

**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**

**МАШКУРОВА ЗАРИНГИЗ ТОЛКУНОВНА**

**ЭССЕНЦИАЛ ГИПЕРТЕНЗИЯДА АЗИЛСАРТАННИ ИНДАПАМИД  
ВА НИТРЕНДИПИН БИЛАН БИРГАЛИКДА ҚЎЛЛАНИЛГАНДАГИ  
ОРГАНОПРОТЕКТИВ САМАРАДОРЛИГИ**

**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)**

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

**Машкурова Зарингиз Толкуновна**

Эссенциал гипертензияда азилсартанни индапамид ва нитрендипин билан биргаликда қўлланилгандаги органопротектив самарадорлиги..... 5

**Машкурова Зарингиз Толкуновна**

Органопротективная эффективность комбинированного применения азилсартана с индапамидом и нитрендипином у больных эссенциальной гипертензией..... 24

**Mashkurova Zaringiz Tolkunovna**

Organoprotective efficacy of the combined use of azilsartan with indapamide and nitrendipine in patients with essential hypertension..... 42

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

Список опубликованных работ  
List of published works..... 44

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОЛАШТИРИЛГАН 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**

**МАШКУРОВА ЗАРИНГИЗ ТОЛКУНОВНА**

**ЭССЕНЦИАЛ ГИПЕРТЕНЗИЯДА АЗИЛСАРТАННИ ИНДАПАМИД  
ВА НИТРЕНДИПИН БИЛАН БИРГАЛИКДА ҚЎЛЛАНИЛГАНДАГИ  
ОРГАНОПРОТЕКТИВ САМАРАДОРЛИГИ**

**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 B2021.1.PhD/Tib1826 рақам билан рўйхатга олинган.**

Диссертация Республика ихтисолаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт марказида бажарилган.

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.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)) манзилларига жойлаштирилган.

**Илмий раҳбар:** **Абдуллаева Гузал Жалолиддиновна**  
тиббиёт фанлари доктори

**Расмий оппонентлар:** **Нуриллаева Наргиза Мухтархановна**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Расулова Зульфия Дадаевна**  
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 шаҳри, Мирзо Улуғбек тумани, Осиё кўчаси 4-уй. Тел./Факс (99871) 237-31-57, e-mail: [info@cardiocenter.uz](mailto:info@cardiocenter.uz)).

Диссертация билан Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт маркази Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (\_\_\_\_ рақам билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100052, Тошкент Мирзо Улуғбек тумани, Осиё кўчаси, 4-уй. Тел./Факс (99871) 237-31-57).

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

**Р.Д.Қурбанов**

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

**Г.У.Муллабаева**

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори

**А.Б.Шек**

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

## **КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертациясининг аннотацияси)**

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати.** Артериал гипертензия (АГ) ўлим ва касалланиш даражаси юқори, соғлиқни сақлаш тизими учун моддий юк бўлган глобал пандемия бўлиб қолмоқда. NHANES тадқиқоти натижалари кўрсатишича, «71-80% бемор антигипертензив терапияга муҳтож ва уларнинг фақатгина 45-50 фоизда артериал босим (АБ) адекват равишда назорат қилинади»<sup>1</sup>. АБнинг мақсад қилинган даражаларига эриша олмаслик нишон аъзоларнинг клиник кўринишлар пайдо бўлгунига қадар шикастланишига, хусусан, чап қоринча миокарди ва қон томир деворининг шикастланишига, кейинчалик уларнинг ремоделланишига олиб келади. Шу муносабат билан АГ да чап қоринча гипертрофияси (ЧКГ) регрессига, тузилма-қон томир бузилишлари коррекциясига ва артериялар эластиклигини яхшилашга қаратилган даволашни оптималлаштириш кардиологиянинг долзарб ва мураккаб муаммоларидан бири ҳисобланади.

Дунёда антигипертензив препаратлар турли комбинацияларининг органопротектив самарадорлигини ўрганиш бўйича илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Шу муносабат билан уйқу артерияларининг тузилмафункционал кўрсаткичларини, миокарднинг морфофункционал кўрсаткичларини, артериал қаттиқликни коррекция қилиш ва хавф омилларини, артериал босим суткалик профилини ҳисобга олган ҳолда клиник-гемодинамик кўрсаткичларини яхшилаш муносабатида янги антигипертензив препаратлар ва уларнинг янги комбинацияларини ўрганишга қаратилган илмий тадқиқотлар алоҳида аҳамият касб этмоқда. Шунини таъкидлаш лозимки, ушбу йўналишдаги илмий тадқиқотлар фармацевтика компаниялари томонидан антигипертензив дориларининг янги, янада самарали фиксацияланган комбинацияларини ишлаб чиқариш учун асос бўлиши мумкин.

Мамлакатимизда юрак-қон томир тизими касалликларини эрта аниқлаш ва даволашни оптималлаштириш ҳамда асоратларини камайтириш устивор йўналишлар ҳисобланади. Шу муносабат билан «...мамлакатда тиббий ёрдам самарадорлигини, сифатини ва оммавийлигини ошириш, шунингдек, тиббий стандартизация тизимини шакллантириш, диагностика ва даволашнинг юқори технологик услубларини тадбиқ этиш, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш, патронаж-диспансер даволашнинг самарали моделларини барпо қилиш ҳисобига касалликларни профилактика қилиш...»<sup>2</sup> бўйича вазифалар белгиланди. Шунинг учун органопротекция ва юрак-қон томир асоратларини камайтириш мақсадида антигипертензив терапияни оптималлаштиришга қаратилган артериал гипертензия соҳасида тадқиқотлар ўтказиш Республикаимизда устивор ва долзарб ҳисобланади.

2017 — 2021 йилларда Ўзбекистон Республикаси ривожланишининг 5 та устивор йўналишлар и бўйича ҳаракатлар Стратегиясига мувофиқ тиббиёт

<sup>1</sup> National Center for Health Statistics (US et al. Health, United States, 2013: With special feature on prescription drugs. – 2014.

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

хизматлари сифатини яхшилаш, “тиббий ва ижтимоий—тиббий хизматлар сифатини ошириш, касалланиш даражасини пасайтириш, аҳоли ҳаёт давомийлигини ошириш” бўйича муҳим вазифалар белгиланди. Ушбу диссертация иши Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги “Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича ҳаракатлар стратегияси тўғрисида”ги ПФ-4947 сонли, 2018 йил 7 декабрдаги “Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида”ги ПФ-5590 сонли фармонларида, Ўзбекистон Республикаси Президентининг “Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017 – 2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантиришни чора-тадбирлари тўғрисида”ги ПҚ-3071 қарорида ва бошқа меърий-ҳуқуқий актларда қўйилган вазифаларни бажариш учун хизмат қилади.

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

**Муаммонинг ўрганганлик даражаси.** Йирик эпидемиологик ва клиник тадқиқотлар кардиоваскуляр ходисалар, жумладан, фатал оқибатлар хавфининг ривожланишида ортган АБнинг катта аҳамиятини исботлади (Сидоров М. Н. ва бошқалар, 2001). Хусусан, юрак-қон томир ходисалари хавфи, жумладан, юрак ишемик касаллиги, цереброваскуляр касалликлар ва буйрак шикастланиши хавфи систолик АБ (САБ) даражаси билан тўғридан-тўғри боғлиқ (Муромцева Г.А. ва бошқалар, 2014). Яқинда кардиологик амалиётда АГли беморларда қон томирлар ремоделланиши маркери сифатида қон томир қаттиқлигини баҳолаш услублари тадбиқ қилина бошлади (Gavras N. et al., 1978; Скворцов А. А., Мареев В. Ю., Беленков Ю. Н., 2008). Кўпгина эпидемиологик тадқиқотларда [RACE, AIRE, PREVENT, CARE] марказий артериялар ҳолатини ўрганиш мақсадида пульс тўлқини тезлиги (ПТТ) қўлланилади, ушбу кўрсаткич артериялар тузилмасини ва уларнинг эластиклик хусусиятларини ўз ичига олган ҳолда артериал қаттиқлигининг асосий маркери бўлиб ҳисобланган (Преображенский Д.В., Патарая С.А., 2006; Бойцов С. А., Колос И. П., 2008; Akishita M. et al., 1999; Horiuchi M., Akishita M., Dzau V. J., 1999).

Замонавий Европа тавсиялари (ESC/ESH 2018) асосида кўпчилик беморларга терапияни препаратларнинг иккилама комбинациясидан: ангиотензин айлантирувчи фермент ингибитори (ААФИ) ёки II ангиотензин рецепторлари блокатори (АРБ) + диуретик ёки кальций каналлари блокатори (ККБ)дан бошлаш кўрсатилган. Юқори бўлмаган АГли беморлар (АБ нормал қийматларга яқин), жуда кекса ва қувватсизланган кишилар бундан истисно. АРБ синфининг янги вакили бўлиб азилсартан ҳисобланади, у АТ1-рецепторига жуда яқинлиги ва ишончли боғланиш билан фарқланади, бу эса аввалроқ ўтказилган тадқиқотларда исботланган кучли ва давомийли

антигипертензив таъсирни таъминлайди (Julius S. et al., 2004; Cuspidi C. et al., 2002; Weir M. R. et al., 1998; Galle J. et al., 2008; Estep J. D. et al., 2015).

Хусусан, АБ ни офис ўлчаш ва суткалик мониторинг унинг валсартан, кандесартан ва олмесартанга нисбатан АБ ни пасайтиришда статистик ишончли устунлиги маълумотларига кўра кўрсатилган (Brenner B. M. et al., 2001). Маълумки, энг кўп тайинланадиган ва ўрганилган дигидропиридинли ККБ бўлиб амлодипин ҳисобланади. Унинг юқори антигипертензив ва органопротектив самарадорлиги аллақачон исботланган. Шу билан бирга нитрендипин кам ўрганилган нейропротектив фаолликка эга ККБ ҳисобланади. Тиазидли ва тиазидга ўхшаш диуретиклар ҳар қандай комбинацияли терапия учун “олтин” стандарт бўлиб қолган. Ушбу диуретиклар гуруҳининг энг ёрқин вакили индапамид ҳисобланади, унинг фарқли томони метаболик нейтраллик ва вазодилатацияловчи фаолликдан иборат. Унинг кекса беморларда ва юрак етишмовчилиги бор беморларда яққол ифодаланган ижобий самаралари уни эссенциал гипертензия (ЭГ)ли беморларнинг кўпчилигида устивор қилади.

Шу муносабати билан, тадқиқотимизнинг мақсади бўлиб юқори ва жуда юқори хавфга эга ЭГли беморларда антигипертензив ва органопротектив самараларга эришишда азилсартаннинг индапамид ва нитрендипин билан комбинацияли қўлланилиши имкониятларини қиёсий баҳолаш ҳисобланади.

**Тадқиқотининг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот режалари муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.** Диссертация иши Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш Вазирлиги Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт маркази илмий лабораторияси базасида ПЗ-2017-091210-сонли “Эссенциал гипертонияда қон томирларнинг барвақт қаришини эрта диагностика қилиш услубларини ишлаб чиққан ҳолда атеросклерознинг дифференциал фармакотерапиясини оптималлаштириш” ва ПЗ-202007075-сонли “Генетик ва эпигенетик предикторларни ҳисобга олган ҳолда эссенциал гипертензияни диагностика қилиш, прогноз қилиш ва даволашнинг дифференциал алгоритмик модулини ишлаб чиқиш” амалий грантлари доирасида бажарилган (2018-2020 йиллар).

**Тадқиқотнинг мақсади** юқори ва жуда юқори хавфга эга ЭГли беморларда антигипертензив ва органопротектив самараларга эришиш учун азилсартаннинг индапамид ва нитрендипин билан комбинацияли қўлланилиши ёрдамида антигипертензив терапиянинг оптималлаштирилган услубларини ишлаб чиқишдан иборат.

**Тадқиқотнинг вазифалари:**

азилсартанни индапамид ва нитрендипин билан комбинацияли қўллашнинг антигипертензив самарадорлигини АБ офис қийматлари динамикаси ва АБ ни суткалик мониторинг кўрсаткичлари бўйича баҳолаш;  
эссенциал гипертензияли беморларда азилсартанни индапамид ва нитрендипинбилан комбинацияли қўллашнинг қон томирлар таранглик-эластиклик хусусиятларига таъсирини баҳолаш;

азилсартанни индапамид ва нитрендипин билан комбинацияли кўллашнинг нефропротектив самарадорлигини аниқлаш;

эссенциал гипертензияли беморларда терапия иккита режимининг биокимёвий кўрсаткичлар динамикасига таъсирини баҳолаш;

азилсартаннинг индапамид ва нитрендипин билан комбинацияли терапиясини юрак тузилма-функционал кўрсаткичлари динамикасига таъсирини баҳолаш.

**Тадқиқотнинг объекти** иккала жинсга мансуб 30 дан 75 гача бўлган ёшдаги I-II даражали АГли (ESC/ESH, 2018) 101 та беморлар олинган.

**Тадқиқотнинг предмети** сифатида физикал текширув; АБнинг суткалик профилини аниқлаш; юракнинг морфо-функционал кўрсаткичларини баҳолаш; умумий уйку артерияларининг интима-медиа комплексини баҳолаш; худудий ва тизимли қон томир қаттиқлигини аниқлаган ҳолда қон томирларнинг таранглик-эластиклик хусусиятларини баҳолаш; қоннинг биокимёвий профилини баҳолаш; ренал функцияни баҳолаш олинган.

**Тадқиқот усуллари** сифатида клиник ҳолатни баҳолаш, эхокардиография, доплерография, аппланацион тонометрия, биокимёвий, инструментал тадқиқот услублари, шунингдек статистик таҳлилдан фойдаланилган.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

илк бор ЭГ билан хасталанган беморларда азилсартаннинг индапамид билан 6 ойлик терапияси фонида азилсартан ва нитрендипин билан терапияга нисбатан тунги АБ диппинги анча яхшиланиши кўсатилган, хусусан, нон-диппер беморлар сони 72 фоиздан 44 фоизгача камайди ва дипперлар сони 10 фоиздан 32 фоизгача ортганлиги аниқланган;

илк бор ўзбек популяциясига мансуб ЭГли беморларда азилсартаннинг индапамид билан 6 ойлик терапияси фонида азилсартан ва нитрендипин билан терапияга нисбатан кардио- ва вазопротекция афзаллиги кўрсатилган;

АБСП бузилган ЭГли беморларда азилсартаннинг индапамид билан 6 ойлик терапияси фонида азилсартан ва нитрендипин билан терапияга нисбатан аҳамиятга эга кардио-, вазо- ва нефропротектив самарадорлиги намоён қилинган;

илк бор азилсартаннинг индапамид ва нитрендипин билан комбинацияли терапияси метаболик профилга ижобий таъсири ва аъло нефропротекцияси кўрсатилди, бунда азилсартан ва индапамид гуруҳи ушбу таъсирда устунлиги қайд этилган .

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

барча ЭГли беморларда юрак-қон томир ремоделланишии предикторларини аниқлаш мақсадида ЭхоКГ, БЦА УТТ, аппланацион тонометрия услублари ёрдамида нишон аъзоларнинг симптомсиз шикастланишини ўз вақтида аниқлаш таклиф этилган.

ЭГли беморларнинг комплекс текширувига антигипертензив терапияни дифференциал танлаш учун АБни суткалик мониторинг ҳамда тунги АБ диппингини аниқлашни киритиш таклиф этилган.

нишон аъзоларнинг шикастланиши бор ва АБнинг тунги диппинги бузилган юқори ва жуда юқори хавфдаги ЭГ ли беморларга азилсартан ва индапамид билан икки компонентли бошланғич терапия ўтказиш тавсия этилган.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.** Тадқиқотнинг илмий аҳамияти шундан иборатки, илк бор юқори ва жуда юқори хавфли ЭГли беморларда азилсартаннинг индапамид билан 6 ойлик комбинацияли терапияси қиёсий самарадорлиги ҳамда ЭГли беморларда азилсартан ва нитрендипин билан бўлган терапияга нисбатан АБ тунги диппингини яхшиланишида, шунингдек, кардио, вазо- ва нефропротекцияда азилсартаннинг индапамид билан комбинацияли терапияси афзаллиги кўрсатилди.

Тадқиқотнинг амалий аҳамияти нишон аъзоларнинг симптомсиз шикастланишини ЭхоКГ, БЦА УТТ, аппланацион тонометрия услублари ёрдамида нишон аъзоларнинг симптомсиз шикастланишини ўз вақтида аниқлаш заруратидан, шунингдек, антигипертензив терапияни дифференциал танлаш мақсадида ЭГли беморларнинг комплекс текширувига АБ тунги диппингини аниқлаган ҳолда АБни суткалик мониторингни киритилиши мақсадга мувофиқлигидан иборат, бу эса ЭГли беморларда даволашга, касалликни профилактика қилишга, беморлар ҳаёт сифатини яхшилашга самарали ёндашувга шубҳасиз ёрдам беради.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** ЭГли беморларда азилсартаннинг индапамид ва нитрендипин билан комбинацияли қўлланилиши органопротектив самарадорлигини илмий жорий қилиш натижалари асосида:

ЭГли беморларда нишон органларнинг зарарланишинг эрта прогнозлаш буйича олинган илмий натижалар асосида ишлаб чиқилган “Эссенциал гипертензияли беморларда самарали органопротекция учун антигипертензив терапияга дифференциал ёндашув” (Соғлиқни Сақлаш Вазирлигининг 2021 йил 19 ноябрдаги 8н-р/1145-сонли хулосаси) услубий тавсиянома шакллантирилган ва тасдиқланган. Илмий натижаларни тадбиқ этиш кўрсатдики, юқори ва жуда юқори хавфи бор ҳамда клиникагача нишон аъзолар шикастланиши ва АБнинг тунги диппинги бузилган ЭГли беморларга азилсартан ва индапамид билан комбинацияли терапия тавсия этилган;

ЭГли беморларда азилсартаннинг индапамид ва нитрендипин билан комбинацияли қўлланилиши органопротектив самарадорлигини тадқиқ қилиш ва фармакотерапияни оптималлаштириш бўйича олинган натижалар амалий тиббиётга жорий қилинган ва Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт маркази бўлимлари ишида, Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт маркази Қарши ва Жиззах филиаллари ишида қўлланилмоқда (Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни Сақлаш Вазирлигининг 2022 йил 2 августдаги 8н-з/403-сонли хулосаси). Тадбиқ қилиш натижалари АБ рақамларини ўз вақтида назорат қилишга, ЮҚТА иккиламчи профилактикасини самарали ўтказишга,

индивидуал фармакотерапияни танлашга, беморларнинг даволанишга мойиллигини оширишга, ва шу билан беморлар ҳаёт сифатини яхшилашга, ногиронлик ва ўлим даражасини пасайтиришга, госпитализациялар сонини камайтиришга, меҳнатга лаёқатсизлик кунлари сонини камайтиришга ва даволашга сарфланадиган маблағларни 23 фоизга тежашга имкон берган.

**Тадқиқот тури натижаларининг апробацияси.** Ушбу тадқиқот натижалари 11 та халқаро ва 6 та республика миқёсидаги илмий-амалий конференцияларда муҳокама қилинди.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги.** Диссертация мавзуси бўйича 32 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 4 та мақола, жумладан 3 таси Республика ва 1 таси халқаро илмий журналларда чоп этилган.

**Диссертация тузилиши ва ҳажми.** Диссертация таркиби кириш, 4 та асосий боб, хулоса ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 108 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 биринчи **“ЭГ билан хасталанган беморларда юрак қон томир асоратларини ривожланишида нишон аъзоларнинг шикастланиш роли”** бобида эссенциал гипертензия (ЭГ)ли беморларда юрак-қон томир асоратлари ривожланишида нишон аъзоларнинг шикастланиши роли ҳақидаги маълумотлар келтирилган адабиётлар шарҳи баён қилинган, хусусан, чап қоринча гипертрофияси (ЧҚГ), чап қоринча диастолик дисфункцияси (ЧҚДД), тузилма-қон томир ўзгаришлари ва қон томирлар каттиқлиги юрак-қон томир касалликлари (ЮҚТК) нинг юқори хавфи маркёрлари ва ЮҚТК мавжуд шахсларда юрак-қон томир асоратлари предиктори деб тан олинган йирик эпидемиологик тадқиқотлар шарҳи ўтказилган, ЭГли беморларда артериал босими суткалик профили (АБСП) нинг юрак-қон томир ремоделланиши билан ўзаро боғлиқлиги бўйича адабиёт маълумотлари муҳокама қилинган, ЭГли беморларда органопротекцияда комбинацияли антигипертензив терапиянинг аҳамиятига тегишли клиник тадқиқотларнинг қисқа шарҳи берилган, шунингдек, 1-типдаги ангиотензин рецепторлари янги блокатори – азилсартан тўғрисида маълумотлар тақдим этилган.

Диссертациянинг **“Беморларнинг клиник хусусиятлари ва тадқиқот дизайни”** иккинчи бобида тадқиқотнинг услублари тақдим этилган. Илмий ишда қўйилган мақсаддан келиб чиққан ҳолда клиник кузатув учун иккала жинсга мансуб ёши 30 дан 70 гача бўлган, 2020-2022 йиллар даврида Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт маркази артериал гипертония лабораториясида амбулатор кузатувдан ўтган I-II даражали АГ (ESC/ESH, 2018) билан касалланган 101 та бемор жалб қилинган. Беморларнинг клиник тавсифномаси тақдим қилинади (1-жадвал). Беморларнинг ўртача ёши  $53,1 \pm 11,2$  ни, АГнинг ўртача давомийлиги  $8,5 \pm 7,2$  йилни ташкил қилди. Тадқиқотдан истисно қилиш мезонлари қуйидагилардан иборат бўлди: симптоматик артериал гипертензия; III-IV ФС зўриқиш стенокардияси, II-III босқичдаги сурункали юрак етишмовчилиги; юрак ритми бузилиш бўлган беморлар; ностабил стенокардиянинг барча шакллари; анамнезда ўткир мия қон айланиши бузилиши ва охириги йилда инфарктдан кейинги кардиосклероз, оғир моддалар алмашинуви бузилишлари, буйрак ва жигар етишмовчилиги, оғир ёндош касалликлар, қандли диабет мавжудлиги, беморнинг тадқиқотда иштирок этишга норозилиги. Текширишдан бир ҳафта олдин беморларда антигипертензив терапия бекор қилинди. Зарурат туғилганда АБ нинг юқори рақамларини коррекция қилиш учун сублингвал коринфар, каптоприл ёки капотен қўлланилди.

6 ой давомида индапамид ва нитрендипиннинг азилсартан билан комбинацияли терапиясини олган ЭГли беморлар клиник тавсифномаси

Кўрсаткичлар	Умумий гуруҳ, n=101	1 – терапия гуруҳи (Азилсартан + Индапамид) n=50	2 – терапия гуруҳи(Азилсартан+ Нитрендипин) n=51	Median Test	
				$\chi^2$	p
Ўртача ёши (йил)	53,1±11,2	50,9±10,6	55,3±11,5	3,58	0,058
АГ давомийлиги(йил)	8,5±7,2	7,2±6,3	9,8±7,8	1,20	0,273
САБ (мм сим. уст.)	156,2±16,6	153±14,7	159,3±17,9	0,49	0,485
ДАБ (мм сим. уст.)	90,9±11,2	90,2±11,4	91,5±11,1	0,10	0,749
АБ ўр (мм сим. уст.)	112,6±11,6	111,1±11,6	114,1±11,6	0,26	0,613
ТВИ (кг/м <sup>2</sup> )	30,7±4,6	30,7±3,8	30,6±5,3	0,01	0,921
ТВИ>30 (кг/м <sup>2</sup> ), %	53 (52,5%)	28 (56,0%)	25 (49,0%)	0,49	0,482
ТВИ>25<30 (кг/м <sup>2</sup> ), %	38 (37,6%)	19 (38,0%)	19 (37,2%)	0,01	0,938
ЧҚГ, %	80 (79,2%)	38 (76,0%)	42 (82,3%)	0,62	0,431
РЕ/РА< 1,0, %	75 (74,3%)	33 (66,0%)	42 (82,3%)	3,53	0,060
ПТТ>10 м/с, %	48 (47,5%)	22 (44,0%)	26 (51,0%)	0,49	0,482
ИМК ≥0,9 мм, %	67 (66,3%)	28 (56,0%)	39 (76,5%)	<b>4,74</b>	<b>0,029</b>
Дислипидемия, %	74 (73,3%)	36 (72,0%)	38 (74,5%)	0,08	0,776

Барча беморлар 2 та фармакотерапия гуруҳига тақсимланди: 1-гуруҳ – азилсартан ва индапамид билан комбинацияли антигипертензив терапия (АГТ) даги беморлар (n=50) ва 2-гуруҳ – азилсартан ва нитрендипин билан терапиядаги беморлар (n=51). Азилсартаннинг ўртача суткалик дозаси 49,3±6,0 мг ни, нитрендипинники – 10,88±4,3 мг ни ва индапамидники - 1,69±0,5 мг ни ташкил қилди. Тадқиқотда қуйидаги препаратлар қўлланилди: азилсартан медоксомил (Эдарби, «STADA», Германия), индапамид (Индап,

«PROMEDPRAGA», Чехия) ва нитрендипин (Нитрессан, «PROMEDPRAGA», Чехия). Препаратлар дозалари САБ нинг мақсад қилинган даражаси (<140мм сим.уст.) гача ва ДАБ нинг мақсад қилинган даражаси (<90мм сим.уст.) гача ёки ўртача АБ нинг 10% ва ундан кўпга пасайишигача ҳар 2 ҳафтада титрланди. Барча беморлар антигипертензив терапиядан ташқари гиполипидемик терапияни (розувастатин ўртача суткалик дозада) қабул қилдилар. Зарурат туғилганда индивидуал ҳолда иккиламчи профилактика сифатида антиагрегант терапия, хусусан, ацетилсалицил кислотаси 75 мг дозада тайинланди.

Барча беморларда клиник кўрув, АБ ни суткалик мониторинг, электрокардиография, эхокардиографиядоплерография билан бирга, апланнацион тонометрия, брахиоцефал артерияларнинг ультратовуш текшируви, липид спектри, қондаги глюкоза, креатинин, сийдик кислотаси, микроальбуминурия (МАУ), МАУ/пешобдаги креатининни ўз ичига олган биокиёвий таҳлил ўтказилди.

Олинган натижаларнинг статистик ишлови Microsoft Excel 2010 маълумотлар базасида Statistica 10.0 дастурини қўллаган ҳолда ўтказилди. Маълумотлар куйидаги кўринишда ифодаланди: ўртача (М)±стандарт чекланиш (SD). Тақсимланиш типига боғлиқ ҳолда узлуксиз катталиклар фарқларининг статистик аҳамиятини аниқлаш учун Стьюдентнинг t мезони (параметрик тақсимланишда) ва Уилкоксоннинг мезонлари, Манн Уитнинг U-мезони (нопараметрик тақсимланишда) қўлланилди. Дискрет ўзгарувчиларни таққослашда  $\chi^2$  мезонидан фойдаланилди. Фарқлар  $p < 0,05$  да статистик ишончли деб ҳисобланди. Гуруҳлар ичида динамик ўзгаришларни баҳолаш учун белгилар мезони, t мезони қўлланилди.

Диссертациянинг **“Эссенциал гипертензияли беморларда азилсартаннинг индапамид ва нитрендипин билан комбинацияли қўлланилиши клиник самарадорлиги”** учинчи боби. Тадқиқот баённомасига мувофиқ 6 ойлик терапияни 101 та бемор тамомлади. Умумий гуруҳда гемодинамиканинг дастлабки кўрсаткичлари куйидагилардан иборат бўлди: САБ  $156,2 \pm 16,6$  мм сим.уст., ДАБ  $90,9 \pm 11,4$  мм сим.уст., АБўр  $112,6 \pm 11,6$  мм сим.уст., ЮҚТ  $80,7 \pm 11,5$  зарб/дақ.

Азилсартан билан индапамид комбинацияли 1-гуруҳига 51 та бемор киритилган бўлиб, 6 ойлик терапияни 50 та (98,04%) бемор тамомлади, битта (1,96%) бемор препаратларни номунтазам қабул қилиш туфайли тадқиқотдан чиқиб кетди. Азилсартан билан нитрендипин комбинацияли 2-терапия гуруҳини 51 та (96,23%) бемор тугатди, 2 та (3,77%) бемор бош оғриқлари, юз қизариши, юрак уриб кетиши кўринишидаги ножўя таъсирлар ривожланиши сабабли тадқиқотдан чиқиб кетди.

Азилсартан билан индапамид комбинацияли 6 ойлик терапия жараёнида САБ ва ДАБ стабиллашуви фонида беморлар умумий клиник ҳолатининг яхшиланиши қайд этилди, бу эса бош оғриқлари, бош айланиши, энса соҳасидаги оғирликнинг камайиши билан шартланди. Умуман олганда

препаратни кўтара олиш яхши деб тавсифланди. 6 ойнинг охирига келиб, САБ нинг офис қийматлари пасайиши кўрсаткичлари  $20,8 \pm 8,5\%$  ни, ДАБ учун –  $12,9 \pm 9,6\%$  ни, ўртача АБ учун –  $16,7 \pm 7,8\%$  ни ташкил қилди, барча ҳолатлар учун  $p=0,000$ . Бунда САБ нинг мақсад қилинган даражаларига 48 та (96,0%) беморда, ДАБ учун 47 та (94,0%), АБўр учун 49 (98,0%) беморда эришилди.

Азилсартаннинг нитрендипин билан комбинацияли қўлланилиши умуман олганда қониқарли клиник самарадорлик ва кўтара олиш билан тавсифланди. САБ, ДАБ ва АБўр нинг пасайиш даражаси мувофиқ равишда  $22,2 \pm 7,0\%$ ,  $13,2 \pm 10,3\%$ ,  $17,7 \pm 7,1\%$  ни ташкил қилди, барча ҳолатлар учун  $p=0,000$ . САБ нинг мақсад қилинган даражаларига 47 та (92,2%) беморда, ДАБ учун 57 та (98,0%), АБўр учун 51 (100%) беморда эришилди. Иккала терапия режими фонида ЮҚТ нинг ижобий динамикаси қайд этилди: азилсартан билан индапамид гуруҳида  $81,7 \pm 10,1$  дан  $71,6 \pm 5,5$  зарб/дақ гача ( $p=0,000$ ), азилсартан билан нитрендипин гуруҳида  $79,8 \pm 12,7$  дан  $68,8 \pm 6,3$  зарб/дақ гача ( $p=0,000$ ) пасайди.

Қиёсий жиҳатдан иккала гуруҳда ҳам АБнинг офис қийматлари динамикаси бўйича фарқлар кузатилмади. Иккала гуруҳда юқори антигипертензив самарадорлик кузатилди.

Терапия режимидан қатъий назар АБСП кўрсаткичларининг ижобий динамикаси кўрсатилди. Хусусан, САБ ва ДАБ нинг ўртача суткалик, ўртача кундузги ва ўртача тунги қийматлари, САБ ва ДАБ нинг кундузги ва тунги вариабеллиги, шунингдек, кундузи ва тунда ортган САБ ва ДАБнинг зўриқма индекслари азилсартаннинг индапамид ва нитрендипин билан бирга қўлланилиши фонида анча пасайди. САБ нинг ўртача суткалик қиймати биринчи гуруҳда дастлаб  $140,2 \pm 15,7$  мм сим.уст. ни, динамикада –  $118,5 \pm 12,7$  мм сим.уст.ни ( $p<0,001$ ), иккинчи гуруҳда мувофиқ равишда  $142,6 \pm 15,0$  мм сим.уст.ва  $123,7 \pm 9,1$  мм сим.уст.ни ташкил қилди ( $p<0,001$ ); ДАБ нинг ўртача суткалик қиймати биринчи гуруҳда дастлаб  $87,6 \pm 13,1$  мм сим.уст. ни, динамикада –  $73,1 \pm 9,4$  мм сим.уст.ни ( $p<0,001$ ), иккинчи гуруҳда мувофиқ равишда  $85,5 \pm 10,0$  мм сим.уст. ва  $73,7 \pm 8,0$  мм сим.уст.ни ташкил қилди ( $p<0,001$ ); ўртача кундузги САБ биринчи гуруҳда дастлаб  $141,4 \pm 16,7$  мм сим.уст.ни, динамикада –  $120,1 \pm 13,3$  мм сим.уст.ни ( $p<0,001$ ), иккинчи гуруҳда мувофиқ равишда  $144,3 \pm 15,6$  мм сим.уст. ва  $124,8 \pm 8,8$  мм сим.уст.ни ташкил қилди ( $p<0,001$ ); ўртача кундузги ДАБ биринчи гуруҳда дастлаб  $89,3 \pm 14,3$  мм сим.уст.ни, динамикада –  $75,2 \pm 10,0$  мм сим.уст.ни, иккинчи гуруҳда мувофиқ равишда  $87,2 \pm 10,3$  мм сим.уст. ва  $75,5 \pm 8,1$  мм сим.уст.ни ташкил қилди ( $p<0,001$ ); ўртача тунги САБ биринчи гуруҳда дастлаб  $133,1 \pm 16,0$  мм сим.уст.ни, динамикада –  $113,9 \pm 12,4$  мм сим.уст.ни ( $p<0,001$ ), иккинчи гуруҳда мувофиқ равишда  $138,4 \pm 14,5$  мм сим.уст. ва  $121,5 \pm 12,1$  мм сим.уст.ни ташкил қилди ( $p<0,001$ ); ўртача тунги ДАБ биринчи гуруҳда дастлаб  $82,2 \pm 12,5$  мм сим.уст. ни ( $p<0,001$ ), динамикада –  $67,8 \pm 9,2$  мм сим.уст.ни, иккинчи гуруҳда мувофиқ равишда  $80,8 \pm 11,3$  мм сим.уст. ва  $69,4 \pm 10,3$  мм сим.уст.ни ташкил қилди ( $p<0,001$ ).

САБ ва ДАБнинг тунги пасайиш даражасини таҳлил қилганда иккала терапия гуруҳида маълум бир ўзига хос хусусият қайд этилди. Хусусан, биринчи терапия гуруҳида даволашдан олдин САБнинг суткалик профили бўйича нон-дипперлар сони анча устун бўлган (72,0% бемор), азилсартаннинг индапамид билан бирга қўлланилган 6 ойлик терапиясидан кейин нон-дипперлар сони 44 фоизгача анча пасайди, шунингдек дипперлар сони деярли 3 баробар ортди: даволашдан олдин – 10,0%, даволашдан кейин – 32,0% бемор ( $\chi^2=9,59$ ,  $p=0,022$ ). ДАБнинг суткалик профили бўйича аналогик таҳлил шунингдек тунги вақтда ДАБ даражаси етарли даражада пасаймайдиган беморлар сони камайганлигини аниқлади. ДАБ бўйича нон-дипперлар сони даволашдан олдин 60,0% ни, даволашдан кейин 40 фоизни ташкил қилди ( $\chi^2=8,16$ ,  $p=0,043$ ).

Азилсартан ва нитрендипин билан 6 ойлик комбинацияли терапия фонида дастлабки ва динамикада турли тунги диппингли беморлар сонидаги фарқлар кузатилмади.

Диссертациянинг **“Эссенциал гипертензияли азилсартанни индапамид ва нитрендипин билан биргаликда қўлланилганда органопротектив самарадорлиги”** тўртинчи бобида текширилаётган беморларда ИМК қалинлашуви, МАУ, креатинин миқдорининг ортиши, калава фильтрацияси тезлиги (КФТ) пасайиши билан шартланган қон томир ремоделланиши жараёнлари динамикаси изчил баён қилинган, шунингдек, иккита терапия режими жараёнида кўрсатилган ўзгаришларнинг вазо- ва нефропротектив имкониятлари баҳоланган.

Азилсартаннинг индапамид ва нитрендипин билан комбинацияли терапияси 6 ой даволашда кейин тузилма қон томир бузилишларни яхшилашга ёрдам берди, бунда биринчи гуруҳда бирмунча афзаллик кузатилди ва қайд этиш лозимки, ИМК қалинлиги чап томондан фақат азилсартаннинг индапамид билан бирга қўлланган гуруҳида ишончли камайди, бунда ИМК қалинлиги дастлаб  $0,90 \pm 0,10$  мм ни, динамикада –  $0,86 \pm 0,11$  мм ни ташкил қилди ( $p < 0,02$ ) ва нормал қийматларга эришилди.

Шунингдек, иккала гуруҳда МАУ даражасининг: биринчи гуруҳда дастлабки  $30,5 \pm 27,8$  мг/л дан динамикадаги  $17,5 \pm 18,4$  мг/л гача ( $p < 0,001$ ); иккинчи гуруҳда дастлабки  $29,3 \pm 34,9$  мг/л дан динамикадаги  $15,7 \pm 17,9$  мг/л ишончли пасайиши ( $p < 0,001$ ) кузатилди. Қондаги креатинин даражасининг ишончли пасайиши иккала гуруҳда қайд этилди: 1 терапия гуруҳида ( $83,0 \pm 18,8$  мкмоль/л дан  $77,9 \pm 14,6$  мкмоль/л гача,  $p < 0,001$ ), бу эса калава фильтрацияси тезлигининг ишончли ортиши билан бирга кузатилди ( $84,5 \pm 16,4$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> дан  $91,0 \pm 14,5$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> гача,  $p < 0,001$ ); аналогик ўзгаришлар 2 гуруҳда ҳам аниқланди: қондаги креатинин  $84,3 \pm 21,9$  мкмоль/л дан  $79,1 \pm 18,2$  мкмоль/л гача пасайди ( $p < 0,05$ ), бу эса шунингдек калава фильтрацияси тезлигининг ишончли ортиши билан бирга кузатилди ( $83,4 \pm 20,7$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> дан  $88,2 \pm 17,4$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> гача,  $p < 0,001$ ). Шунга қарамай, иккинчи гуруҳда биринчи гуруҳга нисбатан МАУ/креатинин нисбати ишончли пасайди ( $31,7 \pm 35,0$  мг/мкмоль/л дан  $25,6 \pm 39,1$  мг/мкмоль/л гача,  $p < 0,05$ ), бу эса

азилсартаннинг нитрендипин билан терапия гуруҳида нефропротекция яхшироқ эканлигини кўрсатади.

Биринчи гуруҳда СБК 50 та беморнинг ҳаммасида аниқланди, улардан 22 таси (44,0%) I босқичда, 26 таси (52,0%) II босқичда, 2 таси (4,0 %) III босқичда бўлган. Азилсартан ва индапамид билан терапиядан кейин СБКнинг III босқичи битта беморда II га ўтди, СБК II босқичи 23 тагача (46,0%) беморда камайди, I босқични 26 та (52,0%) бемор ташкил қилди, бу эса ЭГли беморларда буйрак функциясига ижобий таъсир кўрсатди. Иккинчи гуруҳда СБК 48 та беморда аниқланиб, улардан I босқични 19 та (37,2%) бемор, II босқични 26 та (51,0%) бемор, III босқични 6 та (11,8%) бемор ташкил қилган. Азилсартан ва нитрендипин билан даволашдан кейин СБК III босқичи 4 та беморда I босқичга ўтди, III босқичли беморлар сони 2 (3,9%) гача камайди, I босқичли беморлар сони 23 тагача (45,1%) камайди, II босқичли беморлар сони аввалгича сақланиб қолди (26 (51,0%)), бу ҳам терапиянинг ЭГли беморларда буйрак функциясига ижобий таъсир сифатида баҳоланди.

Азилсартаннинг индапамид ва нитрендипин билан 6 ойлик терапияси жараёнида умуман гуруҳлар бўйича тавсия этилган парҳез режимини сақлаш ва гиполипидемик терапия фонида аралашувлар иккита вариантнинг метаболик профилга ижобий таъсири қайд этилди. Иккала гуруҳда липид спектри кўрсаткичларини ўрганишда липид спектрининг энг атероген фракциялари – УХС ва ПЗЛП ХС даражаларининг юқори ишончли пасайиши қайд этилди. Хусусан, биринчи гуруҳда УХС  $205,5 \pm 36,3$  мг/дл дан  $184,1 \pm 27,6$  мг/дл гача ( $p < 0,001$ ), ПЗЛП ХС даражаси эса  $124,5 \pm 29,2$  мг/дл дан  $105,5 \pm 28,6$  мг/дл гача ишончли пасайди ( $p < 0,001$ ). Аналогик ўзгаришлар иккинчи гуруҳда ҳам кузатилди: УХС  $215,7 \pm 56,3$  мг/дл дан  $184,6 \pm 37,9$  мг/дл гача ( $p < 0,001$ ), ПЗЛП ХС эса  $129,7 \pm 48,7$  мг/дл дан  $103,9 \pm 32,7$  мг/дл гача ( $p < 0,001$ ) камайди. Бироқ, фақат азилсартан ва индапамид билан терапия фонида ТГ даражаси  $175,4 \pm 88,2$  мг/дл дан  $146,5 \pm 52,3$  мг/дл гача камайди ( $p < 0,02$ ). Азилсартан ва нитрендипин билан даволаш гуруҳида ТГ даражасининг пасайиши ишончилилик сатҳигача етиб бормади ( $171,6 \pm 105,2$  мг/дл, дан  $149,0 \pm 51,7$  мг/дл гача) ( $p > 0,05$ ).

Шунингдек, азилсартан ва индапамид терапия гуруҳида қондаги глюкоза миқдорининг азилсартан ва нитрендипин гуруҳига нисбатан  $5,7 \pm 1,0$  ммоль/л дан  $5,4 \pm 0,6$  ммоль/л гача ишончли пасайиши ( $p < 0,02$ ) қайд этилди, иккинчи гуруҳда ҳам глюкоза миқдори камайди, лекин у ишончли тавсифга эга бўлмади ( $5,6 \pm 0,6$  ммоль/л дан  $5,5 \pm 0,6$  ммоль/л гача ( $p > 0,05$ )). Шунингдек, иккала комбинациянинг сийдик кислотасига ижобий таъсири қайд этилди. Сийдик кислотаси даражаси биринчи гуруҳда  $6,1 \pm 1,6$  мг/дл дан  $5,3 \pm 1,5$  мг/дл гача ( $p < 0,001$ ), иккинчи гуруҳда  $6,3 \pm 1,9$  мг/дл дан  $5,5 \pm 1,3$  мг/дл гача ( $p < 0,001$ ) пасайди.

Комбинацияли терапиянинг қон томир ремоделланишига таъсирини ўрганишнинг кейинги босқичи азилсартан билан индапамид ва нитрендипин комбинациясидаги иккита терапия режимининг марказий гемодинамика

кўрсаткичлари ва артериал қаттиқлик динамикаси бўйича самарадорлигини қиёсий баҳолашдан иборат бўлди.

Марказий гемодинамика ва артериал қаттиқлик кўрсаткичлари таҳлили иккала терапия режимининг 6 ойлик самарадорлигини аниқлади, бунда азилсартаннинг индапамид билан комбинацияси самараси иккинчи гуруҳга нисбатан устунроқлиги қайд қилинган бўлиб, барча ўрганилаётган кўрсаткичлар бўйича ижобий динамика кузатилди. Хусусан, биринчи ва иккинчи гуруҳда мСАБ, мДАБ, мПБ, аортал аугментация (АА) кўрсаткичлари ишончли равишда яхшиланди, пульс тўлқини тезлиги (ПТТ) камайди. ПТТ кўрсаткичи 1 гуруҳда  $9,6 \pm 3,1$  м/с дан  $7,4 \pm 2,3$  м/с гача ( $p < 0,001$ ), 2 гуруҳда  $10,5 \pm 3,2$  м/с дан  $7,4 \pm 1,7$  м/с гача ( $p < 0,001$ ) пасайди, натижада нормал қийматларга эришилди. Бироқ аугментация индекси (АІ) фақат азилсартаннинг индапамид билан комбинациясида ишончли равишда камайди:  $29,5 \pm 11,6$  % даволашдан олдин ва  $24,8 \pm 13,2$  % даволашдан кейин ( $p < 0,05$ ), азилсартаннинг нитрендипин билан комбинациясида эса:  $31,4 \pm 10,9$  % даволашдан олдин ва  $30,1 \pm 13,8$  % даволашдан кейин ( $p > 0,05$ ). Бунда аугментация индекси динамикада 1 гуруҳ беморларида 2 гуруҳ беморларига нисбатан анча паст бўлганлиги кузатилди:  $24,8 \pm 13,2$  %  $30,1 \pm 13,8$  % га қарши ( $p < 0,05$ ).

Кейинчалик АБСП бузилган ва бузилмаган беморларда қон томирлар ремоделланиши ва буйрак шикастланиши маркёрлари динамикаси таҳлил қилинди. Бу мақсадда азилсартаннинг индапамид ва нитрендипин билан терапия гуруҳларидаги беморлар САБ нинг тунги пасайиши даражасига кўра 4 та кичик гуруҳга тақсимланди: биринчи гуруҳда АБСП бузилган кичик гуруҳ нон-дипперлар, найт-пиккерларва овер-дипперларданиборат бўлди ( $n=34$ ) ва АБСП бузилмаган кичик гуруҳни дипперлар ташкил қилди ( $n=16$ ); 2-гуруҳда АБСП бузилган 36 та бемор, АБСП бузилмаган 15 та бемор бўлди.

Дастлаб АБСП бузилиши бўлган ЭГ ли беморларда қон томирлар ремоделланиши ва буйрак шикастланиши маркерлари динамикаси таҳлили азилсартаннинг индапамид билан биргаликда қўлланилиши фонида азилсартан ва нитрендипин комбинациясига нисбатан вазопротекция ва нефропротекция афзалликларини аниқлади. Қайд қилиш лозимки, ПТТ кўрсаткичи юқори ишончилилик даражаси билан иккала кичик гуруҳда пасайди: 1-кичик гуруҳда  $9,7 \pm 3,0$  м/с дан  $7,5 \pm 2,5$  м/с гача ( $p < 0,001$ ), 2-кичик гуруҳда  $10,8 \pm 3,7$  м/с дан  $7,4 \pm 1,8$  м/с гача камайди ( $p < 0,001$ ) ва нормал қийматларга эришилди. Иккала кичик гуруҳда МАУ даражаси пасайди, бунда 1 кичик гуруҳда юқори ишончилилик даражаси билан  $34,4 \pm 29,7$  мг/л дан  $14,7 \pm 11,6$  мг/л гача ( $p < 0,001$ ) ва иккинчи кичик гуруҳда  $26,7 \pm 29,4$  мг/л дан  $17,3 \pm 22,8$  мг/л гача ( $p < 0,02$ ) камайиб, нормал қийматларга етди.

Бироқ қайд қилиш лозимки, ИМК қалинлиги фақатгина азилсартан ва индапамид билан даволаш фонида норматив қийматларгача:  $0,94 \pm 0,13$  мм дан  $0,89 \pm 0,12$  мм гача ( $p < 0,02$ ) камайди, азилсартан ва нитрендипин кичик гуруҳида ҳам ИМК қалинлиги камайди, лекин бу камайиш ишончли даражада бўлмади ва норматив қийматлардан юқори бўлиб қолди: даволашдан олдин

0,99±0,19 мм ни ва даволашдан кейин – 0,95±0,24 мм ни ( $p>0,05$ ) ташкил қилди. Таъкидлаш муҳимки, яхши нефропротекция азилсартан ва индапамид кичик гуруҳида қайд этилди. Хусусан, биринчи кичик гуруҳда қондаги креатинин даражасининг 87,8±19,2 мкмоль/л дан 80,0±15,9 мкмоль/л гача пасайиши ( $p<0,02$ ) кузатилди, иккинчи кичик гуруҳда эса қондаги креатинин миқдорининг с 84,8±21,2 мкмоль/л дан 80,6±17,8 мкмоль/л гача ( $p>0,05$ ) камайиши кузатилди, лекин бу ўзгариш ишончли даражада бўлмади.

Шунингдек, биринчи гуруҳда пешобдаги МАУ/креатинин нисбати ишончли равишда 33,4±33,0 мг/мкмоль/л дан 17,9±12,0 мг/мкмоль/л гача камайди ( $p<0,02$ ) ва нормал қийматларга етди, иккинчи кичик гуруҳда эса МАУ/креатинин нисбати ҳаттоки биров кўтарилди ва ўзгаришлар қуйидагича бўлди: даволашдан олдин 30,1±39,7 мг/мкмоль/л ва даволашдан кейин – 30,2±52,9 мг/мкмоль/л ( $p>0,05$ ). Қайд этиш лозимки, калава фильтрацияси тезлиги 1 кичик гуруҳда 79,7±14,6 мкмоль/л дан 89,7±15,0 мкмоль/л гача ( $p<0,02$ ) ишончли равишда ортди, 2 кичик гуруҳда эса КФТ нинг ортиши камроқ бўлди: 84,2±20,7 мкмоль/л дан 88,8±17,0 мкмоль/л гача ( $p>0,05$ ).

ЭГли беморларда АБ нинг мақсад қилинган даражасига эришиш умуман гуруҳ бўйича азилсартаннинг индапамид ва нитрендипин билан комбинацияли терапияси кардиопротектив самарадорлигини таъминлади, бу ЧҚГнинг ишончли регрессида, чап қоринча эхогеометрияси ҳажмли кўрсаткичларининг яхшиланишида, юрак диастолик функциясининг яхшиланишида ифодаланди. ЧҚГ қайтар ривожланиши чап қоринча миокарди массасининг индексланган кўрсаткичи (ЧҚММИ) динамикаси бўйича баҳоланди. Хусусан, биринчи гуруҳда ЧҚММИ дастлаб 127,4±32,9 г/м<sup>2</sup>ни, динамикада – 110,3±29,0 г/м<sup>2</sup>ни ( $p<0,001$ ); 2 гуруҳда эса мувофиқ равишда 138,7±31,9 г/м<sup>2</sup> ва 116,6±30,3 г/м<sup>2</sup> ташкил қилди ( $p<0,001$ ). Бунда ЧҚММИ камайиши даражаси иккала гуруҳда ҳам тенг бўлди: 1-терапия гуруҳида 13,3±15,6 % дан, 2 гуруҳда 14,4 ± 17,9 % дан иборат бўлди ( $p>0,05$ ). ЭГли беморларда азилсартаннинг индапамид ва нитрендипин билан ўтказилган терапия жараёнида ЧҚММ нинг анча камайиши ЧҚГ концентрик тавсифи даражасининг камайиши билан шартланди. Қайд этиш лозимки, иккала терапия гуруҳида ОДХ/ЧҚММ индексининг ишончли равишда ортиши кузатилди, бунда биринчи гуруҳда даволашдан олдин 0,51± 0,07 мл/г ни, даволашдан кейин 0,57±0,14мл/г ни ( $p<0,001$ ), 2-гуруҳда даволашдан олдин 0,50±0,11 мл/г ни, даволашдан кейин 0,54±0,12мл/г ни ташкил қилди ( $p<0,02$ ).

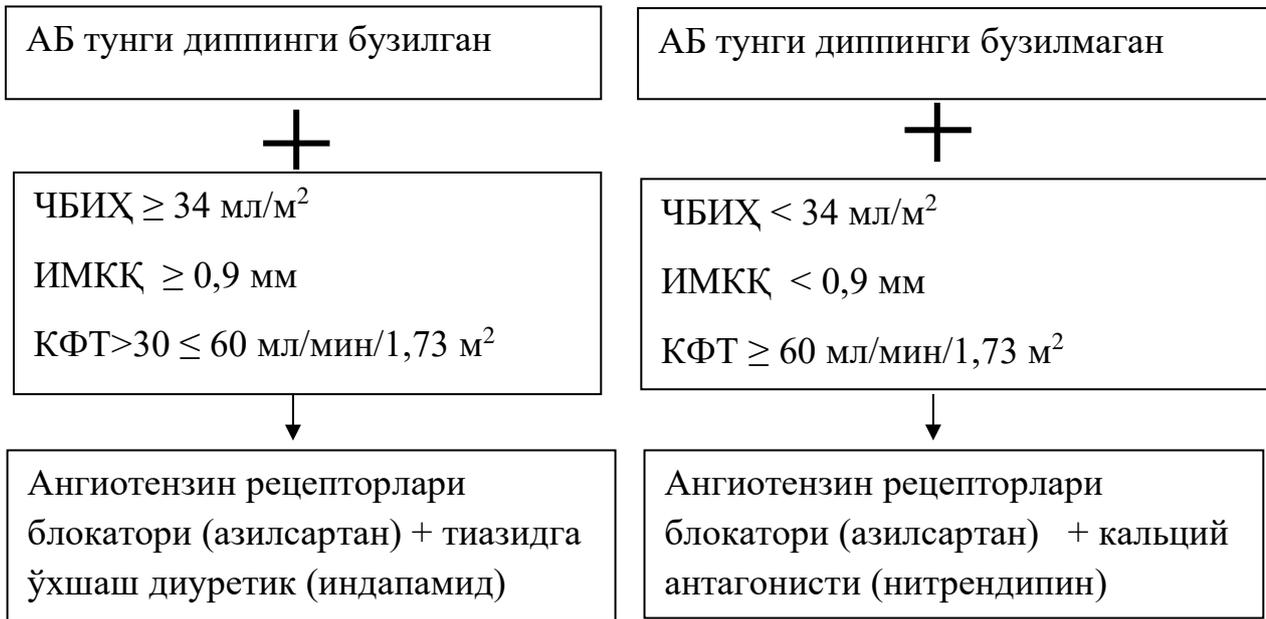
Бироқ, фақат 1-гуруҳ беморларида чап бўлмача ҳажми (ЧБХ) ва чап бўлмачанинг индексланган ҳажми (ЧБИХ) 2-гуруҳ беморларига нисбатан ишончли равишда камайди. ЧБХ кўрсаткичи 1-гуруҳ беморларида даволашдан олдин 50,7±11,6 мл ни, даволашдан кейин 45,1±9,0 мл ни ( $p<0,02$ ); ЧБИХ кўрсаткичи даволашдан олдин 25,3±5,4 мл/м<sup>2</sup>ни, динамикада 23,2±3,8 мл/м<sup>2</sup>ни ташкил қилди ( $p<0,02$ ). Терапиянинг иккала режими ҳам чап қоринча миокарди қисқарувчанлик функциясининг анча ортиши билан тавсифланди. Бироқ, бунда зарб ҳажми фақат азилсартан билан индапамид гуруҳида 80,8±19,5 мл дан 87,6±21,3 мл гача ( $p< 0,001$ ) ишончли ортди.

АБСП дастлаб бузилган ЭГли беморларда юракнинг морфофункционал кўрсаткичлари динамикаси таҳлили азилсартан ва нитрендипин комбинациясига нисбатан азилсартаннинг индапамид билан комплексда қабул қилиниши фонида баъзи бир афзалликларни аниқлади. Қайд қилиш лозимки, кичик гуруҳлар бўйича гипертрофияланган ЧҚ деворлари қалинлигининг, юрак ўлчамларининг камайишида ижобий динамика кузатилди. Юқорида қайд этилган ўзгаришлар чап қоринча миокарди массасининг ишончли камайиши билан бирга кузатилди. Иккала кичик гуруҳда ЧҚГнинг ифодаланган регресси қайд этилди, хусусан, ЧҚММИ юқори ишончлилик даражаси билан иккала кичик гуруҳда: 1-кичик гуруҳда  $123,9 \pm 30,6$  г/м<sup>2</sup> дан  $106,4 \pm 25,1$  г/м<sup>2</sup>гача ( $p < 0,02$ ), 2-кичик гуруҳда  $143,7 \pm 34,1$  г/м<sup>2</sup> дан  $122,3 \pm 31,2$  г/м<sup>2</sup>гача пасайди ( $p < 0,001$ ).

Иккала кичик гуруҳда ЧҚММнинг камайиши ЧҚГнинг концентрик тавсифи даражаси пасайиши билан шартланди, бунда ОДХ/ЧҚММ нисбатининг 1-кичик гуруҳда  $0,51 \pm 0,09$  мл/г дан  $0,55 \pm 0,12$  мл/г гача ( $p < 0,001$ ), 2-кичик гуруҳда  $0,49 \pm 0,10$  мл/г дан  $0,53 \pm 0,13$  мл/г гача ( $p < 0,02$ ) ортиши аниқланди. Бироқ қайд этиш зарурки, ЧБХ юқори ишончлилик даражаси билан фақат азилсартан ва индапамид кичик гуруҳида  $49,4 \pm 7,8$  мл дан  $45,3 \pm 8,4$  мл гача камайди ( $p < 0,001$ ), азилсартан ва нитрендипин кичик гуруҳида эса ЧБХ нинг камайиши ишончли тавсифга эга бўлмади (даволашдан олдин  $50,0 \pm 11,5$  мл, даволашдан кейин  $46,9 \pm 8,2$  мл ( $p > 0,05$ )). Шунингдек азилсартан ва индапамид кичик гуруҳида ЧБИХ кўрсаткичининг пасайишини қайд этиш муҳим. Хусусан, 1-кичик гуруҳда ЧБИХнинг  $24,3 \pm 4,2$  мл/м<sup>2</sup> дан  $22,9 \pm 3,5$  мл/м<sup>2</sup>гача камайиши ( $p < 0,001$ ) қайд этилди.

Тадақиқотнинг кейинги босқичида ЭГли беморларда терапия жараёнида ПТТ кўрсаткичини ҳисобга олган ҳолда юракнинг морфофункционал кўрсаткичлари динамикаси таҳлили ўтказилди. Бу мақсадда азилсартаннинг индапамид ва нитрендипин билан терапия гуруҳларидаги беморлар ПТТ  $\leq 10$  м/с ва ПТТ  $> 10$  м/с кўрсаткичи бўйича 4 та кичик гуруҳга ажратилди: 1-гуруҳда ПТТ  $\leq 10$  бўлган беморлар ( $n=28$ ) кичик гуруҳи ва ПТТ  $> 10$  м/с бўлган беморлар ( $n=22$ ) кичик гуруҳи; 2-гуруҳда ПТТ  $\leq 10$  бўлган беморлар ( $n=25$ ) кичик гуруҳи ва ПТТ  $> 10$  м/с бўлган беморлар ( $n=26$ ) кичик гуруҳи.

**Чап бўлмачанинг индексланган ҳажмини (ЧБИХ), интима-медиа комплекси қалинлигини (ИМКҚ) ва калава филтрацияси тезлигини (КФТ) ҳисобга олган ҳолда АБ тунги диппинги бузилган ва бузилмаган АГ ли беморларни даволаш алгоритми**



**ХУЛОСАЛАР:**

**“Эссенциал гипертензияда азилсартанни индапамид ва нитрендипин билан биргаликда қўлланилгандаги органопротектив самарадорлиги”** мавзусидаги тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) илмий даражасини олиш учун ўтказилган диисертация тадқиқотлари асосида қуйидаги хулосалар шакллантирилди:

1. Азилсартаннинг индапамид билан 6 ойлик терапияси фонид азилсартаннинг нитрендипин билан терапиясига нисбатан АБ тунги диппинги кўпроқ яхшиланди, хусусан, нон-дипперлар сони 72% дан 44% гача камайди ва дипперлар сони 10% дан 32% гача ортди.

2. ЭГ ли беморларда АБ нинг мақсад қилинган даражасига эришиш терапия режимидан қатъий назар чап қоринча концентрик гипертрофияси ифодаланганлиги камайишини таъминлади, юрак диастолик функциясининг яхшиланиши ва умумий уйқу артерияси ИМК қалинлигининг камайиши эса фақат азилсартан ва индапамид билан терапия фонид қайд этилди.

3. ЭГ да комбинацияли терапияни қўллаганда иккала гуруҳда ҳам мСАБ, мДАБ, мПБ, аортал аугментация кўрсаткичлари фақат азилсартаннинг индапамид билан терапияси фонид ишончли яхшиланди. Бироқ, аугментация индекси (AI) фақат азилсартаннинг индапамид билан терапияси фонид ишончли камайди ( $29,5 \pm 11,6\%$   $24,8 \pm 13,2\%$  га қарши,  $p < 0,05$ ).

4. АБСП бузилган беморларда азилсартаннинг индапамид ва нитрендипин билан олти ойлик комбинацияли терапияси юқори кардиопротектив самарадорлиги намоиш этилди, бунда юрак диастолик функциясининг яхшиланиши азилсартан ва индапамид билан терапия фонид

устунроқ бўлди ва ЧБИХ нинг аҳамиятга эга камайиши қайд этилди ( $24,3 \pm 4,2$  мл/м<sup>2</sup>  $22,9 \pm 3,5$  мл/м<sup>2</sup> га қарши,  $p < 0,001$ ).

5. АБСП бузилган беморларда азилсартаннинг индапамид билан 6 ойлик терапияси фонида азилсартаннинг нитрендипин билан терапиясига нисбатан аҳамиятга эга вазопротектив ва нефропротектив самарадорлиги кўрсатилди.

6. ЭГ ли беморларда азилсартаннинг индапамид ва нитрендипин билан янги комбинацияларини қўллаш умуман олганда клиник хавфсизлик, метаболик профилга ва буйрак функциясига ижобий таъсир билан бирга кузатилди, бу самарада азилсартан ва индапамид гуруҳининг устунлиги қайд этилди.

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

---

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

**МАШКУРОВА ЗАРИНГИЗ ТОЛКУНОВНА**

**ОРГАНОПРОТЕКТИВНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ  
КОМБИНИРОВАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ АЗИЛСАРТАНА  
С ИНДАПАМИДОМ И НИТРЕНДИПИНОМ У БОЛЬНЫХ  
ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

**14.00.06 – Кардиология**

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ  
ДОКТОРА ФИЛОСОФИИ (PhD)**

**ТАШКЕНТ – 2023**

**Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № В2021.1.PhD/Tib1826**

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.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)).

<b>Научный руководитель:</b>	<b>Абдуллаева Гузал Жалололидиновна</b> доктор медицинских наук
<b>Официальные оппоненты</b>	<b>Нуриллаева Наргиза Мухтархановна</b> доктор медицинских наук, профессор
	<b>Расулова Зульфия Дадаевна</b> доктор медицинских наук
<b>Ведущая организация:</b>	<b>Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации</b>

Защита диссертации состоится на заседании Научного совета DSc.04/30.12.2019.Tib.64.01 при Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре кардиологии «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 года в \_\_\_\_\_ часов (Адрес: 100052, г.Ташкент, ул. Осиё, 4. Тел./факс (998 71) 237-31-57, e-mail: info@cardiocenter.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) 237-31-57.

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

(реестр протокола рассылки № \_\_\_\_\_ от «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 года.)

**Р.Д.Курбанов**

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

**Г.У.Муллабаева**

ученый секретарь научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук

**А.Б.Шек**

председатель научного семинара при Научном совете по присуждению ученых степеней, доктор наук, профессор

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

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** Артериальная гипертензия (АГ) продолжает оставаться глобальной пандемией с огромной смертностью, заболеваемостью и финансовым бременем для системы здравоохранения. Данные исследования NHANES показали, что «71-80% больных нуждаются в антигипертензивной терапии и лишь у 45-50% из них артериальное давление (АД) адекватно контролируется»<sup>1</sup>. Недостижение целевых уровней АД приводит к доклиническому поражению органов-мишеней, в частности, поражению миокарда левого желудочка и сосудистой стенки с последующим их ремоделированием. В связи с этим, оптимизация лечения, направленная на регресс гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), коррекцию структурно-сосудистых нарушений и улучшение эластичности артерий при АГ является одной из актуальных и сложных проблем кардиологии.

В мире проводятся научные исследования по изучению органопротективной эффективности различных комбинаций антигипертензивных препаратов. В связи с чем особое значение приобретают научные изыскания, направленные на изучение эффективности новых антигипертензивных препаратов и их новых комбинаций в отношении коррекции структурно-функциональных параметров сонных артерий, морфо-функциональных параметров миокарда, артериальной жесткости и улучшение клинико-гемодинамических показателей с учетом риск факторов, суточного профиля артериального давления. Важно заметить, что научные разработки в этом направлении могут стать основой для производства фармацевтическими компаниями новых более эффективных фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов.

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 артериальной гипертензии, направленные на оптимизацию антигипертензивной терапии с целью органопротекции и снижения риска сердечно-сосудистых осложнений, является приоритетным и актуальным в нашей Республике.

Улучшение качества медицинских услуг в соответствии со Стратегией действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан в 2017 — 2021 годы по «повышению качества медицинских и социально-медицинских услуг, обеспечению снижения заболеваемости и увеличения продолжительности жизни населения» намечены важнейшие задачи. Данное диссертационное исследование служит выполнению задач,

поставленных в указах Президента Республики Узбекистан УП-4947 «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан» от 7 февраля 2017 года, УП-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года, Приказе Президента Республики Узбекистан ПП-3071 «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017 — 2021 годы» и других нормативно-правовых актов.

**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.** Крупные эпидемиологические и клинические исследования доказали значительную роль повышенного АД в развитии драматического увеличения риска кардио-васкулярных событий, в том числе фатальных (Сидоров М. Н. и др., 2001). В частности, риск сердечно-сосудистых событий, в том числе ишемической болезни сердца, цереброваскулярных болезней и поражения почек, на прямую связан с уровнем систолического АД (САД) (Муромцева Г.А. и др., 2014). Совсем недавно в кардиологической практике стали внедряться методы оценки жесткости сосудистой стенки в качестве маркера ремоделирования сосудов у больных АГ (Gavras H. et al., 1978; Скворцов А. А., Мареев В. Ю., Беленков Ю. Н., 2008). Во многих эпидемиологических исследованиях [RACE, AIRE, PREVENT, CARE] с целью изучения состояния центральных артерий используется скорость пульсовой волны (СПВ) - показатель, включающий структуру артерий и их эластические свойства и являющийся основным маркером артериальной жесткости (Преображенский Д.В., Патарая С.А., 2006; Бойцов С. А., Колос И. П., 2008; Akishita M. et al., 1999; Horiuchi M., Akishita M., Dzau V. J., 1999).

На основании современных европейских рекомендаций (ESC/ESH 2018) большинству пациентов показано начало терапии с двойной комбинации препаратов: ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) или блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) + диуретик или блокатора кальциевых каналов (БКК). Исключение составляют пациенты с невысокой АГ (близкой к нормальным значениям АД), очень пожилые и ослабленные люди. Новым представителем класса БРА является азилсартан, отличающийся высоким сродством и надежным связыванием с АТ1-рецепторами, что обеспечивает мощное и продолжительное антигипертензивное действие, убедительно доказанное в ранее проведенных исследованиях (Julius S. et al., 2004; Cuspidi C. et al., 2002; Weir M. R. et al., 1998; Galle J. et al., 2008; Estep J. D. et al., 2015). В частности, по информации определения артериального давления в офисе, а также прослеживание его динамики в течении суток определило наличие статистической достоверности в уменьшении

артериального давления относительно с валсартаном, кандесартаном и олмесартаном (Brenner V. M. et al., 2001).

Хорошо известно, что часто назначаемым и наиболее изученным дигидропиридиновым БКК является амлодипин. Его высокая антигипертензивная и органопротективная эффективность давно доказаны. Вместе с тем нитрендипин - это малоизученный БКК с нейропротективной активностью. А тиазидные и тиазидоподобные диуретики остаются «золотым» стандартом для любой комбинированной терапии. Одним из ярких представителей этой группы диуретиков является индапамид, отличительной особенностью которого является его метаболическая нейтральность и вазодилатирующая активность. А его особенно выраженные положительные эффекты у пожилых больных и у больных с сердечной недостаточностью делают его приоритетным у большей части больных эссенциальной гипертензией (ЭГ).

В связи с чем целью нашего исследования явилась сравнительная оценка возможности комбинированного применения азилсартана с индапамидом и нитрендипином в достижении антигипертензивного и органопротективного эффектов у больных ЭГ высокого и очень высокого риска.

**Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация.** Диссертационное исследование выполнено в рамках прикладных грантов № ПЗ-2017-091210 «Оптимизация дифференцированной фармакотерапии атеросклероза с разработкой методов ранней диагностики преждевременного старения сосудов при эссенциальной гипертонии» (2018-2020) и № ПЗ – 202007075 «Разработка дифференцированного алгоритмического модуля диагностики, прогнозирования и лечения эссенциальной гипертензии с учетом генетических и эпигенетических предикторов» на базе научной лаборатории Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра кардиологии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан.

**Целью исследования** является оптимизация антигипертензивной терапии комбинированным применением азилсартана с индапамидом и нитрендипином для достижения антигипертензивного и органопротективного эффектов у больных ЭГ высокого и очень высокого риска.

**Задачи исследования:**

на основании динамических показателей офисных параметров АД и суточного мониторирования дать сравнительную оценку эффективности назначения азилсартана с индапамидом и нитрендипином;

дать оценку влияния эффективности назначения азилсартана с индапамидом и нитрендипином на упруго-эластические свойства сосудов при эссенциальной гипертензии;

дать нефропротективную оценку влияния комбинированного назначения азилсартана с индапамидом и нитрендипином при эссенциальной гипертензии; изучить динамику биохимического статуса у больных с эссенциальной гипертензией в зависимости от двух режимов терапии;

изучить влияние комбинированной терапии азилсартаном с индапамидом и нитрендипином на динамику структурно-функциональных параметров сердца.

**Объектом исследования** явились 101 больной АГ I-II степеней (ESC/ESH, 2018) обоего пола в возрасте от 30 до 75 лет.

**Предмет исследования.** Физикальное обследование; определение суточного профиля АД; оценка морфо-функциональных параметров сердца; оценка комплекса интима-медиа общих сонных артерий; оценка упруго-эластических свойств сосудов с определением степени региональной и системной сосудистой жесткости; оценка биохимического профиля крови; оценка ренальной функции.

**Методы исследования:** всем больным проводили оценку клинического состояния, эхокардиографию, доплерографию, аппланационную тонометрию, биохимические, инструментальные методы исследования, а также статистический анализ.

**Научная новизна исследования** состоит из нижеследующего:

впервые у больных ЭГ на фоне 6-ти месячной терапии азилсартаном с индапамидом в сравнении с терапией азилсартаном с нитрендипином показано значительное улучшение ночного диппинга АД, в частности, уменьшилось количество нон-дипперов с 72% до 44% больных и увеличилось количество дипперов с 10% до 32%;

впервые у больных ЭГ показано преимущество кардио- и вазопротекции на фоне 6-ти месячной терапии азилсартаном с индапамидом в сравнении с терапией азилсартаном с нитрендипином;

у больных ЭГ с нарушенным СПАД была продемонстрирована значимая кардио-, вазо- и нефропротективная эффективность шестимесячной комбинированной терапии азилсартаном с индапамидом в сравнении с терапией азилсартаном с нитрендипином;

впервые было показано положительное влияние на метаболический профиль и отличная нефропротекция комбинированной терапии азилсартаном с индапамидом и нитрендипином с преимуществом в группе азилсартана с индапамидом.

**Практические результаты исследования** заключаются в том, что всем больным ЭГ необходимо своевременно выявлять бессимптомное поражение органов мишеней методом ЭХОКГ, УЗИ БЦА, аппланационной тонометрией, с целью определения предикторов сердечно-сосудистого ремоделирования.

С целью дифференцированного подбора антигипертензивной терапии в комплексное обследование больных ЭГ целесообразно включать проведение суточного мониторинга АД с определением ночного диппинга АД.

Больным ЭГ высокого и очень высокой вероятностью развития, с скрытым воздействием на органы мишени и нарушенным ночным диппингом АД рекомендуется стартовая двухкомпонентная терапия азилсартаном с индапамидом.

**Достоверность результатов исследования** обоснована правильно собранными теоритическими данными, достаточным количеством больных, методологически правильным подходом к проведению исследования, а также использованием современных статистических методов при обработке цифровых данных клинико-биохимических, инструментальных исследований.

#### **Научная и практическая значимость результатов исследования.**

Научная значимость результатов диссертационного исследования заключается в том, что впервые была показана сравнительная эффективность комбинированной 6-ти месячной терапии азилсартаном с индапамидом и нитрендипином у больных ЭГ высокого и очень высокого риска. Было показано преимущество в улучшении ночного диппинга АД, а также кардио, вазо- и нефропротекции на фоне терапии азилсартаном с индапамидом в сравнении с терапией азилсартаном с нитрендипином у больных ЭГ.

Практическая значимость исследования заключается в необходимости своевременного определения скрытого развития патологии в органах мишенях методом ЭХОКГ, УЗИ БЦА, аппланационной тонометрии, а также целесообразности включения проведения суточного мониторинга АД с определением ночного диппинга АД в комплексное обследование больных ЭГ с целью дифференцированного подбора антигипертензивной терапии, что, несомненно, будет способствовать эффективному подходу к лечению и профилактике заболевания, улучшению качества жизни больных ЭГ.

**Внедрение результатов исследования.** По результатам научного исследования органопротективной эффективности комбинированного применения азилсартана с индапамидом и нитрендипином у больных ЭГ:

оформлены и утверждены методические рекомендации на тему «Дифференцированный подход к антигипертензивной терапии для эффективной органопротекции у больных эссенциальной гипертензией» (заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан № 8н-р/1145 от 19 ноября 2021 г.). Внедрение научных результатов показало, что больным ЭГ высокого и очень высокого риска, с доклиническим поражением органов мишеней и нарушенным ночным диппингом АД рекомендуется комбинированная терапия азилсартаном с индапамидом;

полученные научные результаты по исследованию органопротективной эффективности комбинированного применения азилсартана с индапамидом и нитрендипином у больных ЭГ и оптимизации фармакотерапии внедрены в практическое здравоохранение и используются в работе отделений Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра кардиологии, Каршинского и Джиззакского филиалов Республиканского специализированного научно-практического медицинского

центра кардиологии (заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан № 8н-з/403 от 2 августа 2022 г.). Результаты внедрения позволили своевременно контролировать цифры АД, эффективно проводить вторичную профилактику ССО, индивидуально подбирать фармакотерапию, повысить приверженность больных к лечению, тем самым улучшить качество жизни больных, снизить процент инвалидизации и смертности, уменьшить число госпитализаций, уменьшить количество дней нетрудоспособности и сэкономить средства на лечение на 23%.

**Апробация результатов исследования.** Результаты данного исследования были обсуждены на 11 международных и 6 республиканских научно-практических конференциях.

**Опубликованность результатов исследования.** По теме диссертации всего опубликовано 32 научных работ, в том числе 4 журнальных статей, из которых 3 в республиканских и 1 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций.

**Структура и объём диссертации.** Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, списка использованной литературы. Объём диссертации составляет 108 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 **«Роль поражения органов-мишеней в развитии сердечно-сосудистых осложнений у больных эссенциальной гипертензией»** изложен обзор литературных данных, в котором приводятся данные о роли поражения органов-мишеней в развитии сердечно-сосудистых осложнений у больных эссенциальной гипертензией (ЭГ), в частности, приводятся обзор крупных эпидемиологических исследований, где гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), диастолическая дисфункция левого желудочка (ДДЛЖ), структурно-сосудистые изменения и жесткость сосудов признаются маркерами повышенного риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и предиктором сердечно-сосудистых осложнений у лиц с уже имеющимися ССЗ, обсуждаются данные литературы по взаимосвязи суточного профиля артериального давления (СПАД) и сердечно-сосудистого ремоделирования у больных ЭГ, даётся краткий обзор клинических исследований, касающихся роли комбинированной антигипертензивной терапии в органопротекции у больных ЭГ, а также представлены сведения о новом блокаторе рецепторов ангиотензина I типа – азилсартане.

Во второй главе диссертации под названием **«Клиническая характеристика больных и дизайн исследования»** представлена методология исследования. Исходя из поставленной цели в научной работе, для клинического наблюдения были привлечены 101 больной АГ I-II степеней (ESC/ESH, 2018) обоего пола в возрасте от 30 до 75 лет, проходивших амбулаторное наблюдение за период 2020-2022 гг. в лаборатории Артериальной гипертензии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра кардиологии. Приводится клиническая характеристика больных (таблица 1). Средний возраст больных составил  $53,1 \pm 11,2$  лет, средняя длительность АГ –  $8,5 \pm 7,2$  лет. Критериями исключения из исследования явились: симптоматическая артериальная гипертензия; стенокардия напряжения ФК III-IV, хроническая сердечная недостаточность II-III стадии; больные с нарушениями ритма сердца; все формы нестабильной стенокардии; наличие в анамнезе острого нарушения мозгового кровообращения и постинфарктного кардиосклероза в течение последнего года, тяжелых обменных нарушений, почечной и печеночной недостаточности, тяжелых сопутствующих заболеваний сахарный диабет, несогласие больного участвовать в исследовании.

За неделю до обследования пациентам отменялась антигипертензивная терапия. При необходимости с целью коррекции высоких цифр АД применяли

сублингвально коринфар, каптоприл или капотен. Все больные были распределены в 2 группы фармакотерапии: 1 группа – больные на

Таблица 1.

**Клиническая характеристика больных ЭГ, прошедших 6-месячную комбинированную терапию азилсартаном с индапамидом и нитрендипином**

Показатели	Общая группа, n=101	1 группа терапии (Азилсартан+ Индапамид) n=50	2 группа терапии (Азилсартан+ Нитрендипин) n=51	Median Test	
				$\chi^2$	p
Ср. возраст (лет)	53,1±11,2	50,9±10,6	55,3±11,5	3,58	0,058
Длительность АГ (годы)	8,5±7,2	7,2±6,3	9,8±7,8	1,20	0,273
САД (мм рт. ст.)	156,2±16,6	153±14,7	159,3±17,9	0,49	0,485
ДАД (мм рт. ст.)	90,9±11,2	90,2±11,4	91,5±11,1	0,10	0,749
АД ср (мм рт. ст.)	112,6±11,6	111,1±11,6	114,1±11,6	0,26	0,613
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	30,7±4,6	30,7±3,8	30,6±5,3	0,01	0,921
ИМТ >30 (кг/м <sup>2</sup> ), %	53 (52,5%)	28 (56,0%)	25 (49,0%)	0,49	0,482
ИМТ>25<30 (кг/м <sup>2</sup> ), %	38 (37,6%)	19 (38,0%)	19 (37,2%)	0,01	0,938
ГЛЖ, %	80 (79,2%)	38 (76,0%)	42 (82,3%)	0,62	0,431
РЕ/РА< 1,0, %	75 (74,3%)	33 (66,0%)	42 (82,3%)	3,53	0,060
СПВ>10 м/с, %	48 (47,5%)	22 (44,0%)	26 (51,0%)	0,49	0,482
КИМ ≥0,9 мм, %	67 (66,3%)	28 (56,0%)	39 (76,5%)	<b>4,74</b>	<b>0,029</b>
Дислипидемия, %	74 (73,3%)	36 (72,0%)	38 (74,5%)	0,08	0,776

комбинированной антигипертензивной терапии (АГТ) азилсартаном с индапамидом (n=50) и 2 группа – больные на терапии азилсартаном с нитрендипином (n=51). Среднесуточная доза азилсартана составила  $49,3 \pm 6,0$  мг, нитрендипина –  $10,88 \pm 4,3$  мг и индапамида –  $1,69 \pm 0,5$  мг. В исследовании применялись препараты: азилсартана медоксомил (Эдарби, «STADA», Германия), индапамид (Индап, «PROMED PRAGA», Чехия) и нитрендипин (Нитрессан, «PROMED PRAGA», Чехия). Дозы препаратов титровались каждые 2 недели до достижения целевых значений САД ( $<140$  мм.рт.ст), ДАД ( $<90$  мм.рт.ст.), либо до снижения среднего АД на 10% и более. Все больные кроме антигипертензивной терапии получали гиполипидемическую терапию (розувастатин в средне-суточной дозе). При необходимости индивидуально с целью вторичной профилактики назначали антиагрегантную терапию, в частности, ацетилсалициловую кислоту в дозе 75 мг в сутки.

Всем больным проводилось клиническое обследование, суточное мониторирование АД, электрокардиография, эхокардиографию с доплерографией, апланационная тонометрия, ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий, биохимический анализ, включающий определение липидного спектра, глюкозы, креатинина, мочевой кислоты крови, микроальбуминурии (МАУ), соотношения МАУ/креатинин мочи.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась в базе данных Microsoft Excel 2010 с использованием программы Statistica 10.0. Данные выражались в следующем виде: средняя (M)  $\pm$  стандартное отклонение (SD). Для определения статистической значимости различий непрерывных величин в зависимости от типа распределения использовались критерий t Стьюдента (при параметрическом распределении) и критерии Уилкоксона, U-критерий Манн-Уитни (при непараметрическом). При сравнении дискретных переменных использовался критерий  $\chi^2$ . Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

В третьей главе диссертации под названием **“Клиническая эффективность комбинированного применения азилсартана с индапамидом и нитрендипином у больных эссенциальной гипертензией”** В соответствии с протоколом исследования шестимесячную терапию завершили 101 пациент. Исходные показатели гемодинамики в общей группе составили: САД  $156,2 \pm 16,6$  мм рт.ст., ДАД  $90,9 \pm 11,4$  мм рт.ст., АДср.  $112,6 \pm 11,6$  мм рт.ст., ЧСС  $80,7 \pm 11,5$  уд/мин.

В I группу комбинированной терапии азилсартаном с индапамидом было включено 51 больных, при этом шестимесячную терапию завершили 50 (98,04 %) больных, 1 (1,96 %) пациент выбыл из исследования из-за неаккуратности приема препаратов. Во II группе (n=53) терапию азилсартаном с нитрендипином завершили 51 (96,23 %) больных, 2 (3,77 %) пациента выбыли из исследования в виду развития побочных эффектов терапии в виде головных болей, покраснения лица, сердцебиения.

В процессе шестимесячной комбинированной терапии азилсартаном с индапамидом на фоне стабилизации САД и ДАД отмечалось значительное

улучшение общего клинического состояния больных, что ассоциировалось уменьшением головных болей, головокружения, тяжести в затылке. В целом переносимость препарата характеризовалась как хорошая. К концу шестимесяцев терапии степень снижения офисных значений САД составила  $20,8 \pm 8,5$  %, ДАД –  $12,9 \pm 9,6$  %, АД среднего –  $16,7 \pm 7,8$  %, во всех случаях  $p=0,000$ . При этом целевые значения САД были достигнуты у 48 (96,0 %), ДАД – у 47 (94,0 %), АД среднего у 49 (98,0 %) больных.

Комбинированное применение азилсартана с нитрендипином в целом характеризовалось удовлетворительной клинической эффективностью и переносимостью. Степень снижения САД, ДАД и АД среднего составила:  $22,2 \pm 7,0$  %,  $13,2 \pm 10,3$  %,  $17,7 \pm 7,1$  % соответственно, во всех случаях  $p=0,000$ . Целевые значения САД были достигнуты у 47 (92,2%), ДАД – у 50 (98,0 %), АД среднего – у 51 (100 %). Была отмечена существенная динамика ЧСС на фоне обоих режимов терапии: от  $81,7 \pm 10,1$  до  $71,6 \pm 5,5$  уд/мин ( $p=0,000$ ) в группе терапии азилсартаном с индапамидом и от  $79,8 \pm 12,7$  до  $68,8 \pm 6,3$  уд/мин ( $p=0,000$ ) в группе терапии азилсартаном с нитрендипином.

В сравнительном аспекте в обеих группах не было найдено различий по динамике офисных значений АД. Обе группы отличались высокой антигипертензивной эффективностью.

В целом была показана значительная положительная динамика показателей СПАД, независимо от режима терапии. В частности, средне-суточные, средне-дневные и средне-ночные показатели САД и ДАД, дневная и ночная вариабельность САД и ДАД, а также индексы нагрузки повышенным САД и ДАД в дневное и ночное время значительно снижались на фоне терапии азилсартаном с индапамидом и нитрендипином. Так, показатель СрсутСАД в 1 группе исходно составил  $140,2 \pm 15,7$  мм рт. ст., в динамике –  $118,5 \pm 12,7$  мм рт. ст. ( $p < 0,001$ ) и во 2 группе  $142,6 \pm 15,0$  мм рт. ст. против  $123,7 \pm 9,1$  мм рт. ст., соответственно ( $p < 0,001$ ); показатель СрсутДАД в 1 группе исходно составил  $87,6 \pm 13,1$  мм рт. ст., в динамике –  $73,1 \pm 9,4$  мм рт. ст. ( $p < 0,001$ ) и во 2 группе  $85,5 \pm 10,0$  мм рт. ст. против  $73,7 \pm 8,0$  мм рт. ст., соответственно ( $p < 0,001$ ); СрдСАД в 1 группе исходно составил  $141,4 \pm 16,7$  мм рт. ст., в динамике –  $120,1 \pm 13,3$  мм рт. ст. ( $p < 0,001$ ) и во 2 группе  $144,3 \pm 15,6$  мм рт. ст. против  $124,8 \pm 8,8$  мм рт. ст., соответственно ( $p < 0,001$ ); СрдДАД в 1 группе исходно составил  $89,3 \pm 14,3$  мм рт. ст., в динамике –  $75,2 \pm 10,0$  мм рт. ст. ( $p < 0,001$ ) и во 2 группе  $87,2 \pm 10,3$  мм рт. ст. против  $75,5 \pm 8,1$  мм рт. ст., соответственно ( $p < 0,001$ ); СрнСАД в 1 группе исходно составил  $133,1 \pm 16,0$  мм рт. ст., в динамике –  $113,9 \pm 12,4$  мм рт. ст. ( $p < 0,001$ ) и во 2 группе  $138,4 \pm 14,5$  мм рт. ст. против  $121,5 \pm 12,1$  мм рт. ст., соответственно ( $p < 0,001$ ); СрнДАД в 1 группе исходно составил  $82,2 \pm 12,5$  мм рт. ст., в динамике –  $67,8 \pm 9,2$  мм рт. ст. ( $p < 0,001$ ) и во 2 группе  $80,8 \pm 11,3$  мм рт. ст. против  $69,4 \pm 10,3$  мм рт. ст., соответственно ( $p < 0,001$ ).

Анализ степени ночного снижения САД и ДАД в обеих группах терапии выявил некоторые особенности. В частности, в 1 группе терапии до лечения количество нон-дипперов по суточному профилю САД значительно

преобладало 72,0 % пациентов, тогда как после шестимесячной терапии азилсартаном с индапамидом количество нон-дипперов значительно снизилось до 44,0 % пациентов, а также почти в 3 раза увеличилось количество дипперов: до лечения – 10,0 % и после лечения – 32,0 % ( $\chi^2=9,59$ ,  $p=0,022$ ). Аналогичный анализ по суточному профилю ДАД также выявил уменьшение количества пациентов с недостаточной степенью снижения ДАД в ночное время. Так, количество нон-дипперов по ДАД до лечения составило 60,0 %, после лечения – 40 % ( $\chi^2=8,16$ ,  $p=0,043$ ).

Изучение динамики степени ночного снижения САД и ДАД на фоне шестимесячной комбинированной терапии азилсартаном с нитрендипином не выявило особых различий по исходному соотношению количества пациентов с различным ночным диппингом и в динамике.

В четвёртой главе диссертации под названием **“Органопротективная эффективность комбинированного применения азилсартана с индапамидом и нитрендипином у больных эссенциальной гипертензией”** подробно описана динамика процессов сосудистого ремоделирования, ассоциируемых с утолщением КИМ, нарастанием МАУ, креатинина, снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у обследуемых больных, а также оценены возможности вазо- и нефропротективной эффективности указанных изменений в процессе двух режимов терапии.

Комбинированная терапия азилсартаном с индапамидом и нитрендипином через 6 месяцев лечения способствовала улучшению структурных сосудистых нарушений с некоторым преимуществом в 1 группе терапии. Следует отметить, что толщина КИМ достоверно уменьшалась только в группе терапии азилсартаном с индапамидом, составив исходно  $0,90\pm 0,10$  мм и в динамике –  $0,86\pm 0,11$  мм ( $p<0,02$ ), достигнув нормативных значений.

При этом было отмечено достоверное снижение уровня МАУ в обеих группах больных: от  $30,5\pm 27,8$  мг/л на исходе до  $17,5\pm 18,4$  мг/л в динамике ( $p<0,001$ ) в 1 группе терапии; во 2 группе: от  $29,3\pm 34,9$  мг/л на исходе до  $15,7\pm 17,9$  мг/л в динамике ( $p<0,001$ ). Значительное снижение уровня креатинина крови было отмечено в обеих группах больных: в 1 группе терапии (с  $83,0\pm 18,8$  мкмоль/л до  $77,9\pm 14,6$  мкмоль/л,  $p<0,001$ ), что сопровождалось достоверным повышением скорости клубочковой фильтрации (с  $84,5\pm 16,4$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> до  $91,0\pm 14,5$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>,  $p<0,001$ ); аналогичная картина прослеживалась во 2 группе: креатинин крови снижался с  $84,3\pm 21,9$  мкмоль/л до  $79,1\pm 18,2$  мкмоль/л ( $p<0,05$ ), что также сопровождалось достоверным повышением скорости клубочковой фильтрации (с  $83,4\pm 20,7$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> до  $88,2\pm 17,4$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>,  $p<0,001$ ).

ХБП в 1 группе больных была выявлена у всех 50 больных, из которых I стадию имели 22 (44,0 %) пациента, II стадию – 26 (52,0%), III стадию – 2 (4,0 %) После терапии азилсартаном с индапамидом III стадия ХБП у одного пациента перешла во II, II стадия ХБП уменьшилась до 23 (46,0 %) больных, I стадию составили 26 (52,0 %) больных, что позитивно влияло на функцию

почек у больных с ЭГ. Во 2 группе ХБП была выявлена у 48 больных, из которых I стадию имели 19 (37,2 %) пациент, II стадию – 26 (51,0 %), III стадию – 6 (11,8 %). После терапии азилсартана с нитрендипином III стадия ХБП у 4 больных перешла во I стадию и количество больных с III стадией уменьшилось до 2 (3,9 %) больных, I стадию составили 23 (45,1 %) больных, количество больных со II стадией ХБП осталось прежним – 26 (51,0 %) больных, что также было расценено, как позитивное влияние терапии на функцию почек у больных ЭГ.

В процессе шести месяцев приема азилсартана с индапамидом и нитрендипином в целом по группам на фоне соблюдения рекомендуемого диетического режима и гиполипидемической терапии, было отмечено позитивное влияние на метаболический профиль двух вариантов вмешательств. Так, при изучении показателей липидного спектра крови в обеих группах, было отмечено высокодостоверное уменьшение уровня наиболее атерогенных фракций липидного спектра – ОХС и ХС ЛПНП. В частности, в 1 группе терапии ОХС достоверно уменьшился со  $205,5 \pm 36,3$  мг/дл до  $184,1 \pm 27,6$  мг/дл ( $p < 0,001$ ), а уровень ХС ЛПНП снизился со  $124,5 \pm 29,2$  мг/дл до  $105,5 \pm 28,6$  мг/дл ( $p < 0,001$ ). Аналогичная картина прослеживалась и во 2 группе: ОХС достоверно уменьшился с  $215,7 \pm 56,3$  мг/дл до  $184,6 \pm 37,9$  мг/дл ( $p < 0,001$ ), а уровень ХС ЛПНП снизился со  $129,7 \pm 48,7$  мг/дл до  $103,9 \pm 32,7$  мг/дл ( $p < 0,001$ ). Однако, только на фоне терапии азилсартаном с индапамидом значительно снизился уровень ТГ со  $175,4 \pm 88,2$  мг/дл, в до  $146,5 \pm 52,3$  мг/дл ( $p < 0,02$ ). Тогда как, в группе терапии азилсартаном с нитрендипином снижение уровня ТГ не достигало уровня достоверности: со  $171,6 \pm 105,2$  мг/дл, до  $149,0 \pm 51,7$  мг/дл ( $p > 0,05$ ).

Также следует отметить достоверное снижение глюкозы крови в группе терапии азилсартаном с индапамидом с  $5,7 \pm 1,0$  ммоль/л до  $5,4 \pm 0,6$  ммоль/л ( $p < 0,02$ ) в сравнении с группой терапии азилсартаном и нитрендипином, где наблюдалось снижение глюкозы крови, не носившее достоверного характера: с  $5,6 \pm 0,6$  ммоль/л до  $5,5 \pm 0,6$  ммоль/л ( $p > 0,05$ ). Следует также отметить положительное влияние двух комбинаций на уровень мочевой кислоты. Так, уровень мочевой кислоты снижался с высокой степенью достоверности, как в 1 группе терапии с  $6,1 \pm 1,6$  мг/дл до  $5,3 \pm 1,5$  мг/дл ( $p < 0,001$ ), так и во 2 группе с  $6,3 \pm 1,9$  мг/дл до  $5,5 \pm 1,3$  мг/дл ( $p < 0,001$ ).

Следующим этапом изучения влияния комбинированной терапии на сосудистое ремоделирование стала сравнительная оценка эффективности двух режимов терапии азилсартаном с индапамидом и нитрендипином по динамике параметров центральной гемодинамики и артериальной жесткости.

Анализ показателей центральной гемодинамики и артериальной жесткости выявил положительную шестимесячную эффективность обоих режимов терапии, с преимуществом комбинации азилсартана с индапамидом, где отмечалась достоверная положительная динамика всех изученных показателей. В частности, в 1 и во 2 группе достоверно улучшались показатели цСАД, цДАД, цПД, аортальной аугментации (АА) и уменьшалась скорость

пульсовой волны. В частности, показатель СПВ в 1 группе терапии снизился от  $9,6 \pm 3,1$  м/с до  $7,4 \pm 2,3$  м/с ( $p < 0,001$ ) и во 2 группе – от  $10,5 \pm 3,2$  м/с до  $7,4 \pm 1,7$  м/с ( $p < 0,001$ ), достигнув нормативных значений. Однако индекс аугментации (AI) достоверно уменьшался только на фоне терапии азилсартаном и индапамидом:  $29,5 \pm 11,6$  % до лечения и  $24,8 \pm 13,2$  % после лечения ( $p < 0,05$ ) в сравнении с терапией азилсартаном с нитрендпином:  $31,4 \pm 10,9$  % до лечения и  $30,1 \pm 13,8$  % после лечения ( $p > 0,05$ ). При этом, в динамике индекс аугментации стал значительно ниже в 1 группе больных, чем во 2 группе:  $24,8 \pm 13,2$  % против  $30,1 \pm 13,8$  % ( $p < 0,05$ ).

В дальнейшем был проведен анализ динамики маркеров ремоделирования сосудов и поражения почек у больных с нарушенным и ненарушенным СПАД. С этой целью больные в группах терапии азилсартаном с индапамидом и нитрендпином были разделены по степени ночного снижения САД на 4 подгруппы: в 1 группе подгруппа с нарушенным СПАД включала пациентов нон-дипперов, найт-пиккеров и овер-дипперов ( $n=34$ ) и подгруппа с ненарушенным СПАД, в которую вошли пациенты дипперы ( $n=16$ ); во 2 группе с нарушенным СПАД было 36 пациентов, с ненарушенным СПАД - 15 пациентов.

Анализ динамики маркеров ремоделирования сосудов и поражения почек у больных ЭГ с исходно нарушенным СПАД в процессе терапии выявил преимущества вазопротекции и нефропротекции на фоне приема азилсартана с индапамидом, в сравнении с комбинацией азилсартана с нитрендпином. Следует отметить, что показатель СПВ с высокой степенью достоверности снижался в обеих подгруппах: в 1 подгруппе с  $9,7 \pm 3,0$  м/с до  $7,5 \pm 2,5$  м/с ( $p < 0,001$ ), во 2 подгруппе с  $10,8 \pm 3,7$  м/с до  $7,4 \pm 1,8$  м/с ( $p < 0,001$ ), достигнув нормативных значений. В обеих подгруппах снижался уровень МАУ, причем в 1 подгруппе с высокой степенью достоверности с  $34,4 \pm 29,7$  мг/л до  $14,7 \pm 11,6$  мг/л ( $p < 0,001$ ) и во 2 подгруппе с  $26,7 \pm 29,4$  мг/л до  $17,3 \pm 22,8$  мг/л ( $p < 0,02$ ), достигая при этом нормативных значений. Однако, следует отметить, что толщина КИМ достоверно уменьшалась с достижением нормативных значений только на фоне терапии азилсартаном с индапамидом: с  $0,94 \pm 0,13$  мм до  $0,89 \pm 0,12$  мм ( $p < 0,02$ ), тогда как в подгруппе терапии азилсартаном с нитрендпином толщина КИМ снижалась, но не достоверно и при этом оставалась выше нормативных значений: составив до лечения  $0,99 \pm 0,19$  мм и после лечения –  $0,95 \pm 0,24$  мм ( $p > 0,05$ ). Важно заметить, также лучшую нефропротекцию в подгруппе терапии азилсартаном с индапамидом. В частности, в 1 подгруппе было отмечено значительное снижение уровня креатинина крови с  $87,8 \pm 19,2$  мкмоль/л до  $80,0 \pm 15,9$  мкмоль/л ( $p < 0,02$ ), тогда как во 2 подгруппе уровень креатинина крови снижался, но не достоверно с  $84,8 \pm 21,2$  мкмоль/л до  $80,6 \pm 17,8$  мкмоль/л ( $p > 0,05$ ). Также в 1 подгруппе достоверно уменьшилось отношение МАУ/креатинин мочи с  $33,4 \pm 33,0$  мг/мкмоль/л до  $17,9 \pm 12,0$  мг/мкмоль/л ( $p < 0,02$ ), достигнув нормативных значений, в сравнении со 2 подгруппой, где отношение МАУ/креатинин мочи даже незначительно увеличилось и осталось выше нормативных значений,

составив до лечения  $30,1 \pm 39,7$  мг/мкмоль/л и после лечения –  $30,2 \pm 52,9$  мг/мкмоль/л ( $p > 0,05$ ). Следует отметить, что скорость клубочковой фильтрации достоверно повышалась в 1 подгруппе с  $79,7 \pm 14,6$  мкмоль/л до  $89,7 \pm 15,0$  мкмоль/л ( $p < 0,02$ ), тогда как во 2 подгруппе СКФ повышалась незначительно с  $84,2 \pm 20,7$  мкмоль/л до  $88,8 \pm 17,0$  мкмоль/л ( $p > 0,05$ ).

Достижение целевого уровня АД у больных ЭГ в целом по группе обеспечивало высокую кардиопротективную эффективность комбинированной терапии азилсартаном с индапамидом и нитрендипином, выражающуюся в достоверном регрессе ГЛЖ, улучшении объёмных показателей эхогеометрии левого желудочка, улучшением диастолической функции сердца. Обратное развитие ГЛЖ оценивалось по динамике индексированного показателя массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ). В частности, в 1 группе ИММЛЖ исходно составил  $127,4 \pm 32,9$  г/м<sup>2</sup>, в динамике –  $110,3 \pm 29,0$  г/м<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ); во 2 группе  $138,7 \pm 31,9$  г/м<sup>2</sup> и  $116,6 \pm 30,3$  г/м<sup>2</sup>, соответственно ( $p < 0,001$ ). При этом степень снижения ИММЛЖ была равнозначной в обеих группах: в 1 группе терапии составила  $-13,3 \pm 15,6$  % в сравнении со 2 группой –  $14,4 \pm 17,9$  % ( $p > 0,05$ ). Значительное снижение ММЛЖ у больных ЭГ в процессе проводимой терапии азилсартаном с индапамидом и нитрендипином ассоциировалось с уменьшением степени концентрического характера ГЛЖ. Следует отметить, что в обеих группах терапии отмечено достоверное нарастание индекса КДО/ММЛЖ, составив в 1 группе до лечения –  $0,51 \pm 0,07$  мл/г, после лечения –  $0,57 \pm 0,14$  мл/г ( $p < 0,001$ ) и во 2 группе  $0,50 \pm 0,11$  мл/г – до лечения,  $0,54 \pm 0,12$  мл/г – после лечения ( $p < 0,02$ ).

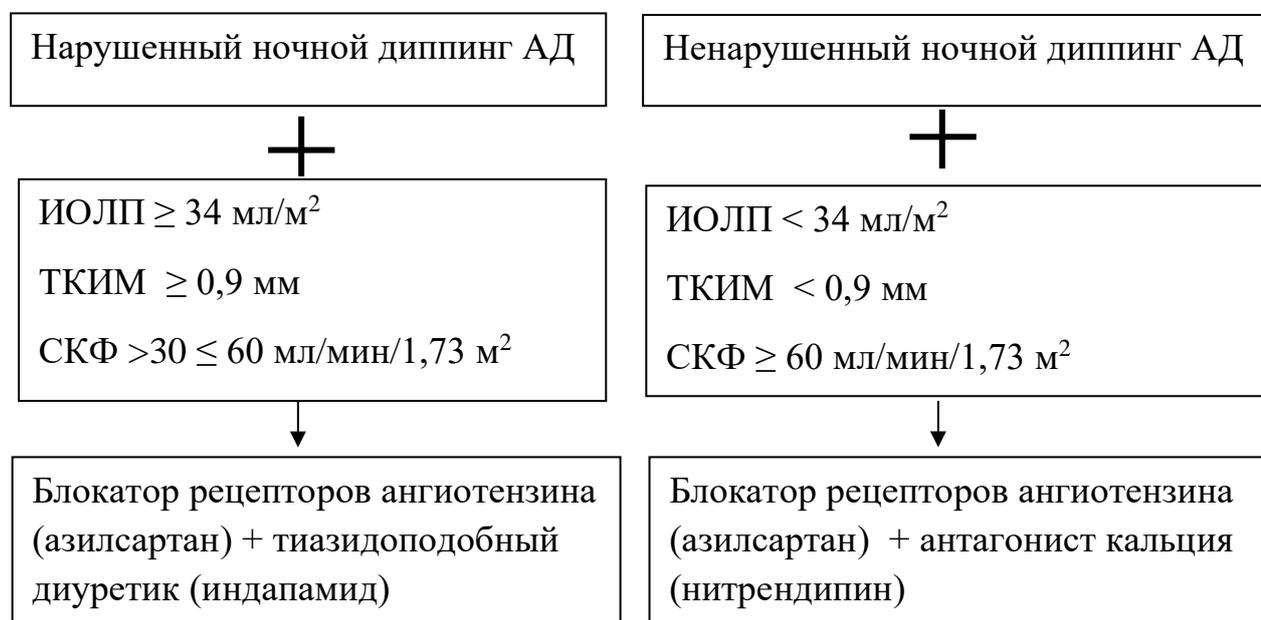
Однако, только в 1 группе больных достоверно уменьшался объём левого предсердия (ОЛП) и индексированный объём левого предсердия (ИОЛП) в сравнении со 2 группой терапии. Так, показатель ОЛП в 1 группе больных до лечения составил  $50,7 \pm 11,6$  мл, в динамике –  $45,1 \pm 9,0$  мл ( $p < 0,02$ ); показатель ИОЛП  $25,3 \pm 5,4$  мл/м<sup>2</sup> – до лечения и  $23,2 \pm 3,8$  мл/м<sup>2</sup> – после лечения ( $p < 0,02$ ). Оба режима терапии характеризовались значительным повышением сократительной функции миокарда левого желудочка. Но при этом ударный объём достоверно увеличился только в группе терапии азилсартаном с индапамидом с  $80,8 \pm 19,5$  мл до  $87,6 \pm 21,3$  мл ( $p < 0,001$ ).

Анализ динамики морфофункциональных параметров сердца у больных ЭГ с исходно нарушенным СПАД в процессе терапии выявил некоторые преимущества кардиопротекции на фоне приема азилсартана с индапамидом, в сравнении с комбинацией азилсартана с нитрендипином. Следует отметить, что по подгруппам наблюдалась положительная динамика в уменьшении толщины стенок гипертрофированного ЛЖ, размеров сердца. Отмеченное выше сопровождалось достоверным уменьшением массы миокарда левого желудочка. В обеих подгруппах был отмечен выраженный регресс ГЛЖ, в частности, показатель ИММЛЖ с высокой степенью достоверности снижался в обеих подгруппах: в 1 подгруппе со  $123,9 \pm 30,6$  г/м<sup>2</sup> до  $106,4 \pm 25,1$  г/м<sup>2</sup> ( $p < 0,02$ ), во 2 подгруппе со  $143,7 \pm 34,1$  г/м<sup>2</sup> до  $122,3 \pm 31,2$

г/м<sup>2</sup> (p<0,001). В обеих подгруппах снижение ММЛЖ ассоциировалось с уменьшением степени концентрического характера ГЛЖ, на что указывало нарастание отношения КДО/ММЛЖ в 1 подгруппе с 0,51±0,09 мл/г до 0,55±0,12 мл/г (p<0,001), во 2 подгруппе с 0,49±0,10 мл/г до 0,53±0,13 мл/г (p<0,02). Однако, следует отметить, что ОЛП с высокой степенью достоверности уменьшался только на фоне терапии азилсартаном с индапамидом: с 49,4±7,8 мл до 45,3±8,4 мл (p<0,001). Важно заметить, также снижение показателя, индексированного ОЛП (ИОЛП) в подгруппе терапии азилсартаном с индапамидом. В частности, в 1 подгруппе было отмечено с значительное снижение ИОЛП с 24,3±4,2 мл/м<sup>2</sup> до 22,9±3,5 мл/м<sup>2</sup> (p<0,001).

Следующим этапом был проведен анализ динамики морфофункциональных параметров сердца у больных ЭГ с учетом показателя СПВ в процессе терапии. С этой целью больные в группах терапии азилсартаном с индапамидом и нитрендипином были разделены по показателю СПВ ≤10 м/с и СПВ >10 м/с на 4 подгруппы: в 1 группе подгруппа с СПВ ≤10 м/с (n=28) больных и подгруппа с СПВ >10 м/с (n=22) больных; во 2 группе подгруппа с СПВ ≤10 м/с (n=25) больных и подгруппа с СПВ >10 м/с (n=26) больных.

**Алгоритм лечения больных АГ с нарушенным и ненарушенным ночным диппингом АД с учетом индексированного объема левого предсердия (ИОЛП), толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) и скорости клубочковой фильтрации (СКФ)**



**ВЫВОДЫ:**

На основании проведенных исследований диссертации на соискание учёной степени доктора философии (PhD) по медицинским наукам на тему: **«Органопротективная эффективность комбинированного применения**

**азилсартана с индапамидом и нитрендипином у больных эссенциальной гипертензией»** сформулированы следующие выводы:

1. На фоне 6-ти месячной терапии азилсартаном с индапамидом в сравнении с терапией азилсартаном с нитрендипином значительно улучшается ночной диппинг АД, в частности, уменьшается количество нон-дипперов с 72% до 44% больных и увеличивается количество дипперов с 10% до 32%.

2. Достижение целевого уровня АД у больных ЭГ обеспечивало уменьшение выраженности концентрической гипертрофии левого желудочка независимо от режима терапии, тогда как улучшение диастолической функции сердца и уменьшение толщины КИМ общей сонной артерии было отмечено только на фоне терапии азилсартаном с индапамидом.

3. При применении комбинированной терапии ЭГ в обеих группах достоверно улучшались показатели цСАД, цДАД, цПД, аортальной аугментации и уменьшалась скорость пульсовой волны. Однако индекс аугментации (AI) достоверно уменьшался только на фоне терапии азилсартаном и индапамидом ( $29,5 \pm 11,6\%$  против  $24,8 \pm 13,2\%$ ,  $p < 0,05$ ).

4. У больных с нарушенным СПАД была продемонстрирована значимая кардиопротективная эффективность шестимесячной комбинированной терапии азилсартаном с индапамидом и нитрендипином с преимущественным улучшением диастолической функции сердца на фоне терапии азилсартана с индапамидом, где было отмечено значительное уменьшение ИОЛП ( $24,3 \pm 4,2$  мл/м<sup>2</sup> против  $22,9 \pm 3,5$  мл/м<sup>2</sup>,  $p < 0,001$ ).

5. У больных с нарушенным СПАД была показана значимая вазопротективная и нефропротективная эффективность шестимесячной комбинированной терапии азилсартаном с индапамидом в сравнении с терапией азилсартаном с нитрендипином.

6. Применение новых комбинаций азилсартана с индапамидом и нитрендипином у больных ЭГ сопровождалось в целом клинической безопасностью, положительным влиянием на метаболический профиль и функцию почек с преимуществом в группе азилсартана с индапамидом.

**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**

**MASHKUROVA ZARINGIZ TOLKUNOVNA**

**ORGANOPROTECTIVE EFFICACY OF THE COMBINED USE OF  
AZILSARTAN WITH INDAPAMIDE AND NITRENDIPINE IN PATIENTS  
WITH ESSENTIAL HYPERTENSION**

**14.00.06 – Cardiology**

**DISSERTATION ABSTRACT  
OF THE DOCTOR OF PHILOSOPHY (PhD) ON MEDICAL SCIENCES**

**TASHKENT – 2023**

**The theme of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD) was registered by the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under № B2021.1.PhD/Tib1826.**

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

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

**Scientific consultant:** **Abdullayeva Guzal Jaloliddinovna**  
Doctor of Medicine

**Official opponents:** **Nurillayeva Nargiza Mukhtarkhanovna**  
Doctor of Medicine, Professor

**Rasulova Zulfiya Dadayevna**  
Doctor of Medicine

**Leading organization:** **Republican specialized scientific and practical medical center of cardiology**

The defense of the dissertation will be held 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 on «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_2023, at \_\_\_\_\_ (Address: 4, Osiyo str., Mirzo Ulugbek district, 100052 Tashkent, Uzbekistan. Tel/Fax: (99871) 237-31-57, e-mail: [info@cardiocenter.uz](mailto:info@cardiocenter.uz))

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) 237-31-57.

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 optimize antihypertensive therapy with the combined use of azilsartan with indapamide and nitrendipine to achieve antihypertensive and organoprotective effects in patients with EG at high and very high risk.

**The object of the study** were 101 patients with AH of I-II degrees (ESC/ESH, 2018) of both sexes aged from 30 to 75 years.

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

for the first time in patients with EG on the background of 6-month therapy with azilsartan with indapamide, in comparison to the therapy with azilsartan with nitrendipine, a significant improvement in nocturnal BP dipping was shown, in particular, the number of non-dipper patients decreased from 72% to 44% and the number of dipper ones increased from 10% up to 32%;

for the first time in patients with EG, the advantage of cardio- and vasoprotection was shown against the background of 6-month therapy with azilsartan with indapamide in comparison to the therapy with azilsartan with nitrendipine.

in EG patients with impaired DIS, significant cardio-, vaso- and nephroprotective efficacy of 6-month combination therapy with azilsartan and indapamide was demonstrated in comparison to the azilsartan therapy with nitrendipine.

for the first time, a positive effect on the metabolic profile and excellent nephroprotection of combination therapy with azilsartan with indapamide and nitrendipine was shown with an advantage in the azilsartan with indapamide group.

**Implementation of the research results.** According to the results of a scientific research of the organoprotective efficacy of the combined use of azilsartan with indapamide and nitrendipine in patients with EG:

guidelines on the topic “Differentiated approach to antihypertensive therapy for effective organ protection in patients with essential hypertension” were drawn up and approved (conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8n-r/1145 dated November 19, 2021). The implementation of scientific results has shown that patients with high and very high risk EG, with preclinical target organ damage and impaired nocturnal BP dipping, are recommended to use combination therapy with azilsartan and indapamide;

the obtained scientific results on the study of the organoprotective efficacy of the combined use of azilsartan with indapamide and nitrendipine in patients with EG and the optimization of pharmacotherapy have been introduced into practical healthcare and are used in the work of the departments of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Cardiology, Karshi and Jizzakh branches of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Cardiology (conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8n-z / 403 dated August 2, 2022). The results of the implementation made it possible to timely control blood pressure figures, effectively carry out secondary prevention

of cardiovascular events, individually select pharmacotherapy, increase patient adherence to treatment, thereby improving the quality of life of patients, reducing the percentage of disability and mortality, reducing the number of hospitalizations and days of disability and saving money on treatment by 23 %.

**The structure and scope of the dissertation.** The dissertation consists of an introduction, four chapters, a conclusion, a bibliography. The length of the dissertation is 108 pages.

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

**I бўлим (I часть; part I)**

1. Машкурова З.Т., Абдуллаева Г.Ж., Хамидуллаева Г.А. Эволюция антагонистов рецепторов ангиотензина II: роль азилсартана в органопротекции у больных артериальной гипертонией. Кардиология Узбекистана. 2020. № 2: Стр. 104-111. (14.00.00; №10)

2. Машкурова З.Т., Абдуллаева Г.Ж., Сафаров Ж.Б. Сравнительная эффективность комбинированного применения азилсартана с индапамидом и нитрендипином у больных эссенциальной гипертензией. Журнал Кардиология Узбекистана. 2022. № 1 Стр.11-21. (14.00.00; №10)

3. Z.T. Mashkurova, G.Zh. Abdullaeva, G.A. Khamidullaeva, N.Kh. Sherbadalova, M.N. Khatamova, Zh.B. Safarov, M.I. Atoeva. Clinical Efficacy of Combined Use of Azilsartan with Indapamide and Azilsartan with Nitrendipine in Patients with Arterial Hypertension. International Journal of Biomedicine 2022; 12(3): 367-374. (15.00.00; №1).

4. Машкурова З.Т., Абдуллаева Г.Ж., Шербадалова Н., Бекметова С.И., Атоева М.И. Эссенциал гипертензияда азилсартанни индапамид ва нитрендипин билан биргаликда қўлланилгандаги органопротектив самарадорлиги. Журнал Кардиология Узбекистана. 2022. № 4 Стр. 5-14. (14.00.00; №10).

**II бўлим (II часть; part II)**

5. Юсупова Х.Ф., Абдуллаева Г.Ж., Хамидуллаева Г.А., Машкурова З.Т., Машарипов Ш.М. Клиническая эффективность 12 месячной антигипертензивной терапии с включением нитрендипина или амлодипина у больных артериальной гипертензией. Журнал «Медицина и инновации». 2021. № 3. Стр. 230-244. <https://doi.org/10.34920/min.2021-3.032>

6. Юсупова Х.Ф., Абдуллаева Г.Ж., Хамидуллаева Г.А., Машкурова З.Т., Машарипов Ш.М. Клиническая эффективность 12 месячной антигипертензивной терапии с включением нитрендипина или амлодипина у больных артериальной гипертензией. Журнал «Медицина и инновации». 2021. № 3. Стр. 230-244. <https://doi.org/10.34920/min.2021-3.032>

7. Хамидуллаева Г.А., Абдуллаева Г.Ж., Хафизова Л.Ш., Машкурова З.Т., Машарипов Ш.М. Выявление предикторов резистентности среди гипертоников неконтролируемой артериальной гипертензией. Евразийский конгресс кардиологов. Ташкент, 2019. Евразийский журнал кардиологии совместно с кардиологическим журналом Узбекистана, 2019, №2: 144.

8. Хамидуллаева Г.А., Шукурова Д.Ю., Машарипов Ш.М., Машкурова З.Т., Курбанова Д.Р. Бета-блокатор ва диуретикнинг бирлашган комбинациясини артериал гипертонияли беморларни даволашда гипотензив

ва метаболит самараси. Республиканская конференция с международным участием. Наманган 13-14 сентября 2019 г. Стр.

9. Хамидуллаева Г.А., Машарипов Ш.М., Абдуллаева Г.Ж., Хафизова Л.Ш., Шукурова Д.Ю., Машкурова З.Т. Клиническая эффективность тройной фиксированной комбинации антигипертензивных препаратов у больных эссенциальной гипертензией. Тезис на Конференцию ЕАК, Москва 16-17 октября 2019 г. Стр.

10. Tursunova N. B., Nizamov U. I., Abdullaeva G. J., Mashkurova Z. T., Masharipov Sh. M., Khamidullaeva G. A., Kurbanov R. D. PECULIARITIES OF CARDIOVASCULAR REMODELING TAKING INTO ACCOUNT THE ARTERIAL STIFFNESS IN PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION. Сборник тезисов VIII Евразийского конгресса кардиологов 27-28 мая 2020 года. Москва. Стр. 10.

11. Abdullaeva G. J., Nizamov U. I., Tursunova N. B., Masharipov Sh.M., Mashkurova Z. T., Shukurova D. Y., Khamidullaeva G. A., Kurbanov R. D. THE 24-H BLOOD PRESSURE PROFILE AND ARTERIAL WALL STIFFNESS IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION. Сборник тезисов VIII Евразийского конгресса кардиологов 27-28 мая 2020 года. Москва. Стр. 11.

12. Турсунова Н.Б., Низамов У.И., Абдуллаева Г.Ж., Машарипов Ш.М., Машкурова З.Т., Хамидуллаева Г.А., Курбанов Р.Д. АРТЕРИАЛЬНАЯ ЖЁСТКОСТЬ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ У БОЛЬНЫХ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ. Сборник тезисов конференции «Российские дни сердца». Санкт-Петербург. 2020. Стр.

13. Хасанова К.М., Юсупова Х. Ф., Абдуллаева Г.Ж., Хамидуллаева Г.А., Машкурова З.Т., Махкамова Н.У., Машарипов Ш.М., Курбанов Р.Д. ВЛИЯНИЕ МОЧЕВОЙ КИСЛОТЫ НА НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ. СБОРНИК ТЕЗИСОВ КОНФЕРЕНЦИИ РОАГ. ЯРОСЛАВЛЬ. 2020. Стр.

14. Абдуллаева Г.Ж., Низамов У.И., Турсунова Н.Б., Машарипов Ш.М., Машкурова З.Т., Курбанов Р.Д. ВЛИЯНИЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ЖЕСТКОСТИ НА РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ ИЗОЛИРОВАННОЙ СИСТОЛИЧЕСКОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ. Сборник тезисов Международной научно-практической конференции кардиологов 13-14 ноября 2021 г.. Ташкент, Узбекистан. Стр.

15. Абдуллаева Г.Ж., Машкурова З.Т., Сафаров Ж.Б. Роль комбинированного применения азилсартана с индапамидом и нитрендипином в органопротекции у пациентов эссенциальной гипертензией «Инновационные подходы в диагностике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний», 12-13 ноября 2021 г. г. Ташкент.

16. Машкурова З.Т., Абдуллаева Г.Ж., Шукурова Д.Ю., Машарипов Ш.М. Динамика показателей суточного профиля артериального давления на фоне комбинированной терапии азилсартаном и нитрендипином у пациентов мягкой и умеренной артериальной гипертензией. «Инновационные подходы в

диагностике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний», 12-13 ноября 2021 г. г. Ташкент.

17. Юсупова Х.Ф., Абдуллаева Г.Ж., Хамидуллаева Г.А., Машарипов Ш.М., Машкурова З.Т., Шукурова Д.Ю. Сравнительная эффективность комбинированной антигипертензивной терапии с включением нитрендипина и амлодипина с учетом показателей центральной гемодинамики и артериальной жесткости у пациентов артериальной гипертензией. «Инновационные подходы в диагностике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний», 12-13 ноября 2021 г. г. Ташкент.

18. Абдуллаева Г.Ж., Ахмедова М.З., Абдуллаев А.А., Хамидуллаева Г.А., Машкурова З.Т., Шукурова Д.Ю. Влияние G1675A полиморфизма гена AGTR2 на артериальную жесткость у пациентов артериальной гипертензией узбекской популяции. Евразийский конгресс кардиологов 24-25 мая 2021 г. Стр. 74.

19. Юсупова Х.Ф., Абдуллаева Г.Ж., Хамидуллаева Г.А., Машарипов Ш.М., Машкурова З.Т. Влияние комбинированной антигипертензивной терапии с включением нитрендипина на показатели центральной гемодинамики и артериальной жесткости у пациентов артериальной гипертензии. Всероссийский конгресс «Артериальная гипертензия 2021: Новое в диагностике и лечении» 17-18 марта 2021 г. Стр. 11.

20. Ахмедова М.З., Абдуллаева Г.Ж., Хамидуллаева Г.А., Машарипов Ш.М., Машкурова З.Т., Шукурова Д.Ю., Юсупова Х.Ф. Генетические предикторы артериальной жесткости у пациентов артериальной гипертензии. Всероссийский конгресс «Артериальная гипертензия 2021: Новое в диагностике и лечении» 17-18 марта 2021 г. Стр. 16.

21. Abdullaeva G.J., Shukurova D.Yu., Yusupova H.F., Khamidullaeva G.A., Sadullaeva M.A., Mashkurova Z.T., Masharipov Sh. M. Effect of fixed triple antihypertensive combination therapy on arterial stiffness in patients with arterial hypertension. ESC 2022.

22. Shukurova D., Ataniyazov Kh, Khamidullaeva G, Yusupova Kh, Abdullaeva G, Masharipov Sh, Mashkurova Z. Study the features of the course of uncontrolled arterial hypertension in aral sea region. ESC 2021.

23. Abdullaeva G.J., Shukurova D.Yu., Yusupova H.F., Khamidullaeva G.A., Sadullaeva M.A., Mashkurova Z.T., Masharipov Sh. M. Effect of fixed triple antihypertensive combination therapy on arterial stiffness in patients with arterial hypertension. ESC 2022.

24. Abdullaeva G.J., Shukurova D.Yu., Yusupova H.F., Khamidullaeva G.A., Sadullaeva M.A., Mashkurova Z.T., Masharipov Sh. M. Effect of fixed triple antihypertensive combination therapy on arterial stiffness in patients with arterial hypertension. ISH. 2022. Япония. Принят постерный доклад.

25. Абдуллаева Г.Ж., Абдуллаев А.А., Закирова Д.В., Хамидуллаева Г.А.1, Машарипов Ш.М., Машкурова З.Т., Атоева М.И. АССОЦИАЦИЯ G1675A ПОЛИМОРФИ ЗМА ГЕНА AGTR2 С АРТЕРИАЛЬНОЙ ЖЕСТКОСТЬЮ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В

УЗБЕКСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ. V Международный конгресс специалистов по АГ и КВП. г. Алматы. Сентябрь 21-23. 2022 г.

26. Абдуллаева Г.Ж., Машкурова З.Т., Хамидуллаева Г.А., Шербадалова Н. Х., Хатамова М.Н., Сафаров Ж.Б., Атоева М.И. ВЛИЯНИЕ ШЕСТИМЕСЯЧНОЙ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ АЗИЛСАРТАНОМ С ИНДАПАМИДОМ И НИТРЕНДИПИНОМ НА РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ СОСУДОВ У БОЛЬНЫХ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ. V Международный конгресс специалистов по АГ и КВП. г. Алматы. Сентябрь 21-23. 2022 г.

27. Машкурова З.Т., Абдуллаева Г.Ж., Бекметова С.И. КАРДИОПРОТЕКТИВНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ШЕСТИМЕСЯЧНОЙ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ АЗИЛСАРТАНОМ С ИНДАПАМИДОМ И НИТРЕНДИПИНОМ У БОЛЬНЫХ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ. Научно-практическая конференция октябрь 2021-2022 г., Хива 2022 г. Стр. 49.

28. Машкурова З.Т., Абдуллаева Г.Ж., Хамидуллаева Г.А., Шербадалова Н.Х., Сафаров Ж.Б. ВЛИЯНИЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ АЗИЛСАРТАНОМ С ИНДАПАМИДОМ И НИТРЕНДИПИНОМ НА СУТОЧНЫЙ ПРОФИЛЬ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ. Научно-практическая конференция октябрь 2021-2022 г., Хива 2022 г. Стр. 48.

29. Раджабова Г.М., Машкурова З.Т., Абдуллаева Г.Ж., Сафаров Ж.Б., Атоева М.И. Влияние комбинированного применения азилсартана с индапамидом и нитрендипином на липидный профиль у пациентов эссенциальной гипертензией. *Periodica Journal of Modern Philosophy, Social Sciences and Humanities*. 2022. <http://periodica.org>. Стр. 25.

30. Турсунова Н.Б., Низамов У. И., Абдуллаева Г.Ж., Хамидуллаева Г.А., Машкурова З.Т., Курбанов Р.Д. Комплексное применение оценки параметров артериальной жесткости и вариабельности артериального давления для повышения эффективности диагностики и риск-стратификации у больных артериальной гипертензией. Методические рекомендации. Ташкент. 2021. Стр. 21.

31. Машкурова З.Т., Абдуллаева Г.Ж., Хамидуллаева Г.А., Сафаров Ж.Б.. Дифференцированный подход к антигипертензивной терапии для эффективной органопroteкции у больных эссенциальной гипертензией. Методические рекомендации. Ташкент. 2022. Стр. 24.

32. Программа прогнозирования риска преждевременного старения сосудистой стенки у больных эссенциальной гипертензией. Ахмедова М.З., Абдуллаева Г.Ж., Хамидуллаева Г.А., Машарипов Ш.М., Машкурова З.Т. № DGU 09962 от 13.01.2021.