии, роли растительных препаратов лечения различных нарушений ритма сердца и уровне доказанности их эффективности в исследованиях, в т.ч. рандомизированных клинических исследованиях, об исследуемом отечественном препарате, в т.ч. его перспективах.

Во второй главе диссертации под названием «**Материалы и методы исследования**» представлена методология исследования. Во исследование (проспективное исследование) включены 140 больных с ФП (n=60) (Таблица 1) и ЖА (n=80) (Таблица 2) без или с минимальными органическими поражениями сердца давшие согласие на участие в исследовании. Выбор этацизина в качестве препарата сравнения обусловлен тем, что данный препарат относится в IC класс ААП как и аксаритмин, схож с аксаритмином по электрофизиологическим свойствам, в т.ч. по воздействию на синусовый и АВ узлы, а также по на миокард предсердий и желудочков. Пациенты с ФП разделены на 2 группы: пациенты 1-группы (n=30) в дополнение к стандартной терапии принимали аксаритмин в дозе 75-112,5 мг/с, 2-группы принимали пропафенон (n=30) в дозе 450-600 мг/с. Пациенты с ЖА разделены на 2 группы: 1-группа (n=50) принимали аксаритмин в дозе 75-112,5 мг/с, 2-группа принимали этацизин (n=30) в дозе 150-225 мг/с.

**Таблица 1.**

**Клиническая характеристика больных включенных в исследование по профилактике рецидивов ФП**

Параметры	Данные	
	1-группа (Аксаритмин)	2-группа (Пропафенон)
<i>Количество пациентов, n</i>	<b>30</b>	<b>30</b>

<i>Возраст, лет</i>	<b>57,±7,9</b>	<b>58,7±8,5</b>
<i>Мужчины, n (%)</i>	<b>17 (56,7%)</b>	<b>19 (63,3%)</b>
<i>Пароксизмальная ФП, n (%)</i>	<b>26 (86,7%)</b>	<b>25 (83,3%)</b>
<i>Анамнез ФП, месяцы</i>	<b>16.3±3.4</b>	<b>15.2±3.8</b>
<i>ИМТ, кг/м<sup>2</sup></i>	<b>28,6±5,3</b>	<b>27,8±4,2</b>
<i>Шкала CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, балл</i>	<b>1.8 (0.7)</b>	<b>1.9 (0.7)</b>
<i>ЛП, мм</i>	<b>36,5±4,8</b>	<b>35,8±4,5</b>
<i>ФВ, %</i>	<b>62,8±3,5</b>	<b>63,1±4,1</b>
<i>МР</i>		
<i>Легкая</i>	<b>14 (46,7%)</b>	<b>13 (43,3%)</b>
<i>Умеренная</i>	<b>0</b>	<b>0</b>
<i>Тяжелая</i>	<b>0</b>	<b>0</b>
<i>Медикаменты</i>		
<i>Антикоагулянты (АВК, ПОАК) (%)</i>	<b>25 (83,3)%</b>	<b>24 (80%)</b>
<i>иАПФ/БРА (%)</i>	<b>24 (80%)</b>	<b>25 (83,3)%</b>
<i>Бета-блокаторы (%)</i>	<b>19 (63,3%)</b>	<b>12 (40%)</b>
<i>БМКК (%)</i>	<b>2 (6,7%)</b>	<b>3 (10%)</b>

ФП – фибрилляция предсердий; ИМТ – индекс массы тела; ЛП – левое предсердие; ФВ – фракция выброса; АВК – антагонисты витамина К; НОАК – новые оральные антикоагулянты; инг-АПФ –ингибиторы ангиотензин превращающего фермента; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II; БМКК –блокаторы медленных кальциевых каналов.

Критерии включения в исследования:

- Пациенты с рецидивирующими формами ФП (частые по Levy)
- Пациенты с симптомными желудочковыми аритмиями сердца

Критерии исключения из исследования:

- Возраст ниже 18 лет и старше 70 лет
- ОИМ и постинфарктный кардиосклероз

- Нестабильная стенокардия
- Стенокардия напряжения ФК II-IV
- Сердечная недостаточность II-IV ФК по NYHA
- Выраженная дисфункция синусового узла
- АВ-блокада II-III ст.
- Гипертрофия стенок ЛЖ более 14 мм
- Прием других ААП в течении последних 5 дней (3-4 недели при приеме амиодарона)
- Беременность и период лактации
- Заболевания щитовидной железы, другие состояния, с необходимостью коррекции гормонального статуса.

Критерии эффективности препаратов:

- для ФП: предупреждение рецидивов на >70% это относительно-положительная ААЭ, 100% это абсолютно-положительная ААЭ.

- для ЖА: уменьшение общего количество экстрасистол за сутки на >50% это относительная ААЭ, >70% это выраженная ААЭ, 100% это абсолютная ААЭ. Действия препарата считалось эффективным при уменьшение количество парных экстрасистол на >90%, групповых и пароксизмов ЖТ на 100%.

Переносимость препаратов оценивалась по пятибалльной шкале, предложенного Фарм.комитет МзРУз протокола клинического изучения аксаритмина:

- очень хорошая (побочные эффекты не наблюдаются) – 5 баллов;
- хорошая (наблюдаются незначительные кратковременные побочные эффекты, не причиняющие серьезных проблем пациенту и не требующие отмены препарата) – 4 балла;
- удовлетворительная (отмечаются побочные эффекты, оказывающие влияние на состояние пациента, но не требующие отмены препарата) – 3 балла;
- неудовлетворительная (отмечаются побочные эффекты, оказывающие влияние на состояние пациента и требующие отмены препарата) – 2 балла;
- крайне неудовлетворительная (побочные эффекты, требующие отмены препарата и применения дополнительных медицинских мероприятий) – 1 балл.

**Таблица 2.**

**Клиническая характеристика больных включенных в исследование по лечению ЖА**

Параметры	Данные	
	1-группа (Аксаритмин)	2-группа (Этацизин)
<i>Количество больных, n</i>	<b>50</b>	<b>30</b>
<i>Возраст, лет</i>	<b>54,7±13,8</b>	<b>52,6±15,1</b>

<i>Мужчины, n</i>	<b>22 (44%)</b>	<b>11 (36,7%)</b>
<i>Женщины, n</i>	<b>28 (56%)</b>	<b>19 (63,3%)</b>
<i>Анамнез аритмии, месяцы</i>	<b>22,3±12,2</b>	<b>16,2±13,7</b>
<i>ИМТ, кг/м<sup>2</sup></i>	<b>27,8±4,0</b>	<b>27,6±5,6</b>
<i>ЛП, мм</i>	<b>35,1±4,8</b>	<b>33,9±5,9</b>
<i>КДР, мм</i>	<b>51,9±5,3</b>	<b>51,3±4,6</b>
<i>ФВ, %</i>	<b>63,6±4,4</b>	<b>64,9±4,0</b>
<i>ДДЛЖ, %</i>	<b>20</b>	<b>26,7</b>
<i>Количество ЖЭ/сут</i>	<b>5475±1780/сут</b>	<b>5844±1911/сут</b>
<i>Класс ЖЭ по Лауну</i>		
<i>II класс, n (%)</i>	<b>41 (82%)</b>	<b>24 (80%)</b>
<i>III класс, n (%)</i>	<b>7 (14%)</b>	<b>5 (16,7%)</b>
<i>IV а,б класс, n (%)</i>	<b>2 (4%)</b>	<b>1 (3,3%)</b>

ИМТ – индекс массы тела; ЛП – левое предсердие; КДР – конечный диастолический размер; ФВ – фракция выброса; ДДЛЖ – диастолическая дисфункция левого желудочка; ЖЭ – желудочковые экстрасистолии; ЖА – желудочковые аритмии.

Всем больным проводилось клиническое обследование, эхокардиографию с доплерографией, суточное мониторирование ЭКГ, биохимический анализ, включающий определение мочевины, креатинина, АЛТ, АСТ, общего билирбина.

С помощью компьютера AVTECH и стандартного пакета анализа данных «Microsoft Office Excel 2010», а также программы «Statistica 10.0» проводилась обработка и статистический анализ полученных в ходе исследования данных.

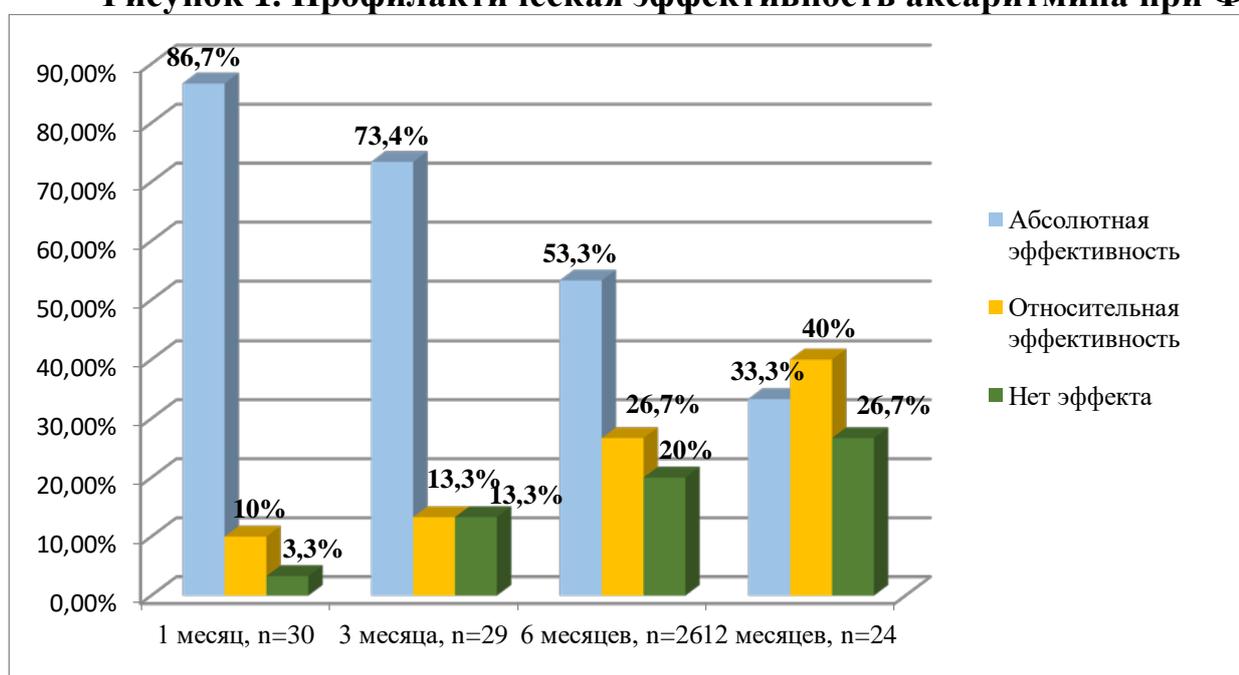
Проводилась оценка данных на соответствие нормальному закону распределения. Среднее арифметическое  $\bar{X}$  и среднее квадратичное отклонение SD определялись в ходе статистической обработки. Результаты указаны в виде  $\bar{X} \pm SD$ . Критерий Стьюдента, критерий  $\chi^2$ ,  $p$  и другие вычислялись с применением параметрических и непараметрических методов статистики. За статистическую достоверность различий принимали  $p < 0,05$ .

В третьей главе диссертации под названием **“РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ”** в соответствии с протоколом исследования двенадцатимесячную терапию завершили 140 пациентов с ФП

(n=60) и ЖА (n=80) без или с минимальными органическими поражениями сердца давшие согласие на участие в исследовании.

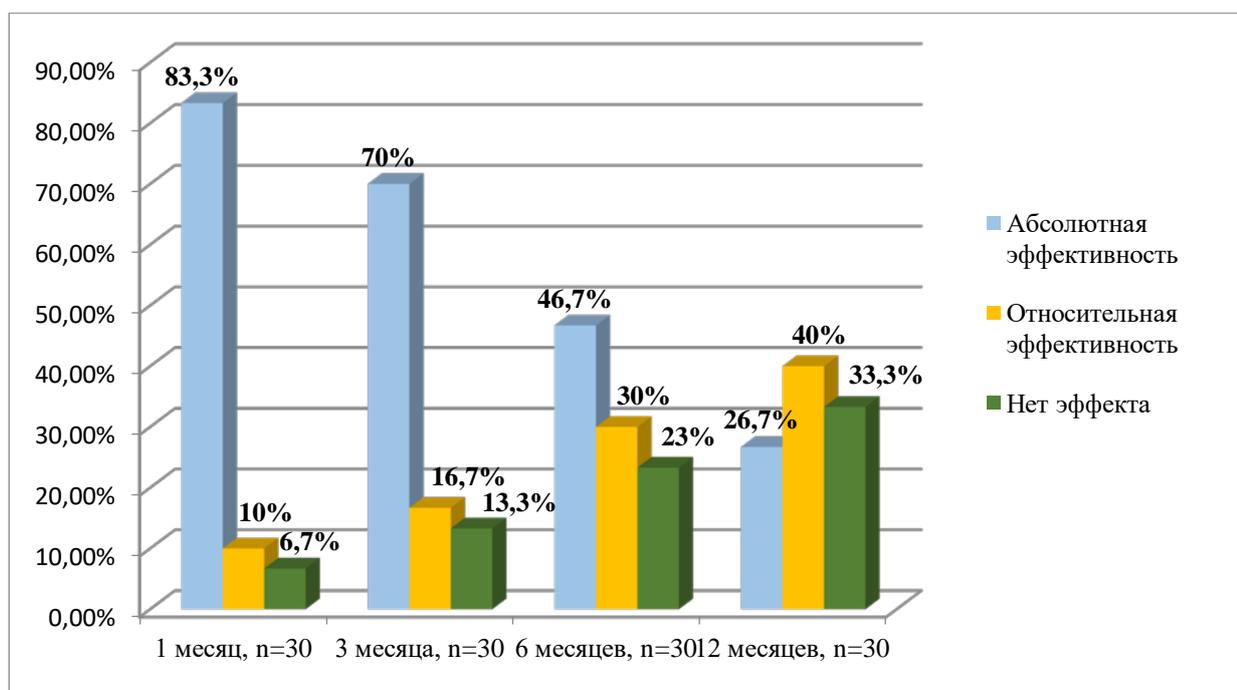
**Оценка сравнительная профилактической эффективности аксаритмина и пропafenона при фибрилляции предсердий.** В 1-группе положительная профилактическая эффективность аксаритмина наблюдалась у 29 (96,7%), 26 (86,7%), 24 (80%), 22 (73,3%) больных к 1-, 3-, 6- и 12-месяцам наблюдения. Из них у 26 (86,7%), 22 (73,9%), 16 (53,3%), 10 (33,3%) пациентов отмечалась абсолютная профилактическая эффективность препарата. На последовательных этапах уменьшалось доля больных с полным (100%) противорецидивным эффектом в 2,6 раза (с 86,7% до 33,3%), в то время как доля больных с положительным противорецидивным эффектом повышалось в 4 раза (с 10% до 40%) (Рисунок 1).

**Рисунок 1. Профилактическая эффективность аксаритмина при ФП.**



В 2-группе положительная профилактическая эффективность пропafenона наблюдалась у 28 (93,3%) ( $\chi^2=0,359$ ;  $P=0,5491$ ), 26 (86,7%) ( $\chi^2=0,000$ ;  $P=1,000$ ), 23 (76,7%) ( $\chi^2=0,095$ ;  $P=0,7583$ ), 20 (66,7%) ( $\chi^2=0,306$ ;  $P=0,5802$ ) больных к 1-, 3-, 6- и 12-месяцам наблюдения. Из них у 25 (83,3%), 21 (70%), 14 (46,7%), 8 (26,7%) пациентов отмечалась абсолютная профилактическая эффективность препарата. Также как и 1-группе по мере прохождения этапов во 2-группе уменьшалось доля больных с полным (100%) противорецидивным эффектом в 3,1 раза (с 83,3% до 26,7%), тогда как бремя больных с положительным противорецидивным эффектом увеличивался в 4 раза (с 10% до 40%) во 2-группе (Рисунок 2).

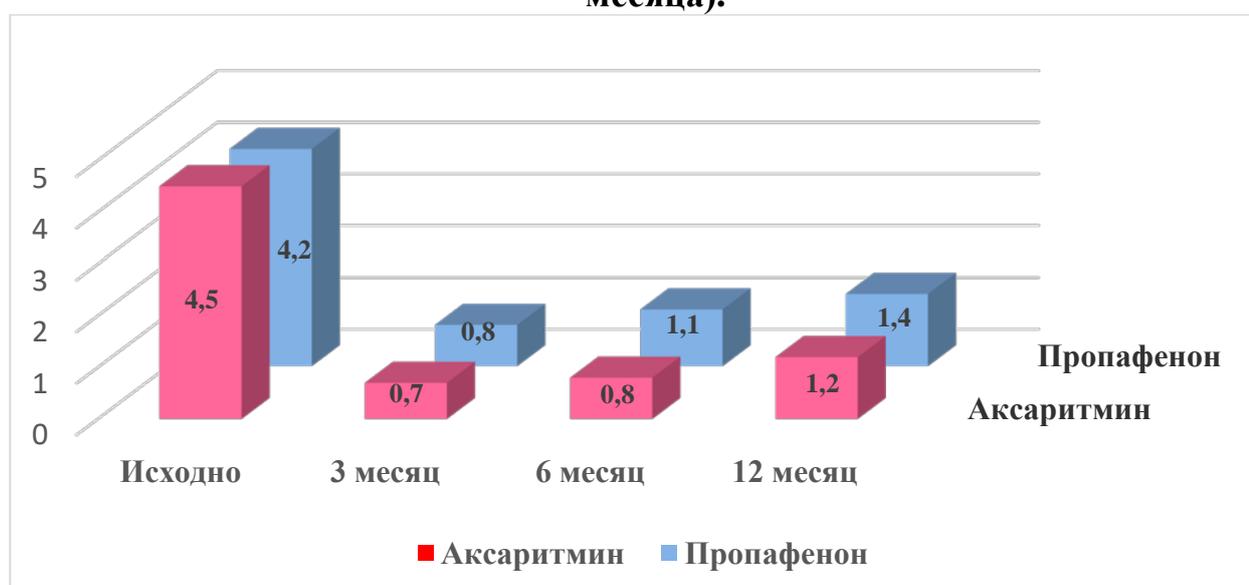
**Рисунок 2. Профилактическая эффективность пропafenона при ФП.**



У тех пациентов у кого наблюдалась неудовлетворительная ААЭ препаратов, повышалась доза аксаритмина до 112,5 мг/с и пропafenона до 600 мг/с.

Частота рецидивов ФП за 3 месяца составила  $4,5 \pm 1,4$  и  $4,2 \pm 1,3$  в группе аксаритмина и пропafenона соответственно ( $P=0.3933$ ). На фоне антиаритмической терапии частота рецидивов уменьшилась до  $0,7 \pm 1,1$  и  $0,8 \pm 1,3$  на 3-месяц, до  $0,8 \pm 1,0$  и  $1,1 \pm 1,0$  на 6-месяц, до  $1,2 \pm 1,1$  и  $1,4 \pm 1,2$  на 12-месяц соответственно в обеих группах, что статистически было значимо ( $P < 0.0001$ ) (Рисунок 3).

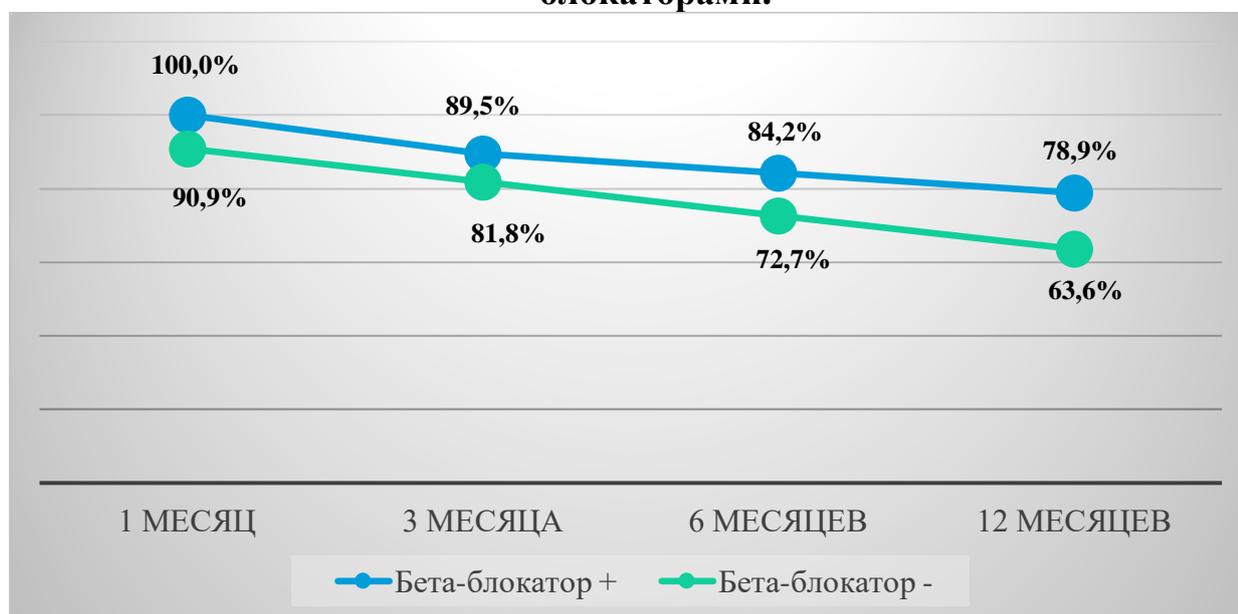
**Рисунок 3. Динамика частоты рецидивов ФП на фоне лечения (за 3 месяца).**



Аксаритмин и пропafenон при профилактике рецидивов ФП применялись как единственный антиаритмический препарат, так и в комбинации с бета-

блокаторами. Комбинация с бета-блокаторами в группе аксаритмина наблюдалась в 63,3% случаев, в группе пропафенона в 40% случаев. Большой процент комбинации аксаритмина с бета-блокаторами по сравнению с пропафеноном объясняется тем, что при приёме аксаритмина ЧСС склонен к учащению, а при приёме пропафенона к урежению (в связи с наличием у пропафенона бета-блокирующих свойств). Учитывая, данное обстоятельство на наш взгляд было целесообразно оценить ААЭ аксаритмина вне и в комбинации с бета-блокаторами. Анализ показал, что аксаритмин в комбинации обладал ААЭ в 100% и без ББ в 90,9% случаев на 1-месяц ( $\chi^2=1.729$ ;  $P=0.1885$ ), 89,5% и 81,8% соответственно на 3-месяц ( $\chi^2=0.346$ ;  $P=0.5565$ ), 84,2% и 72,7% соответственно на 6-месяц ( $\chi^2=0.556$ ;  $P=0.4558$ ), 78,9% и 63,6% соответственно на 12-месяц ( $\chi^2=0.805$ ;  $P=0.3695$ ) (Рисунок 4).

**Рисунок 4. Эффективность аксаритмина в комбинации с бета-блокаторами.**

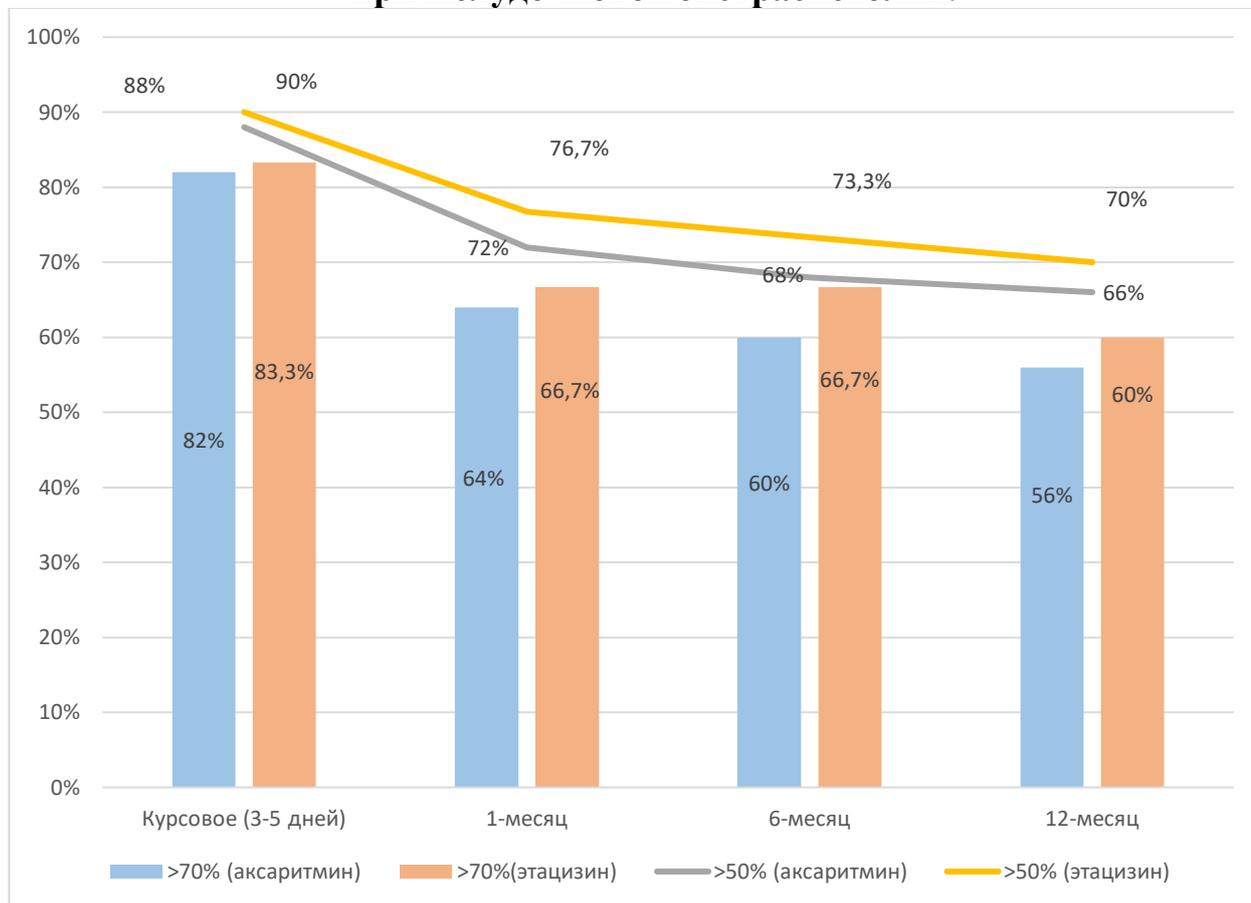


С целью выявления предикторов неудовлетворительного профилактического эффекта аксаритмина по результатам II этапа исследования пациенты были разделены на 2 группы: 1-группа – пациенты с положительным профилактическим эффектом аксаритмина, 2-группа – пациенты с неудовлетворительным профилактическим эффектом аксаритмина, которые переведены на другие препараты на этапах. Количество пациентов в 1-группе составило 29 (96,7%), 26 (86,7%), 24 (80%) и 22 (73,3%) к 1-, 3-, 6- и 12-месяцам наблюдения, в 2-группе которым из-за неудовлетворительной эффективности был назначен другой препарат к следующим этапам наблюдения составило 1 (3,3%), 4 (13,3%), 6 (20%) и 8 (26,7%) к 1-, 3-, 6- и 12-месяцам наблюдения. Установлено, что на частоту рецидивов ФП существенно влияли только возраст и размер ЛП по результатам всех этапов. В 1-группе средний возраст пациентов был  $55,5 \pm 6,7$  лет,  $55,3 \pm 6,9$  лет и  $54,5 \pm 6,8$  лет, тогда как во 2-группе  $68,5 \pm 6,0$  лет,  $65,3 \pm 6,8$  лет ( $P=0.0036$ ) и  $64,5 \pm 6,3$  лет ( $P=0.0011$ ) к 1-, 6- и 12-месяцам.

**Оценка сравнительной профилактической эффективности аксаритмина с диэтиламинопропионилэтоксикарбониламинофенотиазина (этацизин) гидрохлоридом при желудочковых аритмиях.** Анализ ААЭ препарата проведенный на 3-5 день показал, что в дозе 75 мг/сут аксаритмин оказал ААЭ у 41 (82%) из 50 больных, из них у 38 (76%) больных подавление желудочковой эктопической активности аксаритмином было выраженным. У 9 (18%) пациентов количество желудочковых экстрасистол снизилось менее 50% или не изменилось, и действие препарата в дозе 75 мг/сут у данных больных считали неудовлетворительным или неэффективным. Из них в 5-х случаях, когда эффект препарата был недостаточным на фоне приема аксаритмина в дозе 75 мг/сут, в связи с хорошей переносимостью препарата, мы ступенчато увеличили дозу. В 4-х случаев суточная доза аксаритмина была увеличена до 100 мг/сут, еще в одном случае до 112,5 мг/сут. При этом, в двух случаях получен полный, в одном случае положительный ААЭ. Таким образом, суммарный эффект аксаритмина при ЖЭ в дозе 75-112,5 мг/сут составил 88%. 6 пациентов у которых аксаритмин не оказал положительную ААЭ, были переведены на приём другого препарата из IC класса. В дозе 150 мг/сут этацизин оказал ААЭ у 25 (83,3%) из 30 больных, из них у 23 (76,7%) больных подавление желудочковой эктопической активности этацизином было выраженным. У 5 (16,7%) пациентов количество желудочковых экстрасистол снизилось менее 50% или не изменилось, и действие препарата в дозе 150 мг/сут у данных больных считали неудовлетворительным или неэффективным. Во всех 5-случаях, когда эффект препарата был недостаточным на фоне приема этацизина в дозе 150 мг/сут, в связи с хорошей переносимостью препарата, мы ступенчато увеличили дозу. В 4-х случаев суточная доза этацизина была увеличена до 200 мг/сут, еще в одном случае до 225 мг/сут. При этом, в одном случаи получен полный, в одном случае положительный ААЭ. Таким образом, суммарный эффект этацизина при ЖЭ в дозе 150-225 мг/сут составлял 90% ( $\chi^2=0,074$ ;  $P=0,7853$ ). 3 пациентов у которых этацизин не оказал положительную ААЭ, были переведены на приём другого препарата из IC класса. Динамическое наблюдение за ААЭ препаратов установило, что через 1 – месяц приёма аксаритмина (n=44) у 36 (72%) больных отмечалась положительная ААЭ, в т.ч. в 32 случаях выраженная ААЭ. У 8 (16%) пациентов по разным причинам эффективность аксаритмина оказалась неудовлетворительной. На следующем этапе (6 месяцев) (n=36) положительная ААЭ сохранялось у 34 (68%) больных, в т.ч. в 30 случаях выраженная ААЭ. У 2 (4%) пациентов ААЭ препарата была ниже 50% от исходного состояния. По истечению года (n=34) положительная ААЭ отмечалась в 33 (66%) случаях (в т.ч. в 56% случаев выраженная). Через 1 – месяц от начало приёма этацизина (n=27) у 23 (76,7%) больных ( $\chi^2=0,211$ ;  $P=0,6457$ ) отмечалась положительная ААЭ, в т.ч. в 20 случаях выраженная ААЭ. У 4 пациентов по разным причинам эффективность этацизин оказалось неудовлетворительной. На следующем этапе (6 месяцев) положительная ААЭ сохранялось у 22 (73,3%) больных ( $\chi^2=0,248$ ;  $P=0,6188$ ), в т.ч. в 20 случаях выраженная ААЭ. У 1 пациента ААЭ

препарата была ниже 50% от исходного состояния. По истечению года положительная ААЭ отмечалась в 21 (70%) случаях ( $\chi^2=0,135$ ;  $P=0,7133$ ) (в т.ч. в 60 % случаев выраженная) (Рисунок 5).

**Рисунок 5. Сравнительная эффективность аксаритмина и этацизина при желудочковой экстрасистолии.**



В рамках исследования (профилактическая эффективность аксаритмина при ФП) исходно регистрировалось ЭКГ в 12 отведениях с измерением таких показателей как ширина зубца Р, интервалы R-R, PQ, QRS, QT и QTс. Все показатели измерялись повторно через 2 часа от начало острого лекарственного теста, через 1-, 6- и 12-месяцев. Установлено, что приём аксаритмина и пропafenона вышеуказанных дозировках замедляет скорость проведения импульсов по предсердиям, АВ-узлу и системе Гиса-Пуркинье, что отражается на ЭКГ увеличением показателей зубца Р, интервала PQ и комплекса QRS. При этом интервал QT практически не изменяется. Такая же тенденция сохранялась и в течение года на фоне длительного приёма препаратов. Установлено, что приём аксаритмина и этацизина замедляет скорость проведения импульсов по предсердиям, АВ-узлу и системе Гиса-Пуркинье, что отражается на ЭКГ увеличением показателей зубца Р, интервала PQ и комплекса QRS. У 1 больного на фоне ОЛТ с этацизином наблюдалась транзиторная блокада правой ножки пучка Гиса. При этом интервал QT практически не изменяется. Такая же тенденция сохранялась и в течение года. Нужно отметить что несмотря на наличие умеренного холинолитического эффекта обоих препаратов, приём

аксаритмина сопровождался незначимым учащением ЧСС (+6,8%), этацизина (-3,7%) и пропafenона (-6,2%) незначимым урежением ЧСС.

По результатам исходной ЭхоКГ у больных, включенных в исследование (эффективность аксаритмина при ЖЭ), размеры полостей сердца и сократительная функция миокарда ЛЖ были в пределах нормы. Через 12 месяцев после приема препаратов повторно проведено ЭхоКГ для изучения влияния препаратов на структурно-функциональные показатели сердца. На фоне приема исследуемых препаратов достоверных изменений структурно-функциональных показателей сердца не выявлено ( $p > 0.05$ ). Следовательно, можно предположить, что у лиц без выраженных органических изменений сердца при длительном приеме аксаритмин, пропafenон и этацизин не ухудшали сократительную функцию миокарда.

Учитывая, что все препараты элиминируются либо «печеночным» либо «почечным» путями либо обоими из них, было важно оценить влияние аксаритмина на биохимические показатели печени и почек. Аксаритмин также как пропafenон и этацизин не влиял на показатели АЛТ ( $29,9 \pm 1,3$  U/l к 1 году), АСТ ( $25,9 \pm 1,7$  U/l к 1 году), общего билирубина ( $18,3 \pm 1,3$  мкмоль/л к 1 году), мочевины ( $6,4 \pm 1,3$  ммоль/л к 1 году) и креатинина ( $57,2 \pm 1,2$  мкмоль/л к 1 году).

В исследование побочные действия различной степени выраженности при приеме аксаритмина в дозе 75-112,5 мг/сут наблюдались у 2 (4%) пациентов. Побочные действия были экстракардиальными: головокружение, головная боль, нарушение фиксации взора, подташнивание. На этапах не наблюдалось новых случаев НЛР, отказов от приема препарата также не встречалось. На фоне приема этацизина у 2 (6,7%) больных наблюдалось головокружение при повороте головы в сторону различной степени не требующее отмены препарата.

Если в начале терапии в группах с назначением аксаритмина и этацизина были случаи удовлетворительной переносимости (4% и 6,7% соответственно), то в дальнейшем во всех группах отмечались пациенты только с «очень хорошей» и «хорошей» переносимостью (84% и 16% к 1-месяцу, 82,3% и 17,7% к 12-месяцу в группе аксаритмина, 93,3% и 6,7% к 1-месяцу, 91,3% и 8,7% к 12-месяцу в группе пропafenона, 81,4% и 18,6% к 1-месяцу, 81,8% и 18,2% к 12-месяцу в группе этацизина).

## ВЫВОДЫ:

На основании проведенных исследований диссертации на соискание учёной степени доктора философии (PhD) по медицинским наукам на тему: **«Клиническая эффективность и безопасность аксаритмина при длительном применении у больных с различными нарушениями ритма сердца»** сформулированы следующие выводы:

1. Аксаритмин не уступал пропafenону по эффективности (73,3% и 70% соответственно) и времени купирования ( $4,12 \pm 3,87$  ч и  $4,45 \pm 4,19$  ч соответственно) пароксизмов ФП.
2. Профилактическая эффективность аксаритмина (в т.ч. в комбинации с бета-блокаторами) в дозе 75-112,5 мг/с при рецидивирующих формах ФП сопоставима с «эталонным» препаратом пропafenоном в дозе 450-600 мг/с. По мере прохождения этапов наблюдения отмечается снижение профилактической эффективности аксаритмина (86,7%, 80% и 73,3% через 1-, 6- и 12 месяцев лечения), в большей степени за счет уменьшения доли больных с абсолютной противорецидивной эффективностью.
3. Более пожилой возраст и увеличение размера ЛП оказались факторами влияющими на недостаточную эффективность аксаритмина в профилактике рецидивов фибрилляции предсердий на всех этапах наблюдения.
4. При курсовом приёме аксаритмин в дозе 75-112,5 мг/сут оказывает сопоставимый положительный ААЭ с этацизином в дозе 150-225 мг/сут при желудочковой экстрасистолии (88% против 90% соответственно).
5. На фоне приёма аксаритмина параметры ЭКГ, ЭхоКГ и биохимических тестов существенно не менялись. Переносимость препаратов (аксаритмин, пропafenон, этацизин) в основном оценена как "очень хорошая" (82,3%, 93,3% и 81,8% соответственно к 12-месяцу), что позволяло пациентам принимать препараты длительно и при необходимости увеличивать дозу.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04/30.12.2019.Tib.64.01 ON AWARDING THE  
SCIENTIFIC DEGREES AT REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC  
AND PRACTICAL MEDICAL CENTER OF CARDIOLOGY**

---

**REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC AND PRACTICAL MEDICAL  
CENTER OF CARDIOLOGY**

**KUCHKAROV HUSNIDDIN SHAKHOBITDINOVICH**

**CLINICAL EFFECTIVENESS AND SAFETY OF AKSARITMIN IN LONG-  
TERM USE IN PATIENTS WITH VARIOUS HEART RHYTHM  
DISORDERS**

**14.00.06 – Cardiology**

**DISSERTATION ABSTRACT**  
**of the doctor of Philosophy (PhD) on medical sciences**

**TASHKENT – 2023**

**The theme of the doctoral dissertation (DSc) registered by the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under B2021.2.PhD/Tib1825.**

The dissertation was carried out at the Republican specialized scientific-practical medical center of cardiology.

The abstract of the doctoral dissertation in the three languages (Uzbek, Russian, English (resume)) has been posted on the website of the Scientific Council ([www.cardiocenter.uz](http://www.cardiocenter.uz)) and the information – educational portal «Ziyonet» at ([www.ziyonet.uz](http://www.ziyonet.uz)).

<b>Scientific consultant:</b>	<b>Zokirov Nodir Uzuevich</b> Doctor of Medicine
<b>Official opponents:</b>	<b>Gadoev Abdugaffor Gadoevich</b> Doctor of Medicine, Professor <b>Kurbanov Nurali Abdurakhmonovich</b> Doctor of Medicine
<b>Leading organization:</b>	<b>Republican specialized scientific and practical medical center for therapy and medical rehabilitation</b>

The defense of the dissertation will be held on «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_2023, at \_\_\_\_\_ at the meeting of the Scientific Council number DSc.04/30.12.2019.Tib.64.01 at Republican specialized scientific-practical medical center of cardiology (Address: 4 Osiyo str., Mirzo Ulugbek district, 100052 Tashkent. Uzbekistan. Tel/Fax: (99871) 234-16-67, e-mail: [cardiocenter@mail.ru](mailto:cardiocenter@mail.ru))

The doctoral (DSc) dissertation can be reviewed at the Information-resource center of Republican specialized scientific-practical medical center of cardiology (is registered under #\_\_\_\_\_). Address: 4 Osiyo str., Mirzo Ulugbek district, 100052 Tashkent. Uzbekistan. Tel/Fax: (99871) 234-16-67.

The abstract of dissertation sent out «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_2023 year.

(Protocol of mailing № \_\_\_\_\_ from «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_2023 year).

**R.D.Kurbanov**

Chairman of the Scientific Council on Award of the Scientific Degrees, Doctor of Medicine, Academic

**G.U. Mullabaeva**

Scientific Secretary of the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Medicine

**A.B. Shek**

Chairman of the Scientific Seminar of the Scientific Council on Award of the Scientific Degrees, Professor

## INTRODUCTION (abstract of the PhD dissertation)

**The aim of the study** is to determine the clinical efficacy and safety of a new local antiarrhythmic drug of plant origin assigned to class I C (conditionally) aksaritmin with long-term use (12 months) in patients without or with minimal organic changes in the myocardium with various cardiac arrhythmias.

**The object of the study** were 140 patients with AF and VA without or with minimal organic changes in the myocardium with various cardiac arrhythmias under supervision at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Cardiology.

**The scientific novelty of the research** consists of the following:

For the first time, the prophylactic antiarrhythmic efficacy of aksaritmin was determined in recurrent forms of atrial fibrillation in patients without or with minimal organic changes in the myocardium;

For the first time, the prophylactic antiarrhythmic efficacy of aksaritmin was determined in patients with ventricular arrhythmias without or with minimal organic changes in the myocardium;

For the first time, the safety of aksaritmin was determined during long-term use in patients with no or minimal organic changes in the myocardium, with AF or VA.

**Implementation of the research results.** Based on the results obtained on the study of the clinical efficacy and safety of aksaritmin with long-term use in patients with various cardiac arrhythmias without or with minimal organic changes in the myocardium:

A methodological recommendation on the topic “Antiarrhythmic efficacy and safety of aksaritmin with long-term use” was approved and implemented (Conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan dated 12.09.2022, № 8n-P/977). The introduction of the data developed in these guidelines made it possible to determine the optimally effective and safe doses of aksaritmin, thereby improving the treatment and prevention of complications of various cardiac arrhythmias.

Fragments of the results obtained on the study of the clinical efficacy and safety of the local antiarrhythmic drug class I C (conditionally) aksaritmin with long-term use (12 months) in patients without or with minimal organic changes in the myocardium with various cardiac arrhythmias have been introduced into clinical practice, in particular, into the practice of Karshi and Fergana branches of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Cardiology (Conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan dated 24.10.2022. № 8n-3/572). The results of the implementation allowed to optimize the prevention of AF and antiarrhythmic treatment of VA in patients without or with minimal organic changes in the myocardium, improve the quality of life and reduce the level of disability, as well as reduce repeated hospitalizations.

**The structure and scope of the dissertation.** The dissertation consists of an introduction, four chapters, a conclusion, a list of references. The volume of the dissertation is 101 pages.

**ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ**  
**СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ**  
**LIST OF PUBLISHED WORKS**

**I бўлим (I часть; part I)**

1. Курбанов Р.Д., Закиров Н.У., Кучкаров Х.Ш., Ирисов Дж.Б. Предварительные результаты 6-месячного применения отечественного антиаритмического препарата аксаритмин. Кардиология Узбекистана. 2020. №1. стр 27-32. (14.00.00. №10)
2. Кучкаров Х.Ш. Предварительные результаты противорецидивной эффективности Аксаритмина при фибрилляции предсердий. Кардиология Узбекистана. 2021. №2. стр 30-36. (14.00.00. №10)
3. Қўчкаров Х.Ш., Закиров Н.У., Кабилова Д.К., Фазилбекова З.Н. Ўсимлик моддаларидан тайёрланган антиаритмик воситалар истиқболи. Ўзбекистон терапевтик ахборотномаси. 2022, №1, стр 243-250. (14.00.00. №7)
4. H.Sh.Kuchkarov, N.U.Zakirov, Sh.K.Azizov, O.S.Salayev, Dj.V.Irisov. Comparative effectiveness of propafenone and aksaritmin for conversion of paroxysmal atrial fibrillation. Art of Medicine. International Medical Scientific Journal. 2022, Volume 2, Issue 1, pages 258-264. (14.00.00. №3)
5. Кучкаров Х.Ш., Закиров Н.У. Антиаритмическая эффективность и безопасность аксаритмина при желудочковой экстрасистолии. Бюллетень Ассоциации врачей. 2022. №2. стр 43-50. (14.00.00. №17)
6. Курбанов Р.Д., Зокиров Н.У., Кучкаров Х.Ш. Современные подходы к диагностике и лечению фибрилляции предсердий. Кардиология Узбекистана 2021. №4. стр 39-49. (14.00.00. №10)
7. Курбанов Р.Д., Кучкаров Х.Ш., Зокиров Н.У., Султонов Б.А. Хроническая сердечная недостаточность и фибрилляция предсердий. Бюллетень Ассоциации врачей. 2021. №4. стр 108-116. (14.00.00. №17)

**II бўлим (II часть; part II)**

8. Kuchkarov H.Sh., Zakirov N.U., Kurbanov R.D. Comparative effectiveness of Propafenone and Aksaritmin for conversion of paroxysmal atrial fibrillation. EHRA 2022. Europace 2022 Volume 24 Supplement 1 i89
9. Кучкаров Х.Ш., Закиров Н.У., Ирисов Дж.Б., Курбанов Р.Д., Кабилова Д.К. ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ АКСАРИТМИНА ПРИ ЖЕЛУДОЧКОВОЙ ЭКСТРАСИСТОЛИИ. Российский национальный конгресс кардиологов 2022. стр 83-84.

10. Курбанов Р.Д., Кучкаров Х.Ш., Зокиров Н.У. Оценка купирующей эффективности Аксаритмина при фибрилляции предсердий. V съезд Ассоциации врачей экстренной медицинской помощи. 2021. Стр 233.

11. Курбанов Р.Д., Зокиров Н.У., Кучкаров Х.Ш. Оценка купирующей эффективности Пропафенона при фибрилляции предсердий. V съезд Ассоциации врачей экстренной медицинской помощи. 2021. Стр 234.

12. Кучкаров Х.Ш., Зокиров Н.У. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ АКСАРИТМИНА С ЭТАЦИЗИНОМ ПРИ ЖЕЛУДОЧКОВОЙ ЭКСТРАСИСТОЛИИ. Кардиология Узбекистана 2021. №3. стр 99.

13. Кучкаров Х.Ш. Предварительные результаты противорецидивного эффекта аксаритмина при фибрилляции предсердий. Евразийский конгресс кардиологов 2021. Стр 21.

14. Кучкаров Х.Ш., Курбанов Р.Д., Закиров Н.У., Ирисов Дж.Б. Результаты 6-месячного применения отечественного антиаритмического препарата аксаритмин. Российский национальный конгресс кардиологов 2022. стр 83-84.

15. Qo'chqorov H.Sh., Zokirov N.U. Mahalliy antiaritmik dori vositasi aksaritmini turli xil ekstrastoliyalarda qo'llash. O'zbekiston kardiologiyasi 2020. №3. стр 171-172.

16. Кучкаров Х.Ш., Закиров Н.У., Ирисов Дж.Б., Абдувалиева Г.А. Промежуточные результаты применения аксаритмина у больных с различными нарушениями ритма сердца. Международная конференция «Спорные и нерешённые вопросы кардиологии 2019» Евразийский кардиологический журнал. 2019. Стр 44.

17. Кучкаров Х.Ш., Закиров Н.У. Применение отечественного антиаритмического препарата аксаритмин при различных формах экстрасистолии. Международная конференция «Спорные и нерешённые вопросы кардиологии 2020» Евразийский кардиологический журнал. 2020. Стр 65.

18. Кучкаров Х.Ш., Зокиров Н.У., Ирисов Дж.Б. Оценка длительной антиаритмической эффективности аксаритмина при различных нарушениях ритма сердца. Кардиология Узбекистана 2019. №2. стр 11-12.

### **Методические рекомендации**

(Заключение Мин. Здрав. от 12.09.2022 г. № 8-н-Р/977). Кучкаров Х.Ш., Закиров Н.У., Курбанов Р.Д. АНТИАРИТМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ АКСАРИТМИНА ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ПРИМЕНЕНИИ (Методические рекомендации).