

**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**

ШУКУРОВА ДИЛАФРУЗ ЮСУФОВНА

**НАЗОРАТЛАНМАГАН АРТЕРИАЛ ГИПЕРТЕНЗИЯДА
АРТЕРИОСКЛЕРОЗ ЭРТА РИВОЖЛАНИШИНИНГ ХАВФ
ОМИЛЛАРИ ВА ФИКСАЦИЯЛАНГАН АНТИГИПЕРТЕНЗИВ
ПРЕПАРАТЛАРНИНГ КЛИНИК САМАРАДОРЛИГИ**

14.00.06 – Кардиология

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

Тошкент – 2025

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Шукурова Дилафруз Юсуфовна

Назоратланмаган артериал гипертензияда артериосклероз эрта ривожланишининг хавф омиллари ва фиксацияланган антигипертензив препаратларнинг клиник самарадорлиги..... 3

Шукурова Дилафруз Юсуфовна

Факторы риска раннего развития артериосклероза при неконтролируемой артериальной гипертензии и клиническая эффективность фиксированных антигипертензивных препаратов.....29

Shukurova Dilafruz Yusufovna

Risk factors for the early development of atherosclerosis in uncontrolled arterial hypertension and the clinical effectiveness of fixed antihypertensive drugs.....55

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works.....60

**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**

ШУКУРОВА ДИЛАФРУЗ ЮСУФОВНА

**НАЗОРАТЛАНМАГАН АРТЕРИАЛ ГИПЕРТЕНЗИЯДА
АРТЕРИОСКЛЕРОЗ ЭРТА РИВОЖЛАНИШИНИНГ ХАВФ
ОМИЛЛАРИ ВА ФИКСАЦИЯЛАНГАН АНТИГИПЕРТЕНЗИВ
ПРЕПАРАТЛАРНИНГ КЛИНИК САМАРАДОРЛИГИ**

14.00.06 – Кардиология

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

ТОШКЕНТ – 2025

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2022.1.PhD/Tib2418 рақам рўйхатга олинган.

Диссертация Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт марказида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш вебсаҳифасида (www.cardiocenter.uz) ва «ZiyoNet» Ахборот таълим портали (www.ziynet.uz) манзилларига жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Хамидуллаева Гульноз Адбусаттаровна
Тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Нуриллаева Наргиза Мухтархановна
Тиббиёт фанлари доктори, профессор

Раимжанов Абдулазиз Абдухафизович
Тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

Андижон давлат тиббиёт институти

Диссертация ҳимояси Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт маркази ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.64.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2025 йил «___» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100052, Тошкент ш., Осиё кўчаси 4-уй. Тел./Факс (99871) 237-31-57, e-mail: info@cardiocenter.uz)

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

Диссертация автореферати 2025 йил «___» _____ тарқатилди.

2025 йил «___» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси.

Р.Д.Курбанов

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

Г.У.Муллабаева

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори (DSc)

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) юрак қон-томир касалликларининг (ЮҚТК) энг кенг тарқалган хавф омили ҳисобланиб, ўлим кўрсаткичини оширувчи асоратлар – мия инсульти ва миокард инфарктига олиб келувчи асосий сабаби бўлиб қолмоқда. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилотининг маълумотида кўра «... АГ нинг тарқалиши 1990-2019 йиллар кесимида эркаклар ва аёллар орасида 2 карра ошиб, 2025 йилга келиб АГ билан хасталанганлар сони қарийиб 1,5 млрд га етиши кутилмоқда»¹. Назоратланмаган артериал гипертензияни дори воситалари ёрдамида мақсадли кўрсаткичга эришиш мумкинлигига қарамай, бу муаммонинг долзарблиги ҳамон сақланиб қолмоқда. 2019 йил STEPS тадқиқотига кўра Ўзбекистонда 18-69 ёшли аҳоли орасида АГ нинг тарқалиши 38% га етганлиги кўрсатилган. Шу билан бирга юқори қон босимини антигипертензив дорилар билан назорат қилиш натижасида бу асоратларни кескин камайтириш мумкинлиги клиник тадқиқотлардан маълум.

Жаҳонда юрак-қон томир касалликлари билан оғриган беморларда эрта ташхис қўйиш, даволаш усуллари ва самарадорлигини оширишга қаратилган қатор илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Назоратланмаган АГ дан кейин ривожланувчи инсулт ва инфарктни, шунингдек артериосклероз ривожланиш хавфини баҳолаш муҳим аҳамиятга эга бўлиб, уч компонентли антигипертензив дори воситаларини комбинациясининг клиник ва гемодинамик кўрсаткичларга ҳамда нишон аъзолар протектив ўзгаришларида муҳим аҳамият касб этади. Назоратланмаган АГ да артериосклероз ривожланишини эрта ташхислаш мезонларини такомиллаштириш, касалликнинг ривожланиши ва кечишини башорат қилишини инобатга олган ҳолда танланган йўналишнинг долзарблигини ва замонавий ёндашувларни оптималлаштириш бўйича тавсиялар ишлаб чиқиш заруратини белгилайди, уч компонентли антигипертензив дори воситаларини комбинациялари ёрдамида касалликнинг прогнози ва беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилашда муҳим аҳамиятга эга.

Мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган кардиологик хизматлари сифатини яхшилаш, ҳудудларда юрак-қон томир касалликларининг олдини олиш, барвақт аниқлаш ва самарали даволаш ишларини кенгайтириш, беморлар учун қулай шарт-шароитлар яратиш, уларни зарур дори воситалари билан узлуксиз таъминлаш бўйича кенг чора тадбирлар амалга оширилмоқда. Бу борада Янги Ўзбекистоннинг «2022-2026 йилларга мўлжалланган етти устувор йўналиш бўйича тараққиёт стратегияси»² аҳолига малакали табиий хизмат кўрсатиш сифатини ошириш бўйича вазифалар киритилган. Шу муносабат билан юрак-қон томир касалликларида тиббий ёрдам кўрсатишни

¹ ЖССТ Статистик таҳлили, 2017. WHO STEPS Uzbekistan, 2019.

² Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ-60 сон “2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистонинги тараққиёт стратегияси тўғрисида” ги фармони

янги босқичга олиб чиқиш, даволашни оптималлаштириш ва беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш учун инновацион технологиялар жорий этиш, бунинг натижасида юрак-қон томир касалликларидан ногиронлик ва ўлим ҳолатларининг олдини олиш ўта долзарб масалалардан бири бўлиб ҳисобланади.

Ўзбекистони Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган етти устувор йўналиш бўйича тараққиёт стратегияси», 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида» ги фармонлар, 2021 йил 25 майдаги ПҚ-5124-сон «Соғлиқни сақлаш соҳасини комплекс ривожлантиришга доир кўшимча чора-тадбирлар», 2022 йил 26 январдаги ПҚ-103-сон «Юрак-қон томир касалликларининг олдини олиш ва даволаш сифатини ошириш чора-тадбирлари тўғрисида» қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишига мослиги. Ушбу диссертация тадқиқоти республика VI «Тиббиёт ва фармакология» – фан ва технологияларни такомиллаштиришнинг устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Сўнги йилларда ўтказилаётган тадқиқотлар натижалари назоратланмаган АГ билан оғриган беморларда мақсадли кўрсаткичга эришишда фиксацияланган комбинациянинг муҳим ўрни кўрсатилган (Lauffenburger et al. 2017). 24 соатлик артериал босимни суткалик мониторинг (АБСМ) кундузги ва тунги САБ қийматлари, кундузги ва тунги пульс босимининг бошланғич даражасидан ишончли пасайиши уч компонентли АГТни фиксацияланган комбинацияда аниқланган (Alberto Mazza, Salvatore Lenti 2017). 24 соатлик ва кундузги САБ ишончли даражада пасайганлиги ва даволашга мойиллик айнан фиксацияланган комбинацияда қабул қилган беморларда ошганлиги исботланган (Riccardo Sarzani, Federico Giulietti 2021).

PETRA тадқиқотида ҳам уч компонентли периндоприл аргинин/индапамид/амлодипинни 3 ой давомида АБСМ аппарати ёрдамида самарадорлиги кўрсатилган (György Ábrahám, Csaba András Dézsi 2017). Уч компонентли антигипертензив препаратнинг фиксацияланган комбинациясида юқоридаги антигипертензив натижалар қайд этилган (Sergey V. Nedogoda 2017). Мақсадли кўрсаткичга эришишига муҳим омили бўлган даволашга мойиллик уч компонентли фиксацияланган комбинацияда қабул қилган беморларда эркин комбинацияда қабул қилган беморларга қараганда ишончли юқорилиги исботланган (Armand Mbanya, Azarkhan Ackbarkhan 2022). Мамлакатимизда артериал гипертензия муаммосига қаратилган қатор илмий ишлар олиб борилган, жумладан, назоратланмаган АГ билан оғриган икки компонентли антигипертензив дори воситасида мақсадли кўрсаткичга

эришмаган беморларда 3 ой давомида уч компонентли антигипертензив даво самарадорлиги ўрганилган (Елисеева М.Р., Хамидуллаева Г.А., 2014). Эссенциал гипертония билан оғриган беморларда эндотелий дисфункцияси ҳамда эндотелий дисфункциясига клиник-генетик ва фармакотерапевтик омилларнинг таъсири ёритилган. (Хамидуллаева Г.А., 2017). Юрак ишемик касаллиги билан оғриган беморлада магистрал томирларни қариши хавф омилларини баҳолаш ва даволаш усулларини такомиллаштириш (Низамов У.Э 2021) бўйича ишлар якунланган.

Адабиёт шарҳи шуни кўрсатадики, бизнинг Республикамизда назоратланмаган АГ да артериосклероз жараёнининг клиник ва функционал предикторларни аниқлаш, мақсадли кўрсаткичга эришишида комбинацияли дори воситаларининг самараси, нишон аъзолар шикастланиш жараёнига таъсири ҳамда даволашга мойилликни ўрганиш актуал муаммо бўлиб қолмоқда. Барча юқорида кўрсатилган далиллар, бу борада ўтказилаётган тадқиқотларнинг муҳимлигини исботлайди.

Диссертация тадқиқотининг бажарилган илмий-тадқиқот муассасининг илмий ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт марказида ПЗ-2017-091210 «Эссенциал гипертензияда қон томирларининг эрта қаришини эрта ташхислаш усулларини ишлаб чиқиш билан атеросклерознинг дифференциал фармакотерапиясини оптималлаштириш» мавзусидаги илмий лойиҳа доирасида бажарилган (2018-2020 йй).

Тадқиқотнинг мақсади: Юқори хавфга эга назоратланмаган артериал гипертонияли беморларда артериосклероз ривожланиш хавфини ва уч компонентли антигипертензив дори воситаларининг фиксацияланган ва эркин комбинацияларини клиник ҳамда нишон аъзолар протектив самарадорлигини қиёсий баҳолашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

юқори хавфга эга назоратланмаган АГли беморларда артериялар эрта қариши билан боғлиқ клиник ва функционал предикторларни аниқлаш;

уч компонентли антигипертензив дори воситалари комбинациясини фиксацияланган ва эркин комбинацияли режаларининг антигипертензив самарадорлигини ва мақсадли АБга эришиш даражасини ўрганиш;

уч компонентли дори воситалари фиксацияланган ва эркин комбинацияларининг 24 ҳафталик даволаш фонида артериал босим суткалик профилига таъсирини баҳолаш;

уч компонентли дори воситалари фиксацияланган ва эркин комбинацияларининг нишон аъзолар шикастланиши жараёнига протектив таъсирининг қиёсий самарадорлигини аниқлаш;

назоратланмаган АГли беморларнинг мақсадли артериал босим даражасига эришиш учун антигипертензив даволаш режаларини такомиллаштириш;

Тадқиқотнинг объекти: РИКИАТМ да амбулатор мурожаат қилган назоратланмаган АГ I-III даражаси (ESC/ESH, 2018) билан оғриган, иккала жинсдаги, 30-70 ёшдаги 126 нафар бемор олинган.

Тадқиқотнинг предмети: сўровномалар, анамнез, физикал маълумотлар, артериал босимни суткалик мониторинг (АБСМ), аппланацион тонометрия, эхокардиография, уйку томирларининг ультратовуш текшируви ҳамда қон ва сийдикнинг лаборатор текширув кўрсаткичлар.

Тадқиқотнинг услублари. Диссертация ишида тадқиқотнинг клиник-биокимёвий усуллари, функционал синамалар, шунингдек, инструментал текширув услублари ва статистика усуллари қўлланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор назоратланмаган АГда артериосклероз ривожланиши билан ишончли боғлиқликка эга хавф омиллари САБ, чап қоринча миокард масса индекси, қоринчалараро тўсиқ нисбий қалинлиги, наҳорги глюкоза, юқори зичлик липопротеин холестерин, САБ юклама индекси ва уларнинг артериялар эрта қариши жараёнидаги салбий клиник аҳамияти аниқланган;

илк бор уч компонентли антигипертензив препаратлар - ангиотензин айлантирувчи фермент ингибитори, диуретик ва кальций антагонистининг фиксацияланган ва эркин режалардаги комбинациясининг клиник, антигипертензив, нишон аъзоларнинг ҳимоялаш самарадорлиги таққосланиб, фиксацияланган комбинация беморларнинг даволашга мойиллигини ишончли ошириши аниқланган;

уч компонентли антигипертензив препаратларнинг фиксацияланган комбинацияси артериал босимнинг мақсадли даражага эришиши, тунги АБ назорати ва нишон аъзоларга АБ юкламаси таъсирини ишончли камайтирганлиги сабабли эркин комбинациядан устуворлиги аниқланган;

уч компонентлик фиксацияланган комбинациянинг нишон аъзолар шикастланишини олдини олишда ва артериосклероз жараёнининг назоратида самарали ишончли танлов комбинацияси бўлиши аниқланган;

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

икки антигипертензив терапияда назоратланмаган АГ билан беморларда АБни бирламчи (АБ<140/90 мм с.у.) ва тавсия этилган (АБ<130/80 мм с.у.) мақсадли АБга эришишда ААФи/диуретик/КАнинг фиксацияланган комбинацияси АБ суткалик профили, марказий АБ кўрсаткичларини назорат қилиши ҳамда артериосклероз жараёнига ижобий самараси аниқланган.

назоратланмаган АГ билан беморларда нишон аъзоларнинг гипертензия сабабли шикастланишидан ҳимоялаш, жумладан, артериялар эрта қариши ҳамда буйрақлар шикастланиши кўрсаткичларини назорат қилишда ААФи/диуретик/КАнинг фиксацияланган комбинацияси эркин комбинациясига қараганда устувор бўлганлиги аниқланган;

ААФи/диуретик/КАнинг фиксацияланган комбинациясининг назоратланмаган АГ билан беморларда даволанишга мойиллигини ишончли ошириши ва даволаш учун эркин комбинацияга қараганда ишончли паст

дозаларда юқори клиник самарадорлигига эришиши фиксацияланган комбинациянинг иқтисодий самарадорлиги аниқланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги. Тадқиқот ишда замонавий усул ва ёндошувларнинг қўлланилганлиги, назарий маълумотларнинг олинган тажриба натижалари билан мос келиши, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарлилиги, клиник-биокимёвий, инструментал маълумотлар статистик текшириш усулларига асосланганлиги, шунингдек, тадқиқот натижаларининг халқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққосланганлиги, хулоса, олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти шундан иборатки, назоратланмаган артериал гипертензия билан оғриган беморларда фиксацияланган комбинацияли антигипертензив терапияни оптималлаштириш ва тўғри танлаш учун клиник, анамнестик, биокимёвий инструментал тадқиқотлар натижалари билан бир қаторда томирлардаги артериосклероз жараёни аҳамиятини, артериялар эластик хусусиятларини йўқотиб, эрта қариши ва антигипертензив даволашга резистентликнинг ривожланиши ҳамда назоратланмаган АГ га олиб келиши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти шундан иборатки, юқори хавфга эга беморларда уч компонентли антигипертензив дори воситаси ААФи/диуретик/КА фиксацияланган комбинациянинг юқори антигипертензив, нишон аъзоларни химоялаш ва даволашга мойиллигини ошишини таъминлаш орқали ҳамда артериал босимнинг мақсадли даражага эришиши, тунги АБ назорати ва нишон аъзоларга АБ юклама таъсирини камайтириши орқали ЮҚТК асоратларини камайтириши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши:

Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги илмий техник кенгашнинг Мувофиқлаштирувчи эксперт кенгашининг 2025 йил 10 мартдаги 13 сонли йиғилиш баённомасига асосан илмий тадқиқот ишлари натижаларини амалиётга тадбиқи бўйича №13/12 сонли хулосасига биноан:

биринчи илмий янгилик: назоратланмаган АГ билан оғриган беморларда артериосклероз эрта ривожланишининг хавф омиллари ва фиксацияланган антигипертензив препаратларнинг ижобий таъсири аниқланган бўлиб, ушбу таъхис қўйиш тактикаси бўйича таклифлар республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт маркази мувофиқлаштирувчи эксперт кенгашининг 2022 йил 17 февралдаги 8н-р/149-сон маълумотномаси билан тасдиқланган «Назоратланмаган артериал гипертонияли беморларда артериялар эрта қариши ва артериосклероз ривожланишини математик башоратлаш» услубий тавсияномаси мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Қашқадарё вилояти кўп тармоқли Тиббиёт марказининг 28.06.2022 йилдаги 268-сон ҳамда Қорақалпоғистон Республикаси Эллиққалъа туман тиббиёт бирлашмаси 28.07.2022 йилдаги 69/2-сонли буйруқлар билан амалиётга жорий

этилган. Ижтимоий самарадорлиги: назоратланмаган АГ билан оғриган беморларда ташхис қўйишда, даволаш тактикасини танлашда, артериосклероз ривожланишини эрта аниқлашда, беморларда ногиронликни олдини олишда ёрдам беради. Иқтисодий самарадорлиги қуйидагилардан иборат: атеросклерозни эрта ташхис қўйиш ва даволашда дифференциал ёндашув соғлиқни сақлаш ресурсларидан оқилона фойдаланишга ёрдам беради ва умумий иқтисодий ҳаражатларни хар бир бемор учун 79641 сўм тежаш имконини беради;

иккинчи илмий янгилик: назоратланмаган АГ билан оғриган беморларда қўшилган клиник ҳолатларни чап қоринча гипертрофияси, юрак ишемик касаллиги, қандли диабет, сурункали юрак етишмовчилиги бор бўлган беморлар аниқланган бўлиб, ушбу ташхис қўйиш тактикаси бўйича таклифлар Республика Ихтисослаштирилган Кардиология Илмий-амалий Тиббиёт Маркази мувофиқлаштирувчи эксперт кенгашининг 2022 йил 17 февралдаги 8н-р/149-сон маълумотномаси билан тасдиқланган «Назоратланмаган артериал гипертонияли беморларда артериялар эрта қариши ва артериосклероз ривожланишини математик башоратлаш» услубий тавсияномаси мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Қашқадарё вилояти кўп тармоқли Тиббиёт марказининг 28.06.2022 йилдаги 268-сон ҳамда Қорақолпоғистон Республикаси Эллиққалъа туман тиббиёт бирлашмаси 28.07.2022 йилдаги 69/2-сонли бўйруқлар билан амалиётга жорий этилган. Ижтимоий самарадорлиги: назоратланмаган АГ билан оғриган беморларда ташхис қўйишда, даволаш тактикасини танлашда, артериосклероз ривожланишини эрта аниқлашда, беморларда ногиронликнинг олдини олишда ёрдам беради. Иқтисодий самарадорлиги: назоратланмаган АГ билан оғриган беморларда уч компонентли АГТ ни фиксацияланган комбинациясини антигипертензив самарадорлиги ва мақсадли АБ кўрсаткичига эришиши хар бир бемор учун 79641 сўм тежаш имконини беради;

учинчи илмий янгилик: илк бор уч компонентли фиксацияланган ва эркин комбинациядаги антигипертензив дори воситасини АБнинг суткалик профили, офис ҳамда офисдан ташқари ўлчамларига ижобий самара кўрсатиши билан бирга вариабеллик кўрсаткичларига таъсири баҳоланиб, ушбу даволаш тактикаси бўйича таклифлар Республика Ихтисослаштирилган Кардиология Илмий-амалий Тиббиёт Маркази мувофиқлаштирувчи эксперт кенгашининг 2022 йил 17 февралдаги 8н-р/149-сон маълумотномаси билан тасдиқланган «Назоратланмаган артериал гипертонияли беморларда артериялар эрта қариши ва артериосклероз ривожланишини математик башоратлаш» услубий тавсияномаси мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Қашқадарё вилояти кўп тармоқли Тиббиёт марказининг 28.06.2022 йилдаги 268-сон ҳамда Қорақолпоғистон Республикаси Эллиққалъа туман тиббиёт бирлашмаси 28.07.2022 йилдаги 69/2-сонли бўйруқлар билан амалиётга жорий этилган. Ижтимоий самарадорлиги: назоратланмаган АГ билан оғриган беморларда ташхис қўйишда, даволаш тактикасини танлашда, артериосклероз ривожланишини эрта аниқлашда, беморларда ногиронликнинг олдини олишда

ёрдам беради. Иқтисодий самарадорлиги: назоратланмаган АГ билан оғриган беморларда АБнинг суткалик профили, офис, офисдан ташқари ўлчамларига вариабеллик кўрсаткичларига ижобий самараси орқали хар бир бемор учун 151317 сўм тежаш имконини беради;

тўртинчи илмий янгилик: назоратланмаган АГ билан оғриган беморларда уч компонентли антигипертензив дори воситасини фиксацияланган комбинацияда қўллаш билан даволашга мойиллик ошганлиги аниқланган бўлиб, ушбу даволаш тактикаси бўйича таклифлар Республика Ихтисослаштирилган Кардиология Илмий-амалий Тиббиёт Маркази мувофиқлаштирувчи эксперт кенгашининг 2022 йил 17 февралдаги 8н-р/149-сон маълумотномаси билан тасдиқланган «Назоратланмаган артериал гипертонияли беморларда артериялар эрта қариши ва артериосклероз ривожланишини математик башоратлаш» услубий тавсияномаси мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Қашқадарё вилояти кўп тармоқли Тиббиёт марказининг 28.06.2022 йилдаги 268-сон ҳамда Қорақолпоғистон Республикаси Эликқалъа туман тиббиёт бирлашмаси 28.07.2022 йилдаги 69/2-сонли буйруқлар билан амалиётга жорий этилган. Ижтимоий самарадорлиги: назоратланмаган АГ билан оғриган беморларда ташхис қўйишда, даволаш тактикасини танлашда, артериосклероз ривожланишини эрта аниқлашда, беморларда ногиронликни олдини олишда ёрдам беради. Иқтисодий самарадорлиги: даволашга мойилликни ошириш орқали назоратланмаган АГ билан оғриган беморларда эрта мақсадли кўрсаткичга эришишда ёрдам бериши орқали, нишон аъзоларнинг шикастланишини ва юрак қон-томир асоратлари ривожланишини олдини олади хар бир бемор учун 151317 сўм тежаш имконини беради.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 9 та халқаро ва 2 та республика илмий-амалий анжуманларда муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича 10 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этишга тавсия этилган илмий нашрларда 4 та мақола, жумладан 2 таси Республика ва 2 таси халқаро илмий журналларда чоп этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, 4 та асосий боб, хулоса ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат бўлиб, жами 120 бетни ташкил қилди.

ДИССЕРТАЦИЯНИ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объекти ва предмети тавсифланган, республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг ишончлилиги асосланган, уларнинг назарий ва амалий аҳамиятлари очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш рўйхати, ишнинг апробацияси

натижалари, нашр қилинган ишлар ва диссертациянинг тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **Назоратланмаган артериал гипертензияда қон томирлардаги ўзгаришлар** номли биринчи бобида ўрганилаётган мавзу бўйича адабиётлар шарҳи келтирилган, маҳаллий ва халқаро илмий тадқиқотларда назоратланмаган АГ ва қон томирлардаги ўзгаришлар ҳақида умумий маълумот берилган. Ушбу бобда муаммонинг ҳозирги ҳолати таҳлили келтирилган, жумладан, касалликнинг эпидемиологияси, АГ патогенези, нишон аъзоларга таъсири ва қон томирлар қариши артериосклерозни ташхислаш ва даволашнинг асосий усуллари берилган. Кейинги ўрганишни талаб қиладиган масалалар доираси аниқланган ва ишнинг долзарблиги баён қилинган.

Диссертациянинг **“Назоранланмаган артериал гипертензияли беморларнинг клиник-биокимёвий, визуализацион тавсифномалари ҳамда қўлланилган тадқиқот усуллари”** деб номланган иккинчи бобида тадқиқотнинг дизайни, беморларни тадқиқотга жалб этиш ва истисно қилиш мезонлари, фойдаланилган клиник, лаборатор-биокимёвий, функционал ва статистик усуллар баён қилинган.

Илмий иш мақсадидан келиб чиқиб, клиник текширув учун ҳар иккала жинс вакилларида 30-70 ёшдаги 2019-2022 йилларда республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт марказида “Артериал гипертензия лабораторияси”да текширувдан ўтган АГ I-III даражали (ЕКЖ/ЕГЖ 2018) жами 126 нафар бемор тадқиқотга жалб қилинган.

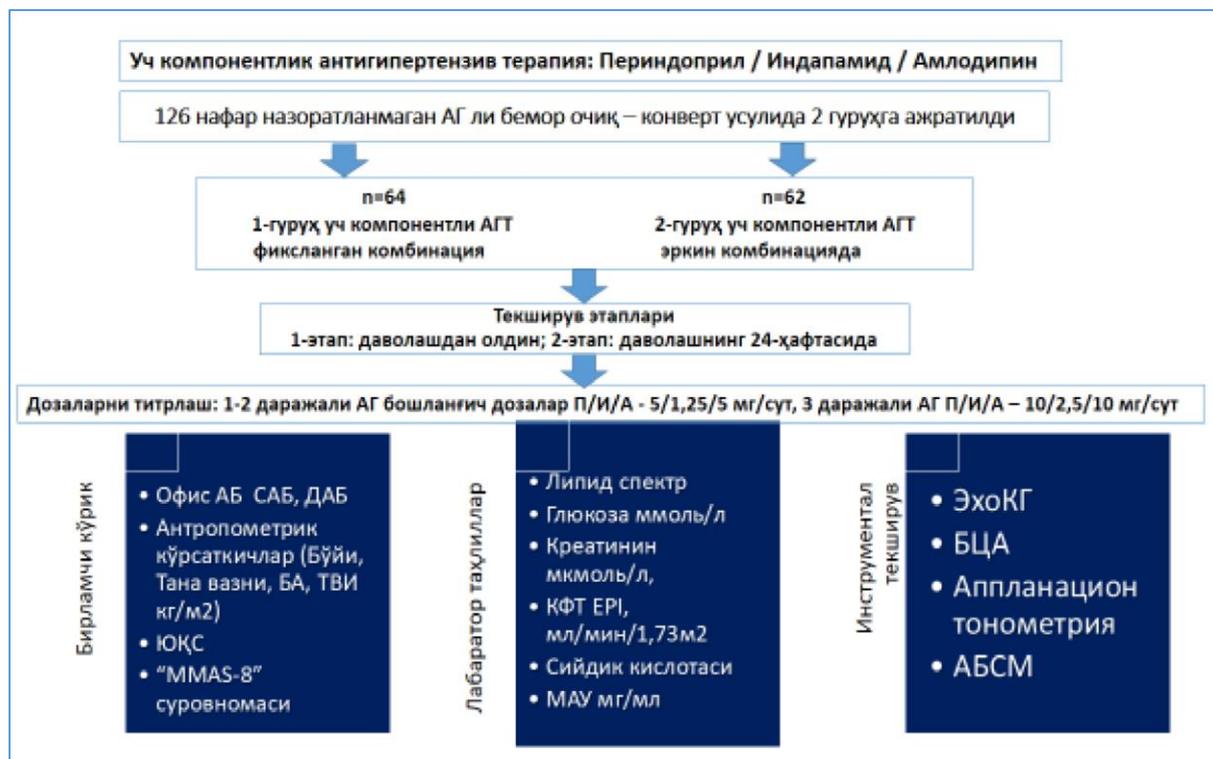
Беморларнинг ўртача ёши $55,7 \pm 9,3$ ёш, АГ давомийлиги $10,7 \pm 6,6$ йил, ўртача САБ $171,06 \pm 17,7$ мм.с.у, ўртача ДАБ $100,06 \pm 8,7$ мм.с.у. Тадқиқотдан чеклаш мезонлари бўлиб қуйидагилар: симптоматик артериал гипертензия; зўриқиш стенокардияси III-IV ФС; сурункали юрак етишмовчилиги II-III даража; юрак аритмияси бўлган беморлар; ностабил стенокардиянинг барча шакллари; анамнезида охириги 6 ой давомида бош мия ўткир қон айланиши бузилиши ва ўткир миокард инфаркти ўтқизганлиги, буйрак ва жигар етишмовчилиги, оғир ёндош касалликлар, модда алмашинувини оғир кўринишлари ва тадқиқотга беморнинг рози бўлмаслиги ҳисобланади.

Тадқиқот лойиҳаси 1-расмда батафсил кўрсатилган.

Барча беморлар уч компонентли: периндоприл, амлодипин, индапамиддан иборат антигипертензив терапия (АГТ) қабул қилиш режасига асосан 2 гуруҳга бўлинган: 1-гуруҳ ($n=64$) уч компонентли АГТ комбинациясини фиксацияланган ҳолда қабул қилган беморлар, 2-гуруҳ ($n=62$) уч компонентли АГТни эркин ҳолатда қабул қилган беморлар.

1-гуруҳда периндоприлнинг ўртача суткалик дозаси $6,8 \pm 2,4$ мг, индапамид $1,7 \pm 0,6$ мг, амлодипин $7,1 \pm 2,4$ мг ни, 2-гуруҳда периндоприлнинг ўртача суткалик дозаси $6,9 \pm 2,6$ мг, индапамид $1,9 \pm 0,6$ мг, амлодипин $7,1 \pm 2,5$ мг ни ташкил этди, гуруҳлараро статистик тафовут аниқланмади.

Дори препаратларининг дозалари ҳар 2 ҳафтада САБ (<140 ммс. У.), ДАБ (<90 мм с. у.) мақсадли қийматларига эришилгунга қадар ёки ўртача қон босими 10% ёки ундан кўпроққа пасаймагунча титрланган.



Расм 1. Тадқиқот лойиҳаси

Барча беморлар клиник текширувлар, яъни АБ суткалик мониторинг, аппланацион тонометрия, эхокардиография, брахиоцефал артерияларнинг ультратовуш текшируви, биокимёвий таҳлил, шу жумладан қон таркибидаги липид спектри, глюкоза, креатинин, қондаги сийдик кислотаси, микроалбуминурия (МАУ), сийдикнинг МАУ/креатинин нисбатини аниқлаш текширувларидан ўтдилар.

Олинган натижаларни статистик қайта ишлаш Microsoft Excel 2010 маълумотлар базасида Статистика 10.0 дастури ёрдамида амалга оширилди. Маълумотлар қуйидаги шаклда ифодаланган: ўртача (М) ва стандарт оғиш (SD). Икки гуруҳнинг арифметик воситаларини солиштириш учун t-тест Стьюдентдан фойдаланилди ва Уилкоксон мезонлари, Манн-Уитни U-мезони (параметрик бўлмаган тақсимот учун) ишлатилган. Дискрет ўзгарувчиларни таққослашда, χ^2 мезонидан фойдаланилган. Фарқлар $p < 0,05$ да статистик жиҳатдан аҳамиятли ҳисобланади.

Диссертациянинг учинчи «**Юқори хавфга эга назоратланмаган АГли беморларда артериялар эрта қариши билан боғлиқ клиник ва функционал предикторларни аниқлаш ва нишон аъзоларнинг шикастланишини баҳолаш**» деб номланган бобида ёшга, АГ давомийлигига, биокимёвий кўрсаткичларга, ТВИ, уйқу артериясининг ИМК қалинлигига,

шунингдек, суткалик артериал қон босими параметрларини артериал қон томирлар артериосклероз параметрлари билан кўрсатилган.

Даволаш бошланишидан олдин клиник кўрсаткичлар, хавф омиллари ва нишон аъзоларининг шикастланиш белгилари беморларнинг умумий гуруҳида (n=126) ва ҳар бир гуруҳда алоҳида таҳлил қилинди.

Икки компонентли АГТга резистент бўлган 2-3 даражали гипертензия билан оғриган беморларни даволашдан олдин АБ ўртача кўрсаткичлари САБ 171.06 ± 17.7 мм с.у. ва ДАБ 100.06 ± 8.7 мм с.у., ЮҚТ хавфи юқори ва жуда юқори деб баҳоланди.

Артериялар эрта қариш жараёни – артериосклерознинг нечоғли назоратланмаган ва юқори хавф АГли беморларда хавф омилларига боғлиқлиги таҳлил қилинди. Бунда қон томир эрта қариши кўрсаткичи пульс тўлқини тезлиги (ПТТ) ошишига дахлдор хавф омиллари ва нишон аъзолар шикастланиш маркёрлари билан корреляцион алоқалар баҳоланди.

Тадқиқотимизга киритилган 126 нафар назоратланмаган АГ билан оғриган беморларда аниқланган хавф омиллари ва қон томир қариши предиктори бўлган ПТТ орасида маълум корреляциялар аниқланди. Жумладан, бемор ёши ($r=0.236$, $p=0.010$), ЧҚГ ($r=0.185$, $p=0.046$), қоринчалараро тўсиқ (ҚАТ) ($r=0.222$, $p=0.016$), қоринчалараро тўсиқ нисбий қалинлиги (ҚАТ НК) ($r=0.195$, $p=0.035$), қон зардобидаги глюкоза миқдори ($r=0.357$, $p=0.000$), СЮЕ ($r=0.244$, $p=0.010$), уйқу артериясининг ИМК қалинлиги ($r=0.254$, $p=0.007$) билан мусбат коррелициялар, ЮЗЛПХС ($r=0.208$, $p=0.028$) эса манфий корреляцион боғлиқлик кўрсатилди.

Артериосклероз ривожланиши ва артериялар қариш жараёнида юқори АБнинг патогенетик ўрни аниқланган ишончли корреляцияларда кўрсатилди. Жумладан, офис АБ, суткалик АБ профили ва марказий АБ кўрсаткичлари ПТТ билан мусбат корреляцион боғлиқликда бўлди: САБ ($r=0.256$, $p=0.005$), ўртача АБ ($r=0.236$, $p=0.010$), ўртача суткалик САБ ($r=0.244$, $p=0.013$), ўртача кундузги САБ ($r=0.229$, $p=0.019$), ўртача тунги САБ ($r=0.255$, $p=0.009$), кундузги САБ юклама индекси ($r=0.313$, $p=0.002$), тунги САБ юклама индекси ($r=0.223$, $p=0.024$), аппланацион тонометрия ёрдамида аниқланган P1 - елкада 1-чўққидаги босим ($r=0.373$, $p=0.000$), P1 syst - систола вақтидаги ўртача систолик босим ($r=0.220$, $p=0.029$), марказий пульс босими ($r=0.228$, $p=0.015$), марказий САБ ($r=0.239$, $p=0.011$). Ўртача АБ нинг тунги пасайиш даражаси ($r=-0.210$, $p=0.033$) ва Бакберг индекси ($r=-0.244$, $p=0.015$), яъни диастолик ва систолик босим вақтининг интеграл нисбатини ифодаловчи систола вақтида юрак мушаги миокарднинг кислород билан таъминланиши ва талабини ўлчови, ПТТ билан манфий ўрта даражали ишончли корреляцион боғлиқликларни кўрсатди.

24 ҳафталик даволаш натижасида фиксацияланган гуруҳда САБ, ДАБ ва Ўрт АБ пасайиш даражаси эркин комбинацияли гуруҳга қараганда ишончли фарқ ($P < 0,0001$) кўрсатди. Мақсадли қон босим даражаси $< 140/90$ мм с.у биринчи гуруҳда 94.4% беморда, иккинчи гуруҳда 83.3% беморда эришилди ($\chi^2=7.471$, $P=0,006$). Тавсия этилган мақсадли қон босими даражаси $< 130/80$ мм

с.у биринчи гуруҳда беморларнинг 70% да, иккинчи гуруҳда 42% да ($\chi^2=11,61$; $P=0,0001$) эришилди ва мақсадли даражаларга эришиш кўрсаткичлари бўйича 1-гуруҳ 2-гуруҳдан устувор бўлди. Шунингдек мақсадли ДАБ ≤ 80 мм с.у га 1 гуруҳдаги беморларнинг 88.8% да, 2-гуруҳдаги беморларнинг 77.3% да қайд этилган ($\chi^2=4,288$, $P=0,038$).

Назоратланмаган АГ билан оғриган беморларни даволаш вақтида АБ нинг суткалик профили сезиларли яхшиланди. Офисдан ташқари АБ ўлчовларига кўра, иккала гуруҳ ҳам ўртача суткалик САБ/ДАБ ($<130/80$ мм с.у.) ва ўртача кундузги САБ/ДАБ ($<135/85$ мм с.у.) бўйича мақсадли қон босими кўрсаткичларига эришдилар. Бироқ ўртача суткалик САБ ва ДАБ нинг меъёрий қийматларига эришган беморларнинг сониди (фоизда) гуруҳлараро фарқ аниқланди: 1-гуруҳда беморларнинг 73.5% да, 2-гуруҳдаги беморларнинг 58.14% да ўртача суткалик САБ нинг меъёрий қийматлари аниқланди ($\chi^2=4,337$, $P=0,037$); 1-гуруҳда беморларнинг 83.7% да, 2-гуруҳда беморларнинг 65.11% да ўртача суткалик ДАБ нинг меъёрий қийматларига эришилди ($\chi^2=8,527$, $P=0,003$), олинган натижалар 1-гуруҳда фиксацияланган комбинациянинг устуворлигини кўрсатди.

1- ва 2- гуруҳларда ўртача кундузги САБ ва ДАБ нинг мақсадли қийматларига эришган беморлар сониди фарқ йўқ: 1- ва 2- гуруҳлар учун мос равишда САБ учун 77.5% га нисбатан 72%, ДАБ учун 79.6% га нисбатан 74.4%. Ўртача тунги САБ (<120 мм с.у) бўйича, фақат 1-гуруҳда мақсадли кўрсаткичга эришилди, бу 2-гуруҳ билан солиштириганда гуруҳлараро фарқни ($p=0,028$) тавсифлайди, бунда, 1-гуруҳдаги ўртача тунги САБнинг мақсадли даражасига эришганлар 53.1% га етди, 2-гуруҳдаги беморларнинг 39.5% га нисбатан. 1-гуруҳдаги ўртача тунги ДАБ ҳам меъёрий қийматларга яқинлашди $70,01\pm 7,86$ мм с.у., 2-гуруҳдаги ўртача тунги ДАБ $73,12\pm 11,63$ мм с.у.га нисбатан, сезиларли фарқларсиз (1-жадвал).

1-жадвал

Уч компонентли антигипертензив дориларнинг фиксацияланган ва эркин комбинациясида 24 ҳафталик терапиянинг самарадорлигини офис ўлчовлари ва АБСМ кўрсаткичларига таъсири

Кўрсаткичлар	Гр	Текширувдан олдин	Динамика	P1	P2	P3
САБ, мм с.у.	I	170,76 \pm 17,78	121,95 \pm 6,7	0,0001	иЭ	0,0001
	II	171,29 \pm 16,6	128,38 \pm 8,5	0,0001		
ДАБ, мм с.у.	I	100,76 \pm 8,39	77,23 \pm 5,59	0,0001	иЭ	0,0001
	II	99,64 \pm 9,03	80,89 \pm 6,38	0,0001		
Ўрт.АД, мм с.у.	I	122,64 \pm 8,92	92,23 \pm 5,47	0,0001	иЭ	0,0001
	II	123,53 \pm 10,59	96,72 \pm 6,18	0,0001		
	I	147,23 \pm 15,37	124,53 \pm 9,64	0,0001	иЭ	иЭ

Ўрт.сут САБ, мм с.у.	II	145,98±20,24	127,2±13,03	0,0001		
Ўрт.сут ДАБ мм с.у.	I	89,01±11,34	75,77±6,11	0,0001	иЭ	иЭ
	II	88,86±14,26	77,74±11,13	0,0001		
Ўрт.кун САБ, мм с.у.	I	149,24±15,26	126,89±10,2	0,0001	иЭ	иЭ
	II	147,38±20,33	129,22±13,65	0,0001		
Ўрт.кун ДАБ, мм с.у.	I	90,49±11,45	77,61±6,84	0,0001	иЭ	иЭ
	II	89,98±14,08	79,86±11,89	0,0001		
Ўрт.тунги САБ, мм с.у	I	141,03±20,32	118,28±10,24	0,0001	иЭ	0,028
	II	141,76±23,53	123,12±15,32	0,0001		
Ўрт.тунги ДАБ, мм с.у	I	84,49±13,66	70,01±7,86	0,0001	иЭ	иЭ
	II	85,4±16,81	73,12±11,63	0,0001		

Эслатма: гр. – гуруҳлар; I – уч компонентли фиксацияланган комбинация; II – уч компонентли эркин комбинация; САБ – систолик артериал босим; ДАБ – диастолик артериал босим, Ўрт.АБ. – ўртача артериал босим; Ўрт.суткалик – ўртача суткалик; Ўрт.кундузги – ўртача кундузги; Ўрт.тунги – ўртача тунги; P1 – текширувдан олдинги ва 24 ҳафталик терапиядан кейинги кўрсаткичлар ўртасидаги ишончлилик фарқлар; P2 – текширувдан олдинги I ва II гуруҳлар ўртасидаги ишончлилик фарқлар; P3 – динамикада I ва II гуруҳлар ўртасидаги ишончлилик фарқлар;

Даволанишдан олдинги босқичда қон босимининг вариабеллигини таҳлил қилиш ҳар иккала гуруҳда САБ нинг ўртача суткалик, ўртача кундузги ва ўртача тунги кўрсаткичларнинг ошганлигидан далолат берди, ДАБ суткалик вариабеллик меъёрий чегаралардан ошмади. 24 ҳафталик уч компонентли комбинацияланган АГТ нинг натижалари икки режимнинг САБ нинг ўртача суткалик, ўртача кундузги ва ўртача тунги вариабеллик кўрсаткичларига самарали таъсирини кўрсатди. ДАБ вариабеллик стандарт қийматлардан ошмаса ҳам, 1-гуруҳдаги даволанувчиларда сезиларли даражада камайди.

Артериал босим юклама индексининг (АБ ЮИ) ўртача суткалик, кундузги ва тунги қийматлари сутка давомида 25% дан ошмаслиги керак. АБ ЮИ нинг кун давомида юқори бўлиши нишон аъзоларга АБнинг асл, ҳақиқий юкламасидан далолат беради ва НАГСШ га олиб келади. Текширув натижасида, АБнинг суткалик профили бузилишлари билан бир қаторда АБ ЮИ нинг юқори кўрсаткичлари аниқланди. 24 ҳафталик уч компонентли АГТда бўлган беморларнинг АБСМ кўрсаткичларига кўра сутка давомида САБ ва ДАБ юклама индексининг сезиларли пасайишига қарамасдан, кундузи ва тунги САБ ва ДАБ юклама индекси 1-гуруҳда 2-гуруҳга нисбатан ишончли даражада камайди ва меъёрий даражага етди.

Артериал гипертониядаги қон томирларининг шикастланишининг муҳим белгиларидан бири марказий қон босимининг кўрсаткичлари: марказий САБ (МСАБ), ДАБ (МДАБ) ва пульс босими (ПБ), шунингдек пульс тўлқини тезлиги (ПТТ). 119 нафар беморга аппланацион тонометрия текшируви ўтказилди (1-гурӯҳда n=60, 2-гурӯҳда n=59).

24 ҳафталик уч компонентли комбинацияланган терапиядан олинган маълумотлар ҳар иккала таққосланган гурӯҳда МСАБ, МДАБ, МПБ ва ПТТ нинг сезиларли даражада пасайишини кўрсатди. Шу билан бирга фиксацияланган комбинацияланган 1-гурӯҳда эркин комбинацияланган 2 гурӯҳга нисбатан МСАБ ва ПТТ нинг пасайишида сезиларли самарадорлик аниқланди ва гурӯҳлараро фарқда ифодаланди: МСАБ учун $p=0.041$ ҳамда ПТТ учун $p=0.042$, 1- ва 2-гурӯҳлар ўртасида мос равишда. ПТТ динамикаси бўйича фақат 1-гурӯҳдаги беморларда меъерий кўрсаткичларга ишончли эришилди: 1-гурӯҳда ПТТ нинг $10,86\pm 2,53$ м/с дан $8,49\pm 2,02$ м/с гача пасайиши (беморларнинг 77% да); 2-гурӯҳда ПТТ нинг $10,9\pm 2,56$ м/с дан $9,2\pm 2,12$ м/с гача пасайиши (беморларнинг 61% да), $\chi^2=5,259$; $p=0,022$, бу томир эластиклигининг сезиларли даражада ошиши ва томирлар қаттиқлигининг камайишини ифодалайди. Гурӯҳларни АГ даражасига кўра бўлганимизда, марказий АБ кўрсаткичлари айнан 1-даражали АГ га мос беморларда АГТнинг ижобий гемодинамик самарадорлиги кузатилди (2 жадвал).

2-жадвал.

Уч компонентли фиксацияланган ва эркин комбинацияли антигипертензив терапияни 24 ҳафта давомида марказий артериал босим ва ПТТ гига таъсири

Кўрсаткичлар	гр.	Текширувдан олдин	Динамика	P1	P2	P3
МСАБ мм с.у.	I	$161,85\pm 21,55$	$134,27\pm 12,84$	0,0001	иЭ	0,041
	II	$158,77\pm 18,75$	$139,66\pm 17,98$	0,0001		
МДАБ мм с.у.	I	$91,78\pm 12,32$	$80,9\pm 8,11$	0,0001	иЭ	иЭ
	II	$88,16\pm 12,5$	$82,54\pm 10,5$	0,0001		
МПБ мм с.у.	I	$72,36\pm 20,67$	$54,29\pm 13,21$	0,0001	иЭ	иЭ
	II	$70,77\pm 18,7$	$56,24\pm 16,43$	0,0001		
ПТТ, м/с	I	$10,86\pm 2,53$	$8,49\pm 2,02$	0,0001	иЭ	0,042
	II	$10,9\pm 2,56$	$9,2\pm 2,12$	0,0001		

Эслатма: гр. – гурӯҳлар; I – уч компонентли фиксацияланган комбинация; II – уч компонентли эркин комбинация; МСАБ – марказий систолик артериал босим; МДАБ – марказий диастолик артериал босим; МПБ – марказий пульс босими; ПТТ – пульс тўлқини тезлиги; P1 – текширувдан олдинги ва 24 ҳафталик терапиядан кейинги кўрсаткичлар ўртасидаги ишончлилик фарқлар; P2 – текширувдан олдинги I ва II гурӯҳлар ўртасидаги ишончлилик фарқлар; P3 – динамикада I ва II гурӯҳлар ўртасидаги ишончлилик фарқлар;

Назоратланмаган АГли беморларда ўтказилган қоннинг биохимик таҳлили метаболик кўрсаткичларнинг меъёрий чегаралардан юқорилигини аниқлади. Бунда, қон зардобдаги глюкоза, креатинин, сийдик кислотаси, липид спектри кўрсаткичлари беморларда углеводлар, оксил ва липидлар метаболизмининг бузилишидан дарак берди ва хавф даражасини оширди. Аввал кўрсатилганидек, тадқиқотга киритилган беморлар орасида 24 нафари (19%) ҚД 2-тури билан хасталанган бўлиб, гипогликемик терапияни қабул қилган. Умумий гуруҳ ва иккала АГТ режимида наҳорги глюкоза миқдори меъёрий кўрсаткичдан юқори бўлиб, $6,3 \pm 2,6$ ммоль/л (Ме [Q1; Q3] 5,4 [5; 6]), наҳорги глюкозага толерантликни ифодалаган. Умумий холестерин (УХС) кўрсаткичи бўйича деярли барча беморда гиперхолестеринемия ташхисланган: $206,5 \pm 48,7$ мг/дл (Ме [Q1; Q3] 205 [173; 237]). Беморларга гиполипидемик мақсадда розувастатин 10 мг/сут дозада қабули маслаҳат берилган. 24 ҳафталик фиксацияланган АГТ қабул қилган гуруҳда қон зардобдаги креатинин миқдорининг ишончли пасайиши кўрсатилган. Бунинг натижасида фиксацияланган АГТ қабул қилган 1-гуруҳда КФТ нинг ҳисобланган кўрсаткичи ишончли пасайиб, буйраклар ҳимоясидан далолат берди. Ўрганилган иккала гуруҳда эришилган юқори антигипертензив самарадорлик буйракларга протектив таъсир кўрсатгани, 1- ва 2- гуруҳда МАУ кўрсаткичини статистик ишончли камайишида намоён бўлди.

Текширувга киритилган 126 нафар назоратланмаган АГли беморларнинг 83%да гипертония сабабли юрак шикастланиши предиктори - чап қоринча гипертрофияси (ЧҚГ) ва 23% да чап қоринчанинг диастолик дисфункцияси (ЧҚДД), 85% да умумий уйқу артерияси интима-медиа комплексининг (ИМК) қалинлиги, 40% га яқин беморларда буйраклар шикастланиши ва нефросклероз жараёнидан хабар берувчи микроальбуминуриянинг (МАУ) меъёрий кўрсаткичлардан юқори бўлиши кузатилди. Коптоқчалар фильтрацияси ҳисобланган тезлигининг (КФТ) ўртача кўрсаткичи пасаймаган бўлишига қарамай, $\text{КФТ} < 60$ мл/мин/1,73м² - 22.2% беморда аниқланди ва сурункали буйрак касаллигининг (СБК) 3А босқичи ташхисланди. Нишон аъзоларнинг АГ сабабли шикастланишини (НАГСШ) ҳисобга олган ҳолда, назоратланмаган АГ ли беморлар жуда юқори хавфга эга деб белгиланди. Беморлар гуруҳларга бўлинганда ҳам НАГСШ иккала гуруҳда бир хил тақсимланди. 24 ҳафталик уч компонентлик фиксацияланган ва эркин режалардаги АГТнинг назоратланмаган АГли беморларда аниқланган НАГСШ га ижобий таъсири кўрсатилди. Бунда ҳар иккала гуруҳда ЧҚГ си кўрсаткичлари – чап қоринча миокарди массаси ва унинг индексланган кўрсаткичи (ЧҚММ ва ЧҚММИ), қоринчалараро тўсиқ (ҚТ) ва чап қоринча орқа девори (ЧҚОД) қалинлиги ишончли камайди. Шу билан бирга, ЧҚДД дарак берувчи эрта диастолик тўлдириш тезлигини (Е) кеч диастолик тўлдириш тезлигига (А) нисбати (Е/А) ишончли ўсиши ҳамда чап бўлмача ҳажми (ЧБХ) ишончли камайиши фақат 1-гуруҳ фиксацияланган комбинация қабул қилган беморларда кузатилди, худди шундай КФТ кўрсаткичи ҳам

фақат 1-гурухда кузатилди ва буйрақлар фаолиятининг яхшиланишидан дарак берди (3-, 4-жадваллар).

3-жадвал.

Нишон аъзолар шикастланиши кўрсаткичларнинг фиксацияланган комбинация режасида 24 ҳафталик даволаш натижасидаги динамикаси

Кўрсаткичлар	1-гурух, n=64 даволашдан олдин		1-гурух, n=64 24 ҳафталик даволашдан сунг		MannWhitney U Test
	M±SD	Me [Q1; Q3]	M±SD	Me [Q1; Q3]	p
ҚТ, см	1.2±0.2	1.2 [1.2-1.3]	1.2±0.1	1.2 [1.1; 1.3]	0.000
ЧҚОД, см	1.1±0.2	1.1 [1; 1.2]	1.0±0.1	1.0 [1; 1.1]	0.012
ЧҚММИ г/м ²	139.2±33.0	136.2 [116.6;170.8]	126.9±29.8	123.1 [99.2;145.5]	0.0001
ЧҚММИ г/м ² (ТВИ <30) г/м ² n=30	134.5±30.6	132.8 [113.4;196.4]	122.8±26.1	122.3 [99.0; 186.9]	0.00001
ЧҚММИ г/м ^{2,7} (ТВИ ≥30 кг/м ²) n=34	143.2±34	143.2 [117.5;208.6]	130.4±31.9	129.8 [102.6;186.7]	0.00001
Е/А	0.8±0.2	0.8 [0.7; 1.0]	0.9±0.2	0.9 [0.8;1.0]	0.018
ЧБХ, мл	60±12.5	61 [49.5; 65.5]	57.1±16.5	54.5 [45; 64]	0.020
ЧБХи	29.4±5.8	28.4 [26.1; 33]	26.9±8.1	26.9 [22.1;30.6]	0.020
МАУ, мг/сут	45.7±41.9	32.1 [16.2; 59.6]	29.8±32.4	23.6 [8.6;38.5]	0.0001
КФТ мл/мин/1.73 м ²	71.9±14.6	70.5 [61; 81.5]	78.4±16.7	77 [66.5; 91.5]	0.002

Жадвал №4.

Нишон аъзолар шикастланиши кўрсаткичларнинг эркин комбинация режасида 24 ҳафталик даволаш натижасидаги динамикаси

Кўрсаткичлар	2-гурух, n=62 даволашдан олдин		2-гурух, n=62 24 ҳафталик даволашда		Mann Whitney U Test
	M±SD	Me [Q1; Q3]	M±SD	Me [Q1; Q3]	p
ҚТ, см	1.2±0.1	1.2 [1.1-1.3]	1.2±0.0	1.2 [1.0; 1.3]	0.001
ЧҚОД, см	1.0±0.1	0.9	0.9±0.1	0.9	0.005

		[0.9; 1.1]		[0.8; 1.0]	
ЧҚММИ г/м ²	140.8±33.0	138 [120.6;150.2]	128.6±33.3	119.9 [104.4;146.1]	0.0001
ЧҚММИ г/м ² (ТВИ <30) г/м ² n=25	138.7±28.4	139.3 [123.8;233.2]	125.3±23.1	122.6 [108.2;176.9]	0.00001
ЧҚММИ г/м ^{2,7} (ТВИ ≥30 кг/м ²) n=37	142.2±36	137.9 [120.5;237.6]	130.8±38.8	120.1 [102.1;254]	0.00001
Е/А	0.8±0.3	0.8 [0.7; 0.9]	0.8±0.3	0.8 [0.7; 1.0]	0.418
ЧБХ, мл	49.2±15.6	50 [40.5; 55]	44.3±21.4	45 [35; 59]	0.256
ЧБХи, мл/м²	25.5±6.7	26.3 [21.2; 29.3]	25.5±11.8	25.7 [20.6; 32.7]	0.548
МАУ, мг/сут	41.4±42.5	25.2 [14.6; 50.4]	30.3±38.9	11.5 [5.7;37.2]	0.0001
КФТ мл/мин/1.7 3м ²	70.5±14.6	69.0 [60; 81]	72.9±18.1	71 [58; 89]	0.217

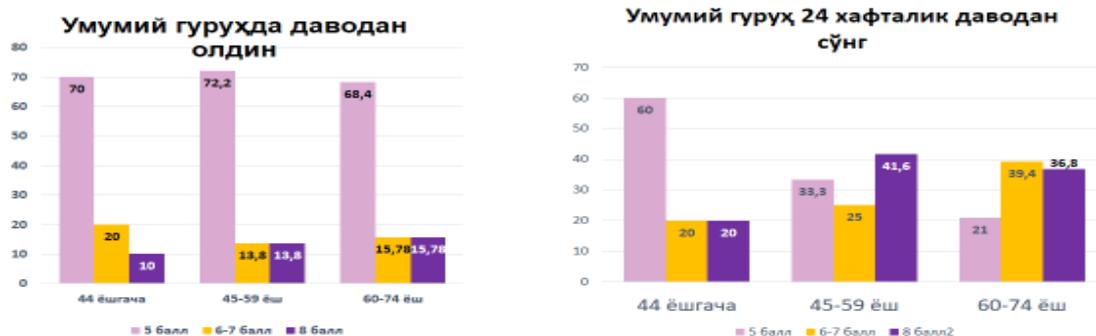
Изоҳ: 3.8-3.9 жадваллар учун. ҚТ – қоринчалараро тўсик; ЧҚОД – чап қоринча орқа девори; ЧҚММ – чап қоринча миокарди массаси; ЧҚММИ – чап қоринча миокард массаси индекси; ТВИ-тана вазни индекси; Е/А эрта чўкки тезликнинг бўлмачалар тўлишининг чўкки тезлигига нисбати; ЧБХ – чап бўлмача ҳажми; ЧБХи – чап бўлмача ҳажми индекси; МАУ – микроальбуминурия; КФТ – копточалар филтрацияси тезлиги.

Диссератациянинг тўртинчи «**Уч компонентли фиксацияланган ва эркин комбинацияли даволаш режимларига мойилликни ва иқтисодий самарадорликни баҳолаш**» бобида илмий тадқиқотимизга жалб этилган беморларни текшириш жараёнида БЖССТ ни 2023 йилга тавсиясига кўра даволанишга мойилликни ёшга боғлиқ ҳолда ўрганиб чиқдик. Уч компонентли АГТ ни фиксацияланган ва эркин комбинациясида қабул қилган беморларни даволашга бўлган мойиллигини баҳолаш мақсадида ММАС-8 «8-item Morisky Medication Adherence Scale» сўровномасидан фойдаландик. Саволнома 8 та саволдан иборат бўлиб, беморни АГТ, қолаверса дори воситаларини қанчалик ўз вақтида қабул қилиши, дори воситаларига нисбатан эътибор, бемор дори воситаларини қабул қилиш жараёнида руҳиятига қанчалик таъсири ҳамда хотираси билан боғлиқ бўлган саволлар берилади. Ҳар бир савол 1 баллдан баҳоланади. Натижаларга кўра 8 балл тўплаган бемор даволашга юқори мойилликка эга, 6-7 балл тўпланганда даволашга ўртача мойилликка эга, 5 ва ундан кам балл тўплаган беморлар даволашга паст мойилликка эга деб баҳоланади.

Изланишларимиз натижалари шуни кўрсатдики, n=86 нафар беморга ўтказилган сўровномада ≤44 ёшга бўлган беморлар 10 нафар (11.9%), 45-59 ёш оралиғидаги беморларимиз 36 нафар (42.8%), 60-74 ёш оралиғидаги беморларимиз 38 нафар (45.2%) ни ташкил этди. Барча беморлар 2 та антигипертензив препаратда АБнинг мақсадли даражасига эришмаган бўлиб, 3 компонентлик даволаш режаси тавсия этилди ва ММАС-8 синамаси ўтказилди. Бунда беморларнинг ёшидан қатъий назар, ўртача 70% беморда даволанишга паст мойиллик (≤5 балл) аниқланди. 44 ёшгача беморларда даволашга мойилликнинг юқори балл кўрсаткичи нисбатан кам учради, лекин ёш асосида бўлинган гуруҳлар орасида статистик ишончли бўлмади (1-расм). Беморлар уч компонентлик АГТ режасида фиксацияланган дори препарат (1-гуруҳ, n=46, 3 та дори воситаси 1 таблеткада: периндоприл, индапамид, амлодипин) ва эркин комбинациялик (2-гуруҳ, n=40, алоҳида 3 та дори препарат: периндоприл, индапамид, амлодипин) гуруҳларга бўлинди. Гуруҳлар жинс ва ёш жиҳатдан фарқланмади. Даволашдан олдин иккала гуруҳда ҳам дори препаратларининг қабулига паст мойиллик аниқланди ва гуруҳлараро ишончлик фарқ бўлмади.

Кузатув якунида иккала гуруҳ беморларида ММАС-8 синамаси такрорланди. Умумий қилиб олганда, 24 ҳафталик 3 компонентлик АГТ да 80% дан зиёд бемор мақсадли АБ даражасига эришди ва ММАС-8 синамаси натижасига кўра беморларда даволашга мойиллик ошди (1-расм).

Даволаш натижасида мойилликни беморлар ёшига боғлиқлиги (ММАС-8)



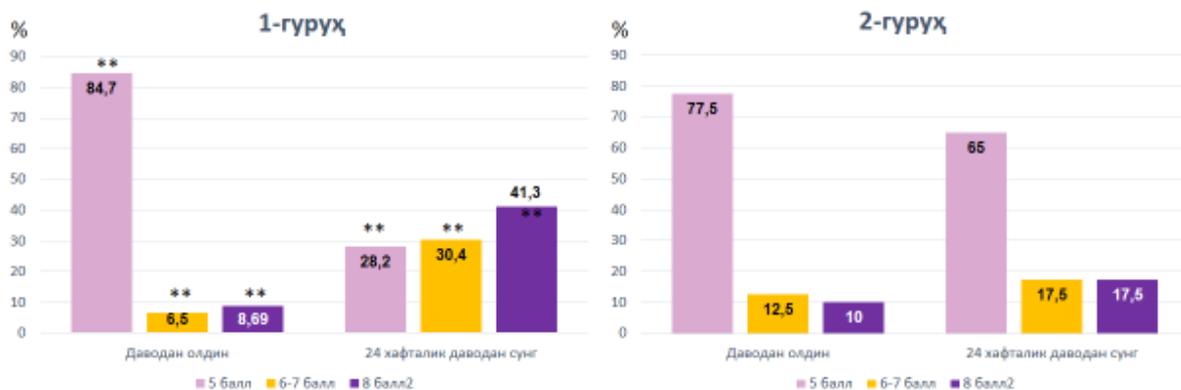
1-расм. Умумий гуруҳда антигипертензив терапиядан олдинги даволашга мойиллик кўрсаткичлари (%)

Беморлар ёши бўйича ўтказилган таҳлил шуни кўрсатдики, 60-74 ёшли беморлар орасида паст мойиллик 68,4% дан 3% гача камайди, бунинг эвазига юқори ва ўрта мойиллик кўрсаткичлари ошди. 45-59 ёшли беморлар орасида даволашга паст мойиллик деярли 2 баравар камайди, натижада юқори ва ўрта мойиллик ошди, гуруҳлар орасида юқори мойилликнинг энг катта кўрсаткичи айнан шу ёш гуруҳида бўлди. 44 ёшгача беморлар гуруҳида даволанишга паст мойиллик атиги 10% га камайди, бу ўз навбатида юқори мойиллик кўрсаткичини 10% га оширди. Демак, ёш улғайган сари даволашга

мойилликнинг ишончли ошиши, бу гуруҳ беморларида АГТнинг мақсадларига эришишдан далолат беради. 44 ёшгача гуруҳда эса дори препаратларини қабули назоратини кучайтириш ва мойилликни ошириш бўйича индивидуал ёндашиш ҳамда кераклигини кўрсатди.

Гуруҳлараро ўтказилган таҳлил даволашдан олдин 1- ва 2- гуруҳларда ёшга боғлиқ статистик фарқ аниқланмади. Лекин 24 ҳафталик даволаш натижасида MMAS-8 синамасидаги баллар тақсимоти гуруҳлар орасида ўзгача бўлди. 1- ва 2- гуруҳлардаги жами беморларда MMAS-8 синамаси балларини солиштирганда, 24 ҳафталик даволаш натижасида 1-гуруҳда даволашдан олдин 4 нафар бемор (8.69%) 8 балл, 3 нафари (6.5%) 6-7 балл, 39 нафари эса (84.7%) ≤ 5 балл тўплаган бўлиб, бу кўрсаткич 24 ҳафталик даволаш фонидида ишончли статистик ўзгарди: юқори 8 баллни 19 нафари (41.3%), ўрта 6-7 балларни 14 нафари (30.4%), паст ≤ 5 баллни 13 нафари (28.2%) эгаллади, яъни даволанишга мойилликнинг ўсиши кузатилди. Худди шундай беморларимиз 2-гуруҳда даволашдан олдин 4 нафари (10%) 8 балл, 5 нафари (12.5%) 6-7 балл, 31 нафари (77.5%) ≤ 5 балл тўплаган бўлиб, бу кўрсаткич 24 ҳафталик даволаш фонидида бироз ўзгарди: 8 балл тўплаган беморлар сони 7 нафар (17.5%), 7 нафари (17.5%) 6-7 балл, 26 нафари (65%) ≤ 5 балл тўплаган. Эркин комбинация қабул қилган гуруҳда динамикадаги ўзгаришлар статистик ишончли бўлмади (2-расм).

Уч компонентлик антигипертензив комбинация қабул қилган беморларни 24 ҳафталик даволаш фонидида даволашга мойилликни баҳолаш



2-расм 1-гуруҳ фиксацияланган ва 2-гуруҳ эркин комбинациядаги беморларни даволашгача ва 24 ҳафталик антигипертензив терапия фонидидаги даволашга мойиллик кўрсаткичлари

24 ҳафталик уч компонентли АГТ дори препаратларни фиксацияланган ва эркин ҳолда қабул қилган беморларни MMAS-8 синама баллари бўйича ўзаро солиштирганда, 8 балл тўплаган беморларда 1-гуруҳ ишончли устунликни кўрсатди ($\chi^2=5.7$, $p=0.01$); 6-7 балл тўплаган беморлар орасида иккала гуруҳда

фарқ бўлмади ($\chi^2=1.9$, $p=0.1$); ≤ 5 балл тўплаган беморлар бўйича 2-гурух 3 антигипертензив препарат қабул қилганлар ишончли кўп бўлди ($\chi^2=11.6$, $p=0.0006$).

Ўз навбатида, 3 антигипертензив препаратнинг фиксацияланган комбинацияли терапиясига юқори мойиллик 24 ҳафталик даволаш натижасида 94,3% беморда АБнинг бирламчи мақсадли кўрсаткичига ($<140/90$ мм с.у.) эришиш имконини берди, эркин комбинацияли антигипертензив терапияда бу кўрсаткич 83,3% ни ташкил қилди ва натижада статистик ишончли тафовут келиб чиқди ($\chi^2=7.471$, $p=0,006$). АБнинг тавсияланган мақсадли кўрсаткичига ($<130/80$ мм с.у.) 1-гурух беморларининг 70%, 2-гурух беморларининг 42% эришди ва кўрсаткичлар ишончли фарқ қилди ($\chi^2=11.61$, $p=0,0001$).

Уч компонентлик дори воситалар билан даволаш дорилар йўриқномасида кўрсатилган энг кичик терапевтик дозаларда бошланди: периндоприл 5 мг, индапамид 1.25 мг, амлодипин 5 мг. Дори перапатлар дозаси 4 ҳафта ва 12 ҳафта ораликларида АБнинг мақсадли даражага эришгунча титрланди, кузатув 24 ҳафта давом этди. Периндоприл/Индапамид/Амлодипин дори воситаларининг ўртача бошланғич дозалари: 1-гурухда $6.9 \pm 2.4 / 7.1 \pm 2.4 / 1.74 \pm 0.6$ мг/сут; 2- гурухда $6.9 \pm 2.7 / 1.95 \pm 0.6 / 7.1 \pm 2.5$ мг/сут бўлиб, ишончли фарқ кузатилмади.

Дори препаратларнинг бошланғич дозаларини гуруҳлар кесимида таҳлил қиладиган бўлсак, 1-гурухимиздан 22 нафар бемор уч компонентли терапияни максимал 10/2.5/10 мг/сут дозада қабул қилиб, шулардан 13 нафари (59%) ўзгаришсиз қолган, 9 нафари (41%) эса мақсадли кўрсаткичга эришганлиги сабабли минимал 5/1.25/5 мг/сут дозага ўтказилган. 2-гурухимиздаги 19 нафар бемор максимал 10/2.5/10 мг/сут дозада даво муолажасини бошлаб, 18 нафар бемор (94.7%) шу дозада давом эттирган. 1 нафариди эса мақсадли кўрсаткичга эришганлиги сабабли минимал 5/1.25/5 мг/сут дозага ўтказилган.

1-гурухдаги 35 нафар бемор даволашни минимал 5/1.25/5 мг/сут дозада бошлаб, шулардан 34 нафари (97%) ўзгаришсиз давом эттирган. 1 нафар беморда мақсадли кўрсаткичга эришмаганли сабабли дори дозаси 10/2.5/10 мг/сут га оширилган. 2-гурухимиздаги 28 нафар бемор минимал 5/1.25/5 мг/сут дозада даво муолажасини бошлаб, 24 нафар бемор (85.7%) шу дозада давом эттирган, 4 нафар беморни мақсадли кўрсаткичга эриштириш мақсадида максимал 10/2.5/10 мг/сут дозага ўтган.

Уч компонентли АГПларнинг оралик дозаларини таҳлил қилганда, 1-гурухда 5/1.25/10 мг/сут дозани қабул қилганлар 5 нафарни ташкил этиб, динамикада 1 нафар бемор айнан шу дозада даво муолажасини давом эттирган, 1 нафар бемор мақсадли кўрсаткичга эришиш мақсадида максимал дозага 10/2.5/10 мг/сут ўтказилган, 3 нафар беморда минимал 5/1.25/5 мг/сут дозага камайтирилган. 2-гурухимиздаги 5/1.25/10 мг/сут қабул қилган беморларимиз 8 нафарни ташкил этиб, 6 нафар бемор худди шу дозада даво муолажасини давом эттирган бўлиб, 2 нафар беморда мақсадли кўрсаткичга эришмаганлиги сабабли максимал 10/2.5/10 мг/сут дозага ўтказилган. Дори воситаларнинг оралик 10/2.5/5 мг/сут дозасини 1-гурухда 2 нафар бемор даволаш якунигача

кабул қилди. 2-гурухимизда шу дозадаги дори воситасини кабул қилганлар 7 нафарни ташкил этиб, шулардан 5 нафари худди шу дозада даво муолажасини давом эттирган, 1 нафари минимал дозага ва яна 1 нафари максимал дозага ўтказилган.

24 ҳафталик даволаш натижасида уч компонентли АГТ нинг иккала режимда дори препаратлар дозаларининг таҳлили, 1-гурухда максимал дозанинг қабули 2 баравар камайгани, бунинг натижасида минимал дозани қабул қилганлар сони ортганлигини, 2-гурухда эса максимал ва минимал дозаларни қабул қилганлар сони ишончли ўзгармаганини кўрсатди. Натижада максимал дозада дори препаратлар қабул қилганлар сони 1-гурухда 2-гурухга караганда 2 баравар кам, минимал дозани қабул қилганлар сони деярли 2 баравар кўп бўлди ($\chi^2=22.58$; $p=0.00001$).

24 ҳафталик даволаш давомида кузатишлар шуни кўрсатдики, 1-гурухда 64 нафар бемордан 50 нафари (78%) фиксацияланган периндоприл/индапамид/амлодипин 5/1.25/5 мг/суткасига минимал дозада мақсадли кўрсаткичга эришган бўлса, эркин комбинацияли 2-гурухда эса, 62 нафар бемордан 26 нафари (42%) минимал дозаларда мақсадли АБ га эришди ($\chi^2=22.58$; $p=0.00001$). Максимал дозада даволашни бошлаган беморлардан 1-гурухда 17.2% бемор, 2-гурухда эса 40.3% бемор 24 ҳафталик кузатувни яқунлади ва максимал дозаларни қабул қилиш бўйича 2-гурух ишончли устуворликни кўрсатди ($\chi^2=9.55$; $p=0.0019$). Даволашнинг 24-ҳафтасида ўтказилган текширув, 1- ва 2- гурух беморларининг қабул қилаётган препаратлар – периндоприл, индапамид ва амлодипин дозаларида статистик тафовутни кўрсатди (5-жадвал).

Жадвал №5.

24 ҳафталик периндоприл, индапамид ва амлодипиннинг фиксацияланган ва эркин комбинация режаларида эришилган дозалар

Кўрсаткичлар	I гуруҳ (n=64) Динамика (24 ҳафта)		II гуруҳ (n=62) Динамика (24 ҳафта)		MannWhitney U Test p
	M±SD	Me [Q1; Q3]	M±SD	Me [Q1; Q3]	
Периндоприл	5,6±2,9	5 [2,5; 10]	7,2±2,7	5 [5; 10]	0,005
Индапамид	1,5±0,7	1,3 [0,6; 2,5]	2,1±0,6	2,5 [1,5; 2,5]	0,000
Амлодипин	5,9±3	5 [2,5; 10]	7,3±2,5	5 [5; 10]	0,004

Илмий текширувимиздаги 1 гуруҳ барча беморларга уч компонентли фиксацияланган антигипертензив Триплексам (Servier, Франция) дори воситасини бошланғич дозаси периндопил аргинин 5мг, оддий индапамид 1,25мг ҳамда амлодипин бесилат 5мг дан иборат бўлган дозасидан фойдаланилди. Триплексам 5/1.25/5 мг ли таблеткани тан нархи бир неча шаҳар ва вилоят дорихоналаридан сўраб суриштирганда 1 ойга ўртача 176750

сўм, 6 ойга -1060500 сўм; Триплексам 10/2.5/10 мг 1 ойга ўртача нархи 232000 сўм, 6 ойга – 1392000 сўмни ташкил этади (2024 йил ноябрь ойига).

Иккинчи гуруҳда ҳам худди шу дориларни периндопил аргинин 5мг/10мг, индапамид 1.25 мг/2.5 мг ҳамда амлодипин бесилат 5 мг/10 мгни беморлар эркин ҳолатда қабул қилишди. Периндоприл аргинин 5 мг таблеткани 1 ойлик тан нархи бир неча шаҳар ва вилоят дорихоналаридан сўраб суриштирганда ўртача 94000 сўм, 10 мг эса 117000 сўмни ташкил этди; оддий индапамид 1.25 мг 1 ойга 44750 сўм, 2.5 мг - 35400 сўмни ташкил этди, амлодипин бесилатнинг 1 ойлик тан нархи 5 мг - 32550 сўм, 10 мг - 59500 сўмни ташкил этди (2024 йил ноябрь ойига). Эркин комбинациянинг фиксацияланган комбинацияга мос равишда 5/1.25/5 мг дозаларининг 6 ойлик тан нархи – 1027800 сўмни; 10/2.5/10 мг дозаларининг 6 ойлик тан нархи эса – 1271400 сўмни ташкил этди. Шундай қилиб, 3 та дори воситанинг эркин комбинацияси фиксацияланган комбинацияли дори воситанинг патентланмаган халқаро номи, ишлаб чиқарувчиси ва дозаси бўйича монанд, 6 ойлик даволаш тан нархи бўйича фиксацияланган комбинациядан арзонроқ бўлди. Айтиб ўтилганидек, даволаш гуруҳларида дори воситалар АБни мақсадли кўрсаткичга эришилгунга, яъни САБ (<140 мм.сим.уст), ДАБ (<90 мм.сим.уст) кўрсаткичига ёки ўртача АҚБ 10%га пасайгунга қадар титрланди, титрлаш даври 4 ҳафта ва 12 ҳафтани ташкил қилди (даволашнинг 1-ойи ва 3-ойи).

Олдинги бобда кўрсатилганидек, дори комбинациянинг клиник самарадорлиги, аввало, АБни мақсадли кўрсаткичга эришиши билан ифодаланади ва айнан шу шартда дори комбинациянинг нишон-аъзолар ҳимояловчи самарадорлиги намоён бўлади, шу билан бирга даволашга кетган харажатлар самарадорликка эквивалент бўлиши, яъни иқтисодий самарадорлик ҳам даволашнинг умумий самарасини ҳисоблашда муҳим роль ўйнайди. Юқоридаги фикримиз исботини аниқ рақамлар асосида кўриб чиқадиган бўлсак, 1-гуруҳда 24 нафар бемор даволашни максимал дозада (10/2.5/10 мг/сут) бошлаган, 24 ҳафталик даволашдан сўнг максимал дозада 13 нафар бемор қолган, яъни мақсадли АБга эришган дори препаратлар дозалари камайтирилган ва даволаш режасининг тан нархи арзонлашган. Худди шу максимал дозада 2-гуруҳда 26 нафар бемор даволашни бошлаган бўлса, 24 ҳафталик даволашдан сўнг максимал доза қабул қилган беморлар сони 30 нафарни ташкил этган, яъни АБ мақсадли кўрсаткичларига эришиш учун дори воситаларнинг дозалари оширилган.

Кичик 5/1.25/5мг/сут дозада қабул қилган 1-гуруҳда даволаш бошланишида 40 нафар бемор бўлиб, 24 ҳафталик даволашдан сўнг беморлар сони 51 нафарни ташкил этган. Худди шу дозада 2-гуруҳимизда даволаш бошланишида 36 нафар бемор бўлган бўлса, 24 ҳафталик даволашдан сўнг беморлар сони 32 нафарни ташкил этган. Юқорида келтирилган 3 та дори воситанинг фиксацияланган ва эркин комбинация кўринишидаги фармакотерапиянинг 1 беморга кетадиган харажати қуйидаги формула асосида ҳисобланди: $C_{фт} = C_{ЕИ_{дв}} * C_{Д_{дв}} / T_{Д_{дв}}$, бунда $C_{фт}$ –

фармакотерапиянинг ҳаражатлари сўм йилга нисбатан (сўм/йил); СЕИ_{дв} – дори восита нархи; СД_{дв} – дори восита дозаси; ТД_{дв} – терапиянинг давомлиги.

Даволаш режасида фиксацияланган уч антигипертензив дори воситанинг комбинацияси қўлланганлиги учун ҳар бир дори воситани алоҳида эмас, балки учта АГП максимал дозасини периндоприлга асосланиб, 10 мг, минимал дозаларини эса яна периндоприл дозаси асосида 5 мг қилиб олдиқ, терапиянинг давомийлиги 6 ойни ташкил қилди. Натижада 1 беморга фиксацияланган минимал комбинациянинг 6 ойлик таннархи 5.302.500 сўм, эркин комбинациянинг минимал дозаси 5.139.000 сўмни ташкил қилди, фиксацияланган комбинациянинг минимал дозалари таннарх бўйича 163.500 сўмга қиммат бўлди. Фиксацияланган комбинациянинг максимал дозалари билан 1 беморни 6 ойлик терапияси 13.920.000 сўмга, эркин комбинациянинг максимал дозаларининг таннархи 12.714.000 сўмга тенг бўлди, фиксацияланган комбинациянинг максимал дозалари таннарх бўйича 1.206.000 сўмга қиммат бўлди.

Фармакотерапия ҳаражатларини даволаш режаларига асосланиб ҳисоблаганда $\text{Сфт.ум.} = (\text{Сфт.мин} * n) + (\text{Сфт.макс} * n)$ фойдаланилди, бунда **Сфт.ум.** – ҳар бир даволаш гуруҳида фармакотерапиянинг умумий ҳаражатлари, Сфт.мин – минимал дозаларнинг ҳаражатлари, Сфт.макс – максимал дозаларнинг ҳаражатлари, n – беморлар сони:

Фиксацияланган комбинациянинг 64 беморга Сфт.ум. = 494.475.000 сўм
Эркин комбинациянинг 62 беморга Сфт.ум. = 591.318.000 сўм. Даволаниш режалари ҳаражатларининг тафовути 96.843.000 сўмни ташкил қилди, яъни клиник самарадорликни ҳисобга олган ҳолда фиксацияланган комбинация гуруҳида дори воситаларга 6 ойлик даволаниш режасида кетган ҳаражат эркин комбинацияга қараганда 96.843.000 сўмга тежамли бўлди.

Даволаш режаларининг «ҳаражатлар/самарадорлик» (cost-effectiveness ratio CER) нисбатини аниқлаш мақсадида икки гуруҳда фармакотерапияга кетган ҳаражатларни антигипертензив самарадорлик, яъни АБнинг мақсадли <130/80 мм с.у. кўрсаткичларига эришилган беморлар сонига нисбати куйидаги формула ёрдамида ҳисобланди:

$$\text{CER} = (\text{Сфк} - \text{Сэк}) / (\text{Ефк} - \text{Еэк}), \text{ бунда,}$$

Сфк – фиксацияланган комбинацияга кетган умумий ҳаражат;

Сэк – эркин комбинацияга кетган умумий ҳаражат;

Ефк – фиксацияланган комбинациянинг антигипертензив самарадорлиги;

Еэк – эркин комбинациянинг антигипертензив самарадорлиги;

Натижада «ҳаражатлар/самарадорлик» нисбати асосида фиксацияланган комбинациянинг 64 нафар беморни 6 ойлик даволашга кетган ҳаражатлари, эркин комбинацияга қараганда 5.097.000 сўмга тежамкор бўлди.

Юқоридаги натижалардан олинган хулосага кўра 24 ҳафталик даволаш мобайнида периндоприл, индапамид ва амлодипиннинг фиксацияланган комбинациясида назоратланмаган АГли беморларнинг даволанишга мойиллиги ошди, фиксацияланган комбинацияни эркин комбинациядан

ишончли устувор бўлди. Шу билан бирга, дори воситаларнинг фиксацияланган комбинация гуруҳида АБни мақсадли даражасига эришиш учун ишончли кам дозаларга эҳтиёж бўлди ва ўрганилган икки даволаш режасидаги дори воситалар дозаларида ишончли тафовут аниқланди. Периндоприл/индапамид/амлодипин фиксацияланган комбинация режаси таннархи эркин препаратлардан қиммат бўлишига қарамай, «ҳаражатлар самарадорлик» нисбати бўйича 24 ҳафталик даволаш режасида эркин комбинацияга қараганда соғлиқни сақлаш бюджети учун узок муддатли даволанишга кетадиган ҳаражатларни сезиларни тежашга олиб келади.

ХУЛОСАЛАР

1. Назоратланмаган АГ билан оғриган беморларда артериялар эрта қаришини ифодаловчи пульс тўлқини тезлигининг систолик АБ, АБнинг суткалик профилининг бузилиши, чап қоринча ремоделланиши ҳамда метаболик кўрсаткичлар – наҳорги глюкоза ва ЮЗЛП ХС сатҳи билан ўзаро корелляцион боғлиқликларни аниқлади ва ушбу кўрсаткичлар артериосклероз ривожланиши предиктори деб баҳоланди.

2. Назоратланмаган АГ билан оғриган беморларда 24 ҳафталик уч компонентлик периндоприл/индапамид/амлодипин АГТнинг фиксацияланган комбинациясида бирламчи мақсадли АБ (<140/90 мм.с.у) ($\chi^2=7.471$, $P=0.006$) ва тавсия этилган мақсадли АБга (<130/80 мм.с.у) ($\chi^2=11.61$, $P=0.0001$) эришиш даражаси бўйича дори воситаларнинг эркин комбинациясига қараганда статистик ишончли устивор бўлди.

3. 24 ҳафталик периндоприл/индапамид/амлодипин АГТ назоратланмаган АГли беморларнинг суткалик профилининг кўрсаткичларига ҳар иккала гуруҳда юқори антигипертензив самара кўрсатди. Бунда САБ, ДАБ ва ўртача АБ, ўртача тунги САБ ва ДАБ, кундузги ва тунги САБ ва ДАБ юклама индекси кўрсаткичларининг пасайиши фиксацияланган комбинация гуруҳида эркин комбинация гуруҳига қараганда статистик ишонч даражасида бўлди.

4. 24 ҳафталик периндоприл/индапамид/амлодипин АГТ чап қоринча ремоделланиши, буйраклар шикастланиши ва артериосклероз жараёнига ишончли протектив самарадорлик кўрсатди. Қўлланилган икки хил даволаш режаларининг қиёсий таҳлили, ЧҚДДСининг ишончли яхшиланганлиги, ЧБХ ва ЧБХ индексланган кўрсаткичини, аугментация индексини ишончли камайганини, ПТТ меъёрий қийматларга эришгани, КФТ кўрсаткичининг ишончли ўсиши фақат фиксацияланган гуруҳда аниқланганлигидан далолат берди.

5. 24 ҳафталик уч компонентли АГТнинг фиксацияланган комбинация режасида даволашга мойиллик ММАС-8 сўровномаси бўйича: паст мойиллик (≤ 5 балл) статистик ишончли камайганлигини, ўрта ва юқори мойиллик (6-7 ва 8 баллар) ишончли равишда 5 баробар кўтарилганлигини кўрсатди.

Даволашга мойилликнинг ошиши бўйича фиксацияланган комбинация эркин комбинациядан статистик ишончли равишда устунлиги аниқланди.

6. Периндоприл/индапамид/амлодипиннинг 24 ҳафталик фиксацияланган комбинациясида юқори клиник ва нишон аъзолар протектив самарадорлиги ҳамда даволанишга мойилликнинг ишончли ошиши билан бирга бу гуруҳда эркин гуруҳга қараганда дори препаратларнинг статистик ишончли паст дозаларида эришилганлиги аниқланди. Жумладан, максимал дозадаги дори препаратларини қабул қилган беморлар сони эркин комбинация гуруҳига қараганда ишончли кам бўлиши фиксацияланган комбинациянинг эркин комбинацияга қараганда уч баробар юқори фармакоиктисодий самарадорлигини кўрсатди.

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

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

ШУКУРОВА ДИЛАФРУЗ ЮСУФОВНА

**ФАКТОРЫ РИСКА РАННЕГО РАЗВИТИЯ АРТЕРИОСКЛЕРОЗА ПРИ
НЕКОНТРОЛИРУЕМОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И
КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФИКСИРОВАННЫХ
АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ**

14.00.06 – Кардиология

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

Тошкент – 2025

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована Высшей аттестационной комиссией при Кабинете Министров Республики Узбекистан высшего образования, науки и инноваций за № B2022.1.PhD/Tib2418.

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) и Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» (www.ziynet.uz).

Научный руководитель:	Хамидуллаева Гулноза Абдусаттаровна доктор медицинских наук, профессор
Официальные оппоненты:	Нуриллаева Наргиза Мухтархановна доктор медицинских наук, профессор
	Раимжанов Абдулазиз Абдухафизович доктор медицинских наук, профессор
Ведущая организация:	Андижанский государственный медицинский институт

Защита диссертации состоится «___» _____ 2025 года в ___ часов на заседании Научного совета DSc.04/30.12.2019.Tib.64.01 при Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре кардиологии (Адрес: 100052, г.Ташкент, Мирзо-Улугбекский район, ул. Осиё, 4. Тел/факс: (99871) 237-31-57. e-mail: cardiocenter@ssv.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра кардиологии (Зарегистрирована за № ____). Адрес: 100052. г.Ташкент, Мирзо-Улугбекский район, ул. Осиё, 4. Тел/факс: (99871) 237-31-57.

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2025 года.
Реестр протокола рассылки № ____ от «___» _____ 2025 года.

Р.Д.Курбанов

Председатель Научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор, академик АН РУз

Г.У.Муллабаева

Ученый секретарь Научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

А.Б.Шек

Председатель Научного семинара при Научном совете по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

ВВЕДЕНИЯ

Актуальность и необходимость темы диссертации.

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из наиболее распространённых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и остаётся основной причиной серьёзных осложнений, приводящих к увеличению смертности — инсульта головного мозга и инфаркта миокарда. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, «распространённость АГ среди мужчин и женщин за период с 1990 по 2019 год удвоилась, и к 2025 году ожидается, что количество больных с артериальной гипертензией приблизится к 1,5 миллиардам..³». Несмотря на то, что контролируемую артериальную гипертензию можно достичь с помощью медикаментозного лечения, актуальность данной проблемы сохраняется. По данным исследования STEPS 2019 года, распространённость АГ среди населения Узбекистана в возрасте от 18 до 69 лет достигла 38%. Вместе с тем клинические исследования подтверждают, что контроль высокого артериального давления с помощью антигипертензивных препаратов значительно снижает риск развития серьёзных осложнений.

В мире проводится множество научных исследований, направленных на раннюю диагностику, улучшение методов лечения и повышение эффективности терапии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Оценка риска развития инсульта и инфаркта, а также атеросклероза после неконтролируемой артериальной гипертензии имеет большое значение. Комбинация трёхкомпонентных антигипертензивных препаратов играет ключевую роль в улучшении клинических и гемодинамических показателей, а также в протективных изменениях целевых органов. Совершенствование критериев ранней диагностики атеросклероза при неконтролируемой артериальной гипертензии, прогнозирование развития и течения заболевания подчеркивают актуальность выбранного направления и необходимость оптимизации современных подходов. Комбинация трёхкомпонентных антигипертензивных средств имеет важное значение для улучшения прогноза заболевания и качества жизни пациентов.

В нашей стране осуществляются широкие меры по повышению качества кардиологической помощи населению, профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в регионах, ранней диагностике и эффективному лечению, созданию комфортных условий для пациентов, а также их непрерывному обеспечению необходимыми лекарственными средствами. В этой сфере в Стратегии развития «Новый Узбекистан на 2022–2026 годы по семи приоритетным направлениям⁴» включены задачи по улучшению качества квалифицированной медицинской помощи населению.

³ Статистический анализ ВОЗ, 2017 г.; исследование WHO STEPS в Узбекистане, 2019 г.

⁴ Указ Президента Республики Узбекистан от 28 января 2022 года № УП-60 «О Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022–2026 годы

В связи с этим вывод медицинской помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях на новый уровень, оптимизация лечения и повышение качества жизни пациентов за счет внедрения инновационных технологий являются одной из крайне актуальных задач, направленных на предотвращение инвалидности и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний.

Распоряжения Президента Республики Узбекистан: ПФ-60 от 28 января 2022 года «Стратегия развития по семи приоритетным направлениям на 2022–2026 годы», ПФ-5590 от 7 декабря 2018 года «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан», ПҚ-5124 от 25 мая 2021 года «О дополнительных мерах по комплексному развитию сферы здравоохранения», ПҚ-103 от 26 января 2022 года «О мерах по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний и повышению качества их лечения», а также другие нормативно-правовые документы, регулирующие данную деятельность, определяют задачи, реализация которых в значительной степени способствует проведению данного диссертационного исследования.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Настоящее диссертационное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий Республики – VI направление «Медицина и фармакология»

Степень изученности проблемы. Результаты исследований, проведённых в последние годы, показывают важную роль фиксированных комбинаций в достижении целевых показателей у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией (АГ) (Lauffenburger et al., 2017). Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) выявило достоверное снижение как дневных, так и ночных значений систолического артериального давления (САД), а также начального уровня пульсового давления при использовании трёхкомпонентной антигипертензивной терапии в виде фиксированной комбинации (Alberto Mazza, Salvatore Lenti, 2017). Достоверное снижение 24-часового и дневного САД и улучшение приверженности к лечению были зафиксированы именно у пациентов, получавших терапию в форме фиксированной комбинации (Riccardo Sarzani, Federico Giulietti, 2021).

В исследовании PЕTRA также была продемонстрирована эффективность трёхкомпонентной комбинации периндоприла аргинина/индапамида/амлодипина при использовании в течение трёх месяцев с контролем по данным СМАД (György Ábrahám, Csaba András Dézsi, 2017). Антигипертензивные эффекты данной трёхкомпонентной фиксированной комбинации подтверждены и другими исследователями (Sergey V. Nedogoda, 2017). Ключевым фактором достижения целевых показателей является приверженность к лечению, которая, как показано, достоверно выше у пациентов, получающих терапию в виде фиксированной трёхкомпонентной комбинации, по сравнению с пациентами, принимающими свободные комбинации препаратов (Armand Mbanya, Azarkhan Ackbarkhan, 2022). В нашей Республике проблема артериальной гипертензии изучается в

Лаборатории артериальной гипертонии при Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре кардиологии под руководством профессора Хамидуллаевой Г.А. До настоящего времени была исследована эффективность трёхкомпонентной антигипертензивной терапии в течение трёх месяцев у пациентов с неконтролируемой АГ, не достигших целевых показателей на двухкомпонентной терапии (Елисеева М.Р., Хамидуллаева Г.А., 2014). Также были изучены эндотелиальная дисфункция у пациентов с эссенциальной гипертонией и влияние клинко-генетических и фармакотерапевтических факторов на её развитие (Хамидуллаева Г.А., 2017). Завершены работы по оценке факторов риска и совершенствованию методов лечения при атеросклерозе магистральных сосудов у больных ишемической болезнью сердца (Низамов У.Э., 2021).

Обзор литературы показывает, что в нашей Республике остаются актуальными вопросы выявления клинических и функциональных предикторов атеросклеротических процессов при неконтролируемой АГ, эффективности комбинированной терапии в достижении целевых показателей, влияния терапии на поражение органов-мишеней и изучения приверженности к лечению. Все вышеуказанные данные подтверждают значимость проводимых исследований в данной области.

Связь темы диссертации с научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в рамках научного проекта ПЗ-2017-091210 на тему: «Разработка методов ранней диагностики преждевременного старения сосудов при эссенциальной гипертонии и оптимизация дифференциальной фармакотерапии атеросклероза», реализуемого в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре кардиологии в период 2018–2020 годов.

Цель исследования: Сравнительная оценка риска развития атеросклероза, клинической эффективности и органопротекторного действия фиксированных и свободных комбинаций трёхкомпонентной антигипертензивной терапии у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертонией высокого сердечно-сосудистого риска.

Задачи исследования:

выявление клинических и функциональных предикторов раннего старения артерий у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертонией высокого риска;

сравнительная оценка антигипертензивной эффективности и уровня достижения целевого артериального давления при использовании фиксированных и свободных комбинаций трёхкомпонентной антигипертензивной терапии;

оценка влияния фиксированных и свободных комбинаций трёхкомпонентных антигипертензивных препаратов на суточный профиль артериального давления в ходе 24-недельного лечения;

сравнительная оценка органопротекторного эффекта фиксированных и свободных комбинаций трёхкомпонентных препаратов на процесс повреждения органов-мишеней;

совершенствование антигипертензивных лечебных схем для достижения целевого артериального давления у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией;

Объект исследования. 126 пациентов с неконтролируемой АГ I-III степени (по классификации ESC/ESH, 2018), обоих полов в возрасте от 30 до 70 лет, обратившихся в Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии.

Предметом исследования являются результаты анкетирования, анамнеза, физических данных, суточного мониторинга артериального давления (СМАД), аппаратная тонометрия, эхокардиографии, ультразвукового исследования сосудов сна и лабораторных анализов крови и мочи.

Методы исследования. В исследовании использовались клинические, функциональные, инструментальные, биохимические анализы, а также биостатистический анализ.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые были выявлены достоверные факторы риска, связанные с развитием артериосклероза при неконтролируемой артериальной гипертензии: среднее артериальное давление (САД), индекс массы миокарда левого желудочка, относительная толщина межжелудочковой перегородки, уровень глюкозы натощак, холестерин липопротеинов высокой плотности, индекс нагрузки САД и их отрицательное клиническое значение в процессе преждевременного старения артерий;

впервые проведено сравнительное клиническое исследование эффективности трёхкомпонентной антигипертензивной терапии — ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), диуретика и антагониста кальция — в фиксированных и свободных режимах. Установлено, что фиксированная комбинация достоверно повышает приверженность пациентов к лечению;

фиксированная комбинация трёх антигипертензивных препаратов показала преимущество перед свободной комбинацией за счёт достижения целевого уровня артериального давления, лучшего контроля ночного давления и достоверного снижения воздействия нагрузки АД на органы-мишени;

также было установлено, что фиксированная трёхкомпонентная комбинация является надёжным и эффективным выбором для профилактики повреждения органов-мишеней и контроля процесса артериосклероза;

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

У пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией (АГ), при использовании двухкомпонентной антигипертензивной терапии, для достижения целевого артериального давления (САД < 140/90 мм рт. ст. и рекомендованного САД < 130/80 мм рт. ст.), контроля суточного профиля

артериального давления, центрального артериального давления и показателей артериосклероза рекомендуется использовать фиксированную комбинацию ингибитора АПФ, диуретика и кальциевого антагониста (АПФ/диуретик/КА);

При использовании фиксированной комбинации АПФ/диуретик/КА у пациентов с неконтролируемой АГ, по сравнению с свободной комбинацией, было установлено преимущество в защите органов-мишеней, включая профилактику раннего старения артерий и повреждения почек;

Фиксированная комбинация АПФ/диуретик/КА увеличивает приверженность к лечению у пациентов с неконтролируемой АГ, обеспечивая более высокую клиническую эффективность при низких дозах по сравнению с свободной комбинацией, что также подтверждает её экономическую эффективность;

Достоверность полученных результатов обоснована правильностью использованных подходов и методов, соответствием теоретических данных полученным экспериментальным результатам, корректностью проведённых проверок с достаточным количеством пациентов, статистической обработкой результатов, а также сравнением с международным и местным опытом. Выводы исследования и полученные результаты подтверждены компетентными организациями.

Научное и практическое значение результатов исследования. Научная значимость результатов исследования заключается в том, что при неконтролируемой артериальной гипертензии оптимизация и правильный выбор фиксированной комбинации антигипертензивной терапии основываются не только на клинических, анамнестических, биохимических и инструментальных данных, но и на значении процессов артериосклероза в сосудах. Эти процессы сопровождаются утратой эластических свойств артерий, преждевременным старением сосудов, развитием резистентности к антигипертензивной терапии и, как следствие, способствуют формированию неконтролируемой гипертензии.

Практическая значимость исследования заключается в том, что у пациентов с высоким риском применение фиксированной трёхкомпонентной антигипертензивной терапии (иАПФ/диуретик/антагонист кальция) позволяет достичь высокого антигипертензивного эффекта, улучшить защиту органов-мишеней и повысить приверженность лечению. Это, в свою очередь, способствует достижению целевого уровня артериального давления, улучшению контроля ночного АД, снижению нагрузки АД на органы-мишени и уменьшению осложнений сердечно-сосудистых заболеваний.

Внедрение результатов исследования.

На основании протокола №13 заседания Координационного экспертного совета при Научно-техническом совете Министерства здравоохранения Республики Узбекистан от 10 марта 2025 года и заключения №13/12 о внедрении результатов научных исследований в практику:

Первое научное новшество: установлены факторы риска раннего развития артериосклероза у пациентов с неконтролируемой артериальной

гипертензией, а также положительное влияние фиксированной антигипертензивной терапии. Предложенные подходы к тактике диагностики включены в содержание методических рекомендаций «Математическое прогнозирование раннего старения артерий и развития атеросклероза у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией», утверждённых информационным письмом №8н-р/149 Координационного экспертного совета Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра кардиологии от 17 февраля 2022 года. Указанные предложения внедрены в практику на основании приказов №268 Кашкадарьинского областного многопрофильного медицинского центра от 28.06.2022 года и №69/2 медицинского объединения Элликкалинского района Республики Каракалпакстан от 28.07.2022 года. Социальная эффективность: способствует ранней диагностике и выбору тактики лечения у пациентов с неконтролируемой АГ, предупреждает развитие атеросклероза и инвалидности. Экономическая эффективность: дифференцированный подход в ранней диагностике и лечении атеросклероза способствует рациональному использованию ресурсов здравоохранения и позволяет снизить общие затраты в среднем на 79 641 сум на одного пациента.

Второе научное новшество: У пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией были выявлены сопутствующие клинические состояния, такие как гипертрофия левого желудочка, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет и хроническая сердечная недостаточность. Предложения по тактике постановки диагноза были включены в содержание методических рекомендаций «Математическое прогнозирование раннего старения артерий и развития атеросклероза у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией», утверждённых информационным письмом №8н-р/149 Координационного экспертного совета Республиканского специализированного кардиологического научно-практического медицинского центра от 17 февраля 2022 года. Указанные предложения были внедрены в клиническую практику на основании приказов №268 от 28.06.2022 года Кашкадарьинского областного многопрофильного медицинского центра и №69/2 от 28.07.2022 года медицинского объединения Элликкалинского района Республики Каракалпакстан. Социальная эффективность: Способствует диагностике, выбору тактики лечения, раннему выявлению атеросклероза и предотвращению инвалидности у пациентов с неконтролируемой АГ. Экономическая эффективность: Применение фиксированной трёхкомпонентной антигипертензивной терапии у пациентов с неконтролируемой АГ позволяет достичь высокого антигипертензивного эффекта и целевых показателей артериального давления, обеспечивая экономию средств здравоохранения в размере 79 641 сум на одного пациента.

Третье научное новшество: Впервые была проведена оценка влияния трёхкомпонентной антигипертензивной терапии в фиксированной и свободной комбинации на суточный профиль артериального давления, офисные и внеофисные измерения, а также на показатели вариабельности.

Предложения по данной тактике лечения были включены в содержание методических рекомендаций «Математическое прогнозирование раннего старения артерий и развития атеросклероза у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией», утверждённых информационным письмом № 8н-р/149 Координационного экспертного совета Республиканского специализированного кардиологического научно-практического медицинского центра от 17 февраля 2022 года. Данные предложения были внедрены в практику согласно приказам № 268 от 28.06.2022 года многопрофильного медицинского центра Кашкадарьинской области и № 69/2 от 28.07.2022 года медицинского объединения Элликкалинского района Республики Каракалпакстан. Социальная эффективность: Способствует постановке диагноза, выбору правильной тактики лечения, раннему выявлению атеросклероза и предотвращению инвалидности у пациентов с неконтролируемой АГ. Экономическая эффективность: Положительное влияние на суточный профиль АД, офисные и внеофисные измерения, а также на показатели вариабельности у пациентов с неконтролируемой АГ позволяет сэкономить в среднем 151 317 сумов на одного пациента.

Четвёртое научное новшество: Установлено, что применение трёхкомпонентной антигипертензивной терапии в фиксированной комбинации у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией повышает приверженность лечению. Предложения по данной тактике лечения включены в содержание методических рекомендаций «Математическое прогнозирование раннего старения артерий и развития атеросклероза у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией», утверждённых информационным письмом № 8н-р/149 Координационного экспертного совета Республиканского специализированного кардиологического научно-практического медицинского центра от 17 февраля 2022 года. Данные предложения были внедрены в практику на основании приказов № 268 от 28.06.2022 многопрофильного медицинского центра Кашкадарьинской области и № 69/2 от 28.07.2022 медицинского объединения Элликкалинского района Республики Каракалпакстан. Социальная эффективность: Способствует постановке диагноза, выбору тактики лечения, раннему выявлению развития атеросклероза и предотвращению инвалидности у пациентов с неконтролируемой АГ. Экономическая эффективность: Повышение приверженности лечению помогает достичь целевых показателей артериального давления на ранних этапах, предотвращает повреждения органов-мишеней и развитие сердечно-сосудистых осложнений, что обеспечивает экономию в размере 151 317 сумов на каждого пациента.

Апробация результатов исследования. Результаты исследования были обсуждены на 2 местных и 9 международных научно-практических конференциях.

Публикации результатов исследования. По теме диссертации опубликованы 10 научных работ, из которых 4 статьи были опубликованы в

рекомендованных научных изданиях, утвержденных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций: 2 статьи в республиканских и 2 статья в международном научном журнале.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, практических рекомендаций и списка использованных источников. Объем диссертации составляет 120 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении диссертации обоснована актуальность и необходимость выбранной темы исследования, изложены цель и задачи исследования, а также описаны объект и предмет исследования. Подчеркивается соответствие работы приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан. Указаны научная новизна и практическая значимость результатов исследования, обоснована достоверность полученных данных, а также раскрыты теоретическое и практическое значение результатов. Приведен перечень внедрений результатов исследования в практику, результаты апробации работы, опубликованные материалы и информация о структуре диссертации.

В первой главе диссертации под названием **«Изменения в сосудах при неконтролируемой артериальной гипертензии»** представлен обзор литературы по исследуемой теме. Приведены данные из местных и международных научных исследований о неконтролируемой АГ и изменениях в сосудах. В этой главе проводится анализ текущего состояния проблемы, включая эпидемиологию заболевания, патогенез АГ, влияние на органы-мишени, процессы старения сосудов, диагностику и методы лечения артериосклероза. Также обозначены вопросы, требующие дальнейшего изучения, и аргументирована актуальность работы.

Во второй главе диссертации, **«Материалы и методы исследования»**, описаны объект, предмет и методы исследования, а также статистические методы анализа данных. В соответствии с целью исследования, для клинического обследования были выбраны 126 пациентов (30-70 лет) с артериальной гипертензией I-III степени (по классификации ЕКЖ/ЕГЖ 2018), которые прошли обследование в «Лаборатории артериальной гипертензии» Республики специализированного кардиологического научно-практического медицинского центра в период с 2019 по 2022 год. Проект исследования подробно представлен на рисунке 1.



Рисунок 1. Дизайн исследования

Средний возраст пациентов составил $55,7 \pm 9,3$ года, продолжительность гипертензии — $10,7 \pm 6,6$ лет, среднее систолическое артериальное давление (САБ) — $171,06 \pm 17,7$ мм рт. ст., среднее диастолическое артериальное давление (ДАБ) — $100,06 \pm 8,7$ мм рт. ст. Критериями исключения из исследования являлись: симптоматическая артериальная гипертензия, стенокардия напряжения III-IV функционального класса, хроническая сердечная недостаточность II-III степени, сердечные аритмии, нестабильная стенокардия всех форм, острые нарушения мозгового кровообращения и острый инфаркт миокарда в анамнезе в последние 6 месяцев, почечная и печеночная недостаточность, тяжелые сопутствующие заболевания, выраженные нарушения обмена веществ, а также отсутствие согласия пациента на участие в исследовании.

Все пациенты были разделены на две группы в зависимости от типа антигипертензивной терапии (АГТ) с использованием трехкомпонентной комбинации: периндоприл, амлодипин, индапамид. Первая группа (n=64) получила фиксированную комбинацию трехкомпонентной АГТ, вторая группа (n=62) — свободную комбинацию этих препаратов.

В первой группе средняя суточная доза периндоприла составила $6,8 \pm 2,4$ мг, индапамида — $1,7 \pm 0,6$ мг, амлодипина — $7,1 \pm 2,4$ мг. Во второй группе средняя суточная доза периндоприла составила $6,9 \pm 2,6$ мг, индапамида — $1,9 \pm 0,6$ мг, амлодипина — $7,1 \pm 2,5$ мг. Статистически значимых различий между группами не было выявлено.

Дозировки препаратов корректировались каждые 2 недели до достижения целевых значений артериального давления (САБ <140 мм рт. ст., ДАБ <90 мм рт. ст.) или снижения среднего давления на 10% или более.

Все пациенты прошли клинические обследования, включая мониторинг артериального давления, аппланатную тонометрию, эхокардиографию,

ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий, биохимические анализы, включая липидный спектр крови, уровень глюкозы, креатинина, мочевой кислоты, микроальбуминурию и расчет соотношения микроальбуминурии/креатинина в моче.

Полученные данные были обработаны с использованием программы Microsoft Excel 2010 и статистического пакета Статистика 10.0. Результаты представлены как среднее (M) и стандартное отклонение (SD). Для сравнения арифметических средних двух групп использовался t-тест Стьюдента, а для параметрических и непараметрических распределений применялись критерии Уилкоксона и Манна-Уитни U-тест. Для сравнения дискретных переменных использовался критерий χ^2 . Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

В третьей главе диссертации, под названием **«Выявление клинических и функциональных предикторов, связанных с ранним старением артерий у пациентов с артериальной гипертензией высокого риска, и оценка повреждения органов-мишеней»**, проводится анализ различных факторов, влияющих на раннее старение артерий и развитие атеросклероза у пациентов с неконтролируемой АГ.

Перед началом лечения клинические показатели, факторы риска и признаки повреждения органов-мишеней были проанализированы как в общей группе пациентов ($n=126$), так и в каждой из двух групп отдельно.

У пациентов с резистентной гипертензией II-III степени (до начала лечения) средние показатели артериального давления составили: САБ $171,06 \pm 17,7$ мм рт. ст. и ДАБ $100,06 \pm 8,7$ мм рт. ст. Уровень риска был оценен как высокий и очень высокий.

В исследовании были выявлены корреляции между различными факторами риска и процессом раннего старения артерий (атеросклероз) у пациентов с АГ. Например, было установлено, что возраст пациента ($r=0,236$, $p=0,010$), уровень глюкозы в крови ($r=0,357$, $p=0,000$), скорость оседания эритроцитов (СЮЕ) ($r=0,244$, $p=0,010$), толщина интимно-медийного комплекса (ИМК) сонной артерии ($r=0,254$, $p=0,007$), а также индекс массы тела (ИМТ) ($r=0,222$, $p=0,016$) коррелируют с увеличением пульсовой волны (ПТВ) и развитием атеросклероза.

Параметры артериального давления (офисное АД, суточный профиль АД и центральное АД) также показали положительные корреляции с увеличением ПТВ, что подтверждает патогенетическую роль высокого АД в процессе атеросклероза. Например, было найдено, что САБ ($r=0,256$, $p=0,005$), среднее АД ($r=0,236$, $p=0,010$), среднее суточное САБ ($r=0,244$, $p=0,013$), среднее дневное САБ ($r=0,229$, $p=0,019$), а также центральный пульс ($r=0,228$, $p=0,015$) имеют значимую корреляцию с пульсовой волной и процессом старения артерий.

После 24 недель лечения в группе с фиксированной комбинацией наблюдалось значительное снижение САБ, ДАБ и среднего АД по сравнению с группой с свободной комбинацией ($p < 0,0001$). Целевые показатели

артериального давления (<140/90 мм рт. ст.) были достигнуты в 94,4% случаев в первой группе, в то время как во второй группе — в 83,3% случаев ($\chi^2=7,471$, $p=0,006$).

При достижении целевых значений артериального давления (<130/80 мм рт. ст.), в первой группе достигнут результат 70%, а во второй — 42% ($\chi^2=11,61$; $p=0,0001$), что указывает на преимущество фиксированной комбинации терапии.

Кроме того, у пациентов с неконтролируемой АГ наблюдалось значительное улучшение суточного профиля АД в течение лечения. По данным офисных измерений, обе группы достигли целевых значений суточного САБ/ДАБ (<130/80 мм рт. ст.) и дневного САБ/ДАБ (<135/85 мм рт. ст.), однако между группами были различия в проценте пациентов, достигших нормальных значений. В первой группе это удалось в 73,5% случаев, во второй группе — в 58,14% случаев ($\chi^2=4,337$, $p=0,037$). Похожие результаты были получены по среднему дневному ДАБ, где в первой группе нормальные значения достигнуты в 83,7% случаев, во второй — в 65,11% ($\chi^2=8,527$, $p=0,003$).

Также, в первой группе было достигнуто улучшение по ночному САБ (<120 мм рт. ст.), что не наблюдалось во второй группе, где этот показатель был значительно ниже ($p=0,028$). Эти результаты подчеркивают преимущества фиксированной комбинации антигипертензивной терапии для пациентов с неконтролируемой АГ.

Результаты показывают, что фиксированная комбинация препаратов оказывает более стабильный и эффективный эффект на контроль артериального давления и профилактику осложнений у пациентов с гипертонией высокого риска.

Таблица № 1.

Эффективность 24-недельной терапии фиксированными и свободными комбинациями трехкомпонентных антигипертензивных препаратов по офисным измерениям и показателям АГСМ.

Показатели	Гр	До проверки	Динамике	P1	P2	P3
САД, мм р.ст.	I	170,76±17,78	121,95±6,7	0,0001	нд	0,0001
	II	171,29±16,6	128,38±8,5	0,0001		
ДАД, мм р.ст.	I	100,76±8,39	77,23±5,59	0,0001	нд	0,0001
	II	99,64±9,03	80,89±6,38	0,0001		
ср.АД, мм р.ст.	I	122,64±8,92	92,23±5,47	0,0001	нд	0,0001
	II	123,53±10,59	96,72±6,18	0,0001		
ср.сут САД, мм р.ст.	I	147,23±15,37	124,53±9,64	0,0001	нд	нд
	II	145,98±20,24	127,2±13,03	0,0001		
	I	89,01±11,34	75,77±6,11	0,0001	нд	нд

ср.сут ДАД р.ст. мм	II	88,86±14,26	77,74±11,13	0,0001		
ср.днев САД, р.ст. мм	I	149,24±15,26	126,89±10,2	0,0001	нд	нд
	II	147,38±20,33	129,22±13,65	0,0001		
ср.днев ДАД, р.ст. мм	I	90,49±11,45	77,61±6,84	0,0001	нд	нд
	II	89,98±14,08	79,86±11,89	0,0001		
ср.ночн САД, р.ст. мм	I	141,03±20,32	118,28±10,24	0,0001	нд	0,028
	II	141,76±23,53	123,12±15,32	0,0001		
ср.ночн ДАД, р.ст. мм	I	84,49±13,66	70,01±7,86	0,0001	нд	нд
	II	85,4±16,81	73,12±11,63	0,0001		

Примечание: гр. – группы; I – трехкомпонентная фиксированная комбинация; II – трехкомпонентная свободная комбинация; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; Ср.АБ. – среднее артериальное давление; Ср.сутк. – среднесуточное; Ср.днев. – среднедневное; Ср.ночн. – средненочное; P1 – статистическая значимость различий между показателями до и после 24-недельного лечения; P2 – статистическая значимость различий между группами I и II до начала исследования; P3 – статистическая значимость различий между динамикой изменений в группах I и II.

Анализ вариабельности артериального давления на стадии до начала лечения показал, что в обеих группах наблюдается повышение среднесуточных, среднедневных и средненочных значений САБ, в то время как вариабельность ДАБ не превышала нормальные пределы. Результаты 24-недельного лечения с использованием трехкомпонентной комбинированной АГТ продемонстрировали эффективное влияние на вариабельность среднесуточных, среднедневных и средненочных значений САБ в обеих режимах. Хотя вариабельность ДАБ не превышала стандартные значения, у пациентов из первой группы наблюдалось значительное снижение.

Индекс нагрузки артериального давления (ИН АД) должен оставаться ниже 25% в течение суток. Высокий индекс нагрузки в течение дня указывает на избыточную, истинную нагрузку на органы и может привести к НАГСШ. В ходе исследования было выявлено, что наряду с нарушениями суточного профиля АБ, также наблюдаются высокие значения индекса нагрузки АБ. Несмотря на значительное снижение индекса нагрузки САБ и ДАБ в течение суток, дневной и ночной индекс нагрузки САБ и ДАБ в первой группе значительно снизились и достигли нормальных значений по сравнению с второй группой.

Одним из важных признаков повреждения сосудов при артериальной гипертензии является центральное артериальное давление (ЦАД): центральное САБ (ЦСАБ), ДАБ (ЦДАБ), пульсовое давление (ПБ), а также скорость пульсовой волны (ПТВ). 119 пациентам была проведена аппланационная тонометрия (в первой группе n=60, во второй группе n=59).

Результаты 24-недельного лечения с использованием трехкомпонентной комбинированной терапии показали значительное снижение показателей ЦСАБ, ЦДАБ, ПБ и ПТВ в обеих группах. При этом в первой группе, получавшей фиксированную комбинацию, эффективность снижения ЦСАБ и ПТВ была значительно выше по сравнению с группой, получавшей свободную комбинацию, что выражалось в статистически значимых различиях: для ЦСАБ $p=0,041$ и для ПТВ $p=0,042$. По динамике ПТВ значимые улучшения были достигнуты только в первой группе: снижение ПТВ с $10,86\pm 2,53$ м/с до $8,49\pm 2,02$ м/с (у 77% пациентов); во второй группе снижение ПТВ с $10,9\pm 2,56$ м/с до $9,2\pm 2,12$ м/с (у 61% пациентов), $\chi^2=5,259$; $p=0,022$. Это указывает на значительное улучшение сосудистой эластичности и снижение жесткости сосудов.

При классификации групп по степени АГ, положительная гемодинамическая эффективность лечения наблюдалась именно у пациентов с гипертензией первой степени (см. Таблицу 2).

Таблица 2.

Влияние 24-недельного лечения с фиксированной и свободной комбинацией антигипертензивной терапии на центральное артериальное давление и СПВ.

Показатели	гр.	До проверки	Динамика	P1	P2	P3
ЦСАД мм р.ст.	I	161,85±21,55	134,27±12,84	0,0001	нд	0,041
	II	158,77±18,75	139,66±17,98	0,0001		
ЦДАД мм р.ст.	I	91,78±12,32	80,9±8,11	0,0001	нд	нд
	II	88,16±12,5	82,54±10,5	0,0001		
ЦПД мм р.ст.	I	72,36±20,67	54,29±13,21	0,0001	нд	нд
	II	70,77±18,7	56,24±16,43	0,0001		
СПВ, м/с	I	10,86±2,53	8,49±2,02	0,0001	нд	0,042
	II	10,9±2,56	9,2±2,12	0,0001		

Примечание: гр. – группы; I – трехкомпонентная фиксированная комбинация; II – трехкомпонентная свободная комбинация; ЦСАД – центральное систолическое артериальное давление; ЦДАД – центральное диастолическое артериальное давление; ЦПД – центральное пульсовое давление; СПВ – скорость пульсовой волны; P1 – статистическая значимость разницы между показателями до обследования и после 24 недель терапии; P2 – статистическая значимость разницы между показателями до обследования в группах I и II; P3 – статистическая значимость разницы между динамическими показателями в группах I и II.

Биохимический анализ крови, проведенный у пациентов с неконтролируемым артериальным давлением (АГ), показал, что метаболические показатели были выше нормальных значений. Уровни глюкозы, креатинина, мочевой кислоты и липидного спектра у этих пациентов свидетельствовали о нарушениях углеводного, белкового и липидного обмена,

что повышало риск заболеваний. Как уже упоминалось, среди пациентов, участвующих в исследовании, 24 человека (19%) страдали диабетом 2 типа и получали гипогликемическую терапию. Уровень утренней глюкозы в крови в общей группе и в обеих режимах антигипертензивной терапии (АГТ) был выше нормы, составив $6,3 \pm 2,6$ ммоль/л (Ме [Q1; Q3] 5,4 [5; 6]), что указывало на нарушение толерантности к глюкозе.

Почти у всех пациентов был диагностирован гиперхолестеринемия, средний уровень общего холестерина составил $206,5 \pm 48,7$ мг/дл (Ме [Q1; Q3] 205 [173; 237]). Пациентам была рекомендована гиполипидемическая терапия с использованием розувастатина в дозировке 10 мг в сутки. В группе, получавшей фиксированную трёхкомпонентную АГТ в течение 24 недель, был зафиксирован достоверный спад уровня креатинина в крови. В результате этого, в группе 1, принимающей фиксированную комбинацию, был зафиксирован достоверный спад показателя клиренса креатинина (КФТ), что свидетельствует о защите почек.

Применение высокоэффективной антигипертензивной терапии в обеих группах показало защитное воздействие на почки, о чём свидетельствовало достоверное снижение уровня микроальбуминурии (МАУ) как в группе 1, так и в группе 2.

Исследования среди 126 пациентов с неконтролируемым АГ показали, что в 83% случаев причиной сердечных заболеваний является гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), а в 23% – диастолическая дисфункция левого желудочка (ДЛЖ). В 85% случаев наблюдалось утолщение интима-медиа комплекса сонной артерии, а у 40% пациентов были признаки почечной недостаточности, что подтверждалось повышением уровня микроальбуминурии.

Среднее значение клиренса креатинина (КФТ) не изменилось, однако у 22,2% пациентов было зафиксировано КФТ < 60 мл/мин/1,73м², что указывает на хроническую болезнь почек (ХБП) стадии 3А. Это подтверждает высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у пациентов с неконтролируемым АГ.

24-недельное лечение с использованием фиксированных и свободных трёхкомпонентных схем антигипертензивной терапии показало положительный эффект на целевые органы. В обеих группах отмечено снижение массы миокарда левого желудочка (ГМЛЖ), индекс массы миокарда левого желудочка, утолщение межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка, что является свидетельством улучшения состояния.

Увеличение отношения раннего и позднего диастолического наполнения (Е/А) и уменьшение объёма левого предсердия (ЛП) также было достоверно улучшено только в группе 1, принимающей фиксированную комбинацию терапии. То же самое касалось показателя клиренса креатинина (КФТ), что подтверждает улучшение функции почек у пациентов, получающих фиксированную комбинацию терапии.

Таблица №3:

**Динамика показателей повреждения целевых органов после 24 недель
лечения фиксированной комбинацией терапии**

Показатели	до лечения 1-гр n=64		через 24 недели лечения 1-гр n=64		Mann-Whitney U Test
	M±SD	Me [Q1; Q3]	M±SD	Me [Q1; Q3]	p
МЖП, см	1.2±0.2	1.2 [1.2-1.3]	1.2±0.1	1.2 [1.1; 1.3]	0.000
ЗСЛЖ, см	1.1±0.2	1.1 [1; 1.2]	1.0±0.1	1.0 [1; 1.1]	0.012
ИММЛЖ г/м²	139.2±33.0	136.2 [116.6;170.8]	126.9±29.8	123.1 99.2;145.5]	0.0001
ИММЛЖ г/м² (ИМТ<30) г/м² n=30	134.5±30.6	132.8 [113.4;196.4]	122.8±26.1	122.3 [99.0; 186.9]	0.00001
ИММЛЖг/ м^{2,7} (ИМТ≥30 кг/м²) n=34	143.2±34	143.2 [117.5;208.6]	130.4±31.9	129.8 [102.6;186.7]	0.00001
Е/А	0.8±0.2	0.8 [0.7; 1.0]	0.9±0.2	0.9 [0.8;1.0]	0.018
ОЛП, мл	60±12.5	61 [49.5; 65.5]	57.1±16.5	54.5 [45; 64]	0.020
ИОЛП	29.4±5.8	28.4 [26.1; 33]	26.9±8.1	26.9 [22.1;30.6]	0.020
МАУ, мг/сут	45.7±41.9	32.1 [16.2; 59.6]	29.8±32.4	23.6 [8.6;38.5]	0.0001
СКФ_{мл/мин} /1.73м²	71.9±14.6	70.5 [61; 81.5]	78.4±16.7	77 [66.5; 91.5]	0.002

Таблица №4.

**Динамика показателей повреждения целевых органов после 24 недель
лечения в группе свободной комбинации антигипертензивной терапии:**

Показател и	До лечения 2-гр n=62		через 24 недели лечения 2-гр n=62		Mann Whitney U Test
	M±SD	Me [Q1; Q3]	M±SD	Me [Q1; Q3]	p
МЖП, см	1.2±0.1	1.2 [1.1-1.3]	1.2±0.0	1.2 [1.0; 1.3]	0.001
ЗСЛЖ, см	1.0±0.1	0.9 [0.9; 1.1]	0.9±0.1	0.9 [0.8; 1.0]	0.005
ИММЛЖ г/м²	140.8±33.0	138 [120.6;150.2]	128.6±33.3	119.9 [104.4;146.1]	0.0001
ИММЛЖ г/м² (ИМТ<30) г/м² n=30	138.7±28.4	139.3 [123.8;233.2]	125.3±23.1	122.6 [108.2;176.9]	0.00001

ИММЛЖ г/м ^{2,7} (ИМТ _{≥30} кг/м ²) n=34	142.2±36	137.9 [120.5;237.6]	130.8±38.8	120.1 [102.1;254]	0.00001
Е/А	0.8±0.3	0.8 [0.7; 0.9]	0.8±0.3	0.8 [0.7; 1.0]	0.418
ОЛП, мл	49.2±15.6	50 [40.5; 55]	44.3±21.4	45 [35; 59]	0.256
ИОЛП, мл/м²	25.5±6.7	26.3 [21.2; 29.3]	25.5±11.8	25.7 [20.6; 32.7]	0.548
МАУ, мг/сут	41.4±42.5	25.2 [14.6; 50.4]	30.3±38.9	11.5 [5.7;37.2]	0.0001
СКФ мл/мин/1.7 3м ²	70.5±14.6	69.0 [60; 81]	72.9±18.1	71 [58; 89]	0.217

Примечание: для таблиц 3.8-3.9. МЖП – межжелудочковая перегородка; ЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка; ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; ИМТ – индекс массы тела; Е/А – соотношение скорости раннего и позднего наполнения левого желудочка; ОЛП – объем левого предсердия; ИОЛП – индекс объема левого предсердия; МАУ – микроальбуминурия; СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

Глава 4. Оценка приверженности к лечению и экономической эффективности трехкомпонентной фиксированной и свободной комбинации антигипертензивной терапии. В процессе обследования пациентов, включенных в наше исследование, была проведена оценка приверженности к лечению с учетом возрастных особенностей, согласно рекомендациям БЖССТ на 2023 год. Для оценки приверженности к лечению трехкомпонентной антигипертензивной терапии с фиксированной и свободной комбинацией использовалась шкала MAS-8 «8-item Morisky Medication Adherence Scale». Анкета состоит из 8 вопросов, которые касаются того, насколько пациент соблюдает режим приема антигипертензивных препаратов, насколько внимателен к лекарствам, как лекарства влияют на его психоэмоциональное состояние, а также вопросы, связанные с памятью пациента. Каждый вопрос оценивается на 1 балл. Результаты показывают, что пациенты, набравшие 8 баллов, имеют высокую приверженность к лечению, пациенты, набравшие 6-7 баллов, имеют среднюю приверженность, а пациенты, набравшие 5 и меньше баллов, имеют низкую приверженность.

Результаты исследования показали, что из 86 пациентов, прошедших опрос, 10 человек (11,9%) были в возрасте до 44 лет, 36 человек (42,8%) в возрасте 45-59 лет и 38 человек (45,2%) в возрасте 60-74 лет. Все пациенты принимали два антигипертензивных препарата, но не достигли целевого уровня АД, поэтому была рекомендована трехкомпонентная терапия, и был проведен тест MAS-8. В ходе исследования было установлено, что в среднем 70% пациентов имели низкую приверженность к лечению (≤5 баллов), независимо от их возраста. Среди пациентов младше 44 лет приверженность к лечению была сравнительно низкой, однако статистически значимых различий между группами по возрасту не было (Рисунок 1).

Пациенты были разделены на две группы: первая группа (n=46) получала фиксированную трехкомпонентную комбинацию (периндоприл, индапамид, амлодипин в одной таблетке), а вторая группа (n=40) принимала свободную комбинацию тех же препаратов в отдельных таблетках. Группы не различались по полу и возрасту. До начала лечения в обеих группах была низкая приверженность к лечению и не было значимых различий между группами.

В конце 24-недельного наблюдения было повторно проведено тестирование MAS-8 в обеих группах. В общей сложности более 80% пациентов, получавших трехкомпонентную антигипертензивную терапию в течение 24 недель, достигли целевого уровня артериального давления, и приверженность к лечению значительно улучшилась (Рисунок 1).

Тенденция к лечению зависит от возраста пациентов (MMAS-8)

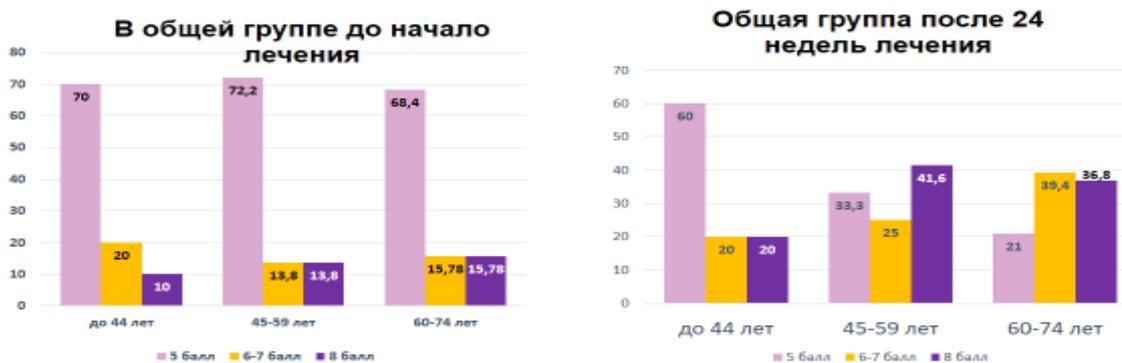


Рисунок 1. Индикаторы приверженности к лечению до антигипертензивной терапии в общей группе (%)

Анализ, проведенный по возрастным группам пациентов, показал, что среди пациентов в возрасте 60-74 лет приверженность к лечению с низким баллом снизилась с 68,4% до 3%, в то время как показатели высокой и средней приверженности увеличились. Среди пациентов в возрасте 45-59 лет уровень низкой приверженности к лечению почти удвоился, что привело к увеличению уровня высокой и средней приверженности. Наибольший процент пациентов с высокой приверженностью был в этой возрастной группе. В группе пациентов до 44 лет уровень низкой приверженности уменьшился всего на 10%, что привело к увеличению высокой приверженности на 10%. Это свидетельствует о том, что с возрастом приверженность к лечению значительно увеличивается, что указывает на достижение целей антигипертензивной терапии у этой группы пациентов. Для группы пациентов до 44 лет индивидуальный подход для усиления контроля за приемом препаратов и увеличения приверженности также оказался необходимым.

При проведении анализа между группами не было обнаружено статистически значимых различий по возрасту до начала лечения в 1-й и 2-й группах. Однако по результатам 24-недельного лечения распределение баллов

по шкале MAS-8 в этих группах изменилось. Сравнив баллы шкалы MAS-8 до и после 24 недель лечения в обеих группах, в группе 1 было установлено, что до лечения 4 пациента (8,69%) набрали 8 баллов, 3 пациента (6,5%) набрали 6-7 баллов, 39 пациентов (84,7%) набрали ≤ 5 баллов. После 24 недель лечения этот показатель изменился: 19 пациентов (41,3%) набрали 8 баллов, 14 пациентов (30,4%) — 6-7 баллов, 13 пациентов (28,2%) — ≤ 5 баллов, что свидетельствует о значительном улучшении приверженности к лечению. В группе 2 до лечения 4 пациента (10%) набрали 8 баллов, 5 пациентов (12,5%) — 6-7 баллов, 31 пациент (77,5%) — ≤ 5 баллов. После 24 недель лечения это распределение несколько изменилось: 7 пациентов (17,5%) набрали 8 баллов, 7 пациентов (17,5%) — 6-7 баллов, 26 пациентов (65%) — ≤ 5 баллов. Изменения в группе, получавшей свободную комбинацию, не были статистически значимыми (Рисунок 2).

Оценка склонности к лечению у пациентов, получающих тройную антигипертензивную комбинацию, на фоне 24-недельного курса лечения (MMAS-8)

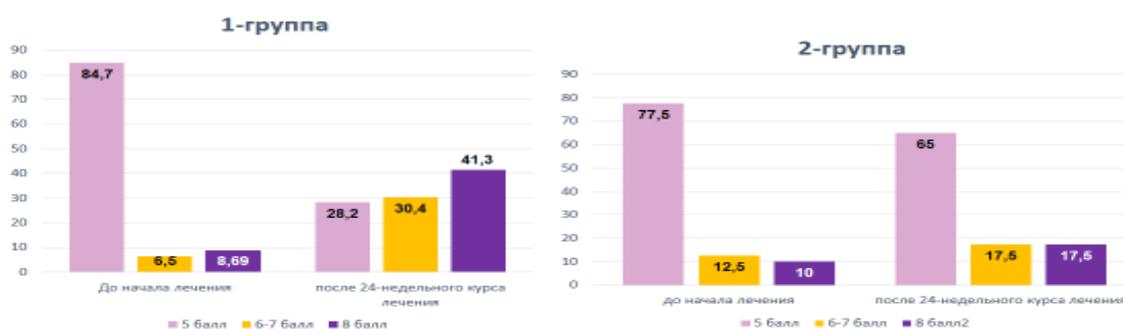


Рисунок 2. Приверженность к лечению у пациентов 1-й группы (фиксация) и 2-й группы (свободная комбинация) до и после 24 недель антигипертензивной терапии

По результатам анализа приверженности к лечению с использованием шкалы MMAS-8 до и после 24 недель антигипертензивной терапии, пациенты 1-й группы, получавшие фиксированную комбинацию, показали статистически значительное преимущество в отношении пациентов, набравших 8 баллов ($\chi^2=5.7$, $p=0.01$). В группе пациентов, набравших 6-7 баллов, различий между группами не наблюдалось ($\chi^2=1.9$, $p=0.1$), однако среди пациентов, набравших ≤ 5 баллов, в группе 2, принимавшей свободную комбинацию, было значительно больше пациентов ($\chi^2=11.6$, $p=0.0006$).

Сравнив эффективность терапии в обеих группах, было отмечено, что при применении фиксированной комбинации из трех антигипертензивных препаратов, 94,3% пациентов в 1-й группе достигли первичной цели артериального давления ($<140/90$ мм рт. ст.), в то время как в группе с свободной комбинацией этот показатель составил 83,3%, что также подтверждает статистически значимые различия ($\chi^2=7.471$, $p=0,006$). Для достижения рекомендованной цели артериального давления ($<130/80$ мм рт.

ст.), 70% пациентов из 1-й группы и 42% из 2-й группы достигли цели, и эта разница также была статистически значимой ($\chi^2=11.61$, $p=0,0001$).

Препараты в составе фиксированной комбинации начинали даваться в минимальных терапевтических дозах: периндоприл 5 мг, индапамид 1.25 мг, амлодипин 5 мг. Дозы препаратов корректировались каждые 4 и 12 недель до достижения цели АД, а наблюдение продолжалось 24 недели. Средние начальные дозы препаратов в 1-й группе составляли: периндоприл 6.9 ± 2.4 мг/сут, индапамид 7.1 ± 2.4 мг/сут, амлодипин 1.74 ± 0.6 мг/сут; в 2-й группе: периндоприл 6.9 ± 2.7 мг/сут, индапамид 1.95 ± 0.6 мг/сут, амлодипин 7.1 ± 2.5 мг/сут. Разницы между дозами не было.

При анализе доз препаратов в группах, в 1-й группе 22 пациента принимали максимальную дозу (10/2.5/10 мг/сут), из которых 13 (59%) продолжили лечение на той же дозе, а 9 (41%) были переведены на минимальную дозу (5/1.25/5 мг/сут) после достижения цели АД. В 2-й группе 19 пациентов начали с максимальной дозы (10/2.5/10 мг/сут), из которых 18 (94.7%) продолжили лечение на этой дозе, а 1 пациент был переведен на минимальную дозу после достижения цели АД.

В 1-й группе 35 пациентов начинали лечение с минимальной дозы (5/1.25/5 мг/сут), из которых 34 (97%) продолжили лечение на той же дозе, а 1 пациенту дозу увеличили до 10/2.5/10 мг/сут из-за отсутствия достижения цели. В 2-й группе 28 пациентов начинали с минимальной дозы, и 24 пациента (85.7%) продолжили лечение на этой дозе, 4 пациента были переведены на максимальную дозу для достижения цели АД.

При анализе промежуточных доз препаратов, в 1-й группе 5 пациентов принимали дозу 5/1.25/10 мг/сут, из которых 1 пациент продолжил лечение на этой дозе, 1 пациент был переведен на максимальную дозу (10/2.5/10 мг/сут) после достижения цели, и 3 пациента были переведены на минимальную дозу (5/1.25/5 мг/сут). В 2-й группе 8 пациентов принимали дозу 5/1.25/10 мг/сут, 6 пациентов продолжили лечение на этой дозе, 2 пациента были переведены на максимальную дозу из-за отсутствия достижения цели.

Анализ и результаты: По результатам 24-недельного лечения, анализ доз препаратов в обеих схемах трехкомпонентной АГТ (антигипертензивной терапии) показал следующее:

Применение максимальной дозы: В 1-й группе (фиксированная комбинация) прием максимальной дозы сократился в 2 раза, что привело к увеличению числа пациентов, принимающих минимальную дозу. В 2-й группе (свободная комбинация) количество пациентов, принимающих как максимальную, так и минимальную дозы, статистически не изменилось. В результате, количество пациентов, принимающих максимальную дозу препаратов, в 1-й группе было в 2 раза меньше, чем в 2-й группе, а число пациентов, принимающих минимальную дозу, было почти в 2 раза больше ($\chi^2=22.58$; $p=0.00001$).

Достижение целевого артериального давления: В 1-й группе (фиксированная терапия) из 64 пациентов 50 человек (78%) достигли целевого

артериального давления при минимальной дозе, что показывает значительное преимущество. В 2-й группе (свободная комбинация) из 62 пациентов 26 человек (42%) достигли целевого артериального давления при минимальной дозе ($\chi^2=22.58$; $p=0.00001$).

Эффективность лечения при максимальной дозе: среди пациентов, начавших лечение с максимальной дозы, в 1-й группе 17,2% пациентов, а во 2-й группе 40,3% пациентов завершили 24-недельное наблюдение, что свидетельствует о значимом преобладании 2-й группы по числу пациентов, продолживших прием максимальной дозы ($\chi^2=9.55$; $p=0.0019$).

Различия в дозах препаратов: В ходе 24-недельного наблюдения было выявлено статистическое различие в дозах препаратов, принимаемых пациентами 1-й и 2-й группы (периндоприл, индапамид и амлодипин). Это является важным фактором для оценки эффективности различных схем лечения. Фиксированная комбинация препаратов 1-я группа показала явное преимущество по достижению целевого артериального давления при минимальной дозе. В группе свободной комбинации 2-я группа больше пациентов продолжали принимать максимальную дозу.

Таблица №5.

24-недельное лечение периндоприлом, индапамидом и амлодипином: дозы, достигнутые в схемах с фиксированной и свободной комбинацией

Показатели	I груп (n=64) Динамика (24 недел)		II груп (n=62) Динамика (24 недел)		Mann-Whitney U Test p
	M±SD	Me [Q1; Q3]	M±SD	Me [Q1; Q3]	
Периндоприл	5,6±2,9	5 [2,5; 10]	7,2±2,7	5 [5; 10]	0,005
Индапамид	1,5±0,7	1,3 [0,6; 2,5]	2,1±0,6	2,5 [1,5; 2,5]	0,000
Амлодипин	5,9±3	5 [2,5; 10]	7,3±2,5	5 [5; 10]	0,004

В нашем научном исследовании для первой группы всех больных использовалась трехкомпонентная фиксированная антигипертензивная терапия Триплексам (Servier, Франция), начальная дозировка которой состояла из периндоприла аргинина 5 мг, обычного индапамида 1,25 мг и амлодипина бесилата 5 мг. Стоимость одной таблетки Триплексама 5/1,25/5 мг в аптеках нескольких городов и областей в среднем составила 176750 сум на месяц, 1060500 сум на 6 месяцев; стоимость Триплексама 10/2,5/10 мг составила в среднем 232000 сум на месяц, 1392000 сум на 6 месяцев (по данным на ноябрь 2024 года).

Во второй группе пациенты принимали те же препараты (период 5 мг/10 мг, индапамид 1,25 мг/2,5 мг и амлодипин бесилат 5 мг/10 мг) в свободной комбинации. Стоимость периндоприла аргинина 5 мг в аптеках нескольких городов и областей в среднем составила 94000 сум за 1 месяц, а 10 мг — 117000 сум; стоимость обычного индапамида 1,25 мг на месяц составила 44750 сум, 2,5 мг — 35400 сум; стоимость амлодипина бесилата на месяц 5 мг —

32550 сум, 10 мг — 59500 сум (по данным на ноябрь 2024 года). Стоимость свободной комбинации 5/1,25/5 мг на 6 месяцев составила 1027800 сум, а 10/2,5/10 мг — 1271400 сум. Таким образом, стоимость свободной комбинации из трех препаратов была дешевле фиксированной комбинации на 6 месяцев, учитывая международное непатентованное название, производителя и дозу препаратов.

Как было упомянуто, в лечебных группах дозы препаратов титровались до достижения целевых показателей АД, то есть САД (<140 мм рт. ст.), ДАД (<90 мм рт. ст.) или среднее значение АД снижалось на 10% в течение титрования, которое продолжалось 4 недели и 12 недель (первый и третий месяц лечения).

Как было отмечено выше, клиническая эффективность комбинации препаратов в первую очередь выражается в достижении целевых показателей АД, и именно при этом условии проявляется защитная эффективность лекарственной комбинации для органов-мишеней. При этом затраты на лечение должны быть эквивалентны эффективности, то есть экономическая эффективность играет важную роль при расчете общей эффективности лечения.

Если рассматривать доказательства нашей гипотезы на конкретных цифрах, то в первой группе 24 пациента начали лечение с максимальной дозы (10/2,5/10 мг/сут). После 24 недель лечения 13 пациентов оставались на максимальной дозе, то есть дозы препаратов были снижены, а стоимость лечения стала ниже. В то же время во второй группе 26 пациентов начали лечение с максимальной дозы, а по завершении 24 недель лечения количество пациентов, продолжающих принимать максимальную дозу, составило 30 человек. То есть дозы препаратов были увеличены для достижения целевых показателей АД.

В первой группе, начавшей лечение с малой дозы 5/1,25/5 мг/сут, изначально было 40 пациентов, а после 24 недель лечения их число увеличилось до 51. В то же время во второй группе, начавшей лечение с той же дозы, было 36 пациентов, а по окончании 24 недель лечения их число составило 32 пациента.

Затраты на лечение одного пациента с применением трех препаратов в виде фиксированной и свободной комбинации были рассчитаны по следующей формуле: $R_{фт} = \text{ЦЕНА}_{лс} * \text{Длс} / \text{Прод.лс}$, где

$R_{фт}$ — расходы на фармакотерапию в суммах на год (сум/год);

$\text{ЦЕНА}_{лс}$ — цена лекарственного средства;

Длс — дозировка лекарственного средства;

Прод.лс — продолжительность терапии.

В связи с тем, что в лечебном плане использовалась фиксированная комбинация трех антигипертензивных препаратов, дозы каждого препарата были определены не отдельно, а для трех АГП на основе дозы периндоприла: максимальная дозировка — 10 мг, минимальная дозировка — 5 мг. Продолжительность терапии составила 6 месяцев. В результате для одного

пациента стоимость 6-месячного курса фиксированной минимальной дозы составила 5.302.500 сум, а для свободной комбинации минимальной дозы — 5.139.000 сум, что делает фиксированную комбинацию на 163.500 сум дороже. Для максимальной дозы фиксированная комбинация стоила 13.920.000 сум, а для свободной комбинации максимальной дозы — 12.714.000 сум, что делает фиксированную комбинацию на 1.206.000 сум дороже.

Расходы на фармакотерапию в зависимости от лечебных планов рассчитывались по формуле: $\text{Сфт.общ.} = (\text{Сфт.мин} * n) + (\text{Сфт.макс} * n)$, где
Сфт.общ. — общие расходы на фармакотерапию в каждой группе;
Сфт.мин — расходы на минимальные дозы;
Сфт.макс — расходы на максимальные дозы;
n — количество пациентов.

Для фиксированной комбинации с 64 пациентами $\text{Сфт.ум.} = 494.475.000$ сум.

Для свободной комбинации с 62 пациентами $\text{Сфт.ум.} = 591.318.000$ сум.

Разница в расходах на лечение составила 96.843.000 сум, то есть с учетом клинической эффективности фиксированная комбинация обеспечила экономию на 96.843.000 сум по сравнению с свободной комбинацией за 6 месяцев лечения.

Для определения соотношения «расходы/эффективность» (cost-effectiveness ratio, CER) расходы на фармакотерапию в двух группах были соотнесены с антигипертензивной эффективностью, то есть с количеством пациентов, достигших целевого уровня АГ <130/80 мм. рт. ст., по следующей формуле:

$$\text{CER} = (\text{Сфк} - \text{Сск}) / (\text{Ефк} - \text{Еск}),$$

Где

Сфк — общие расходы на фиксированную комбинацию;

Сск — общие расходы на свободную комбинацию;

Ефк — антигипертензивная эффективность фиксированной комбинации;

Еск — антигипертензивная эффективность свободной комбинации.

В результате на основании соотношения «расходы/эффективность» расходы на 6-месячное лечение 64 пациентов фиксированной комбинацией были на 5.097.000 сум дешевле, чем на лечение с использованием свободной комбинации.

Из выше указанных результатов можно сделать вывод, что в течение 24 недель лечения фиксированная комбинация периндоприла, индапамида и амлодипина улучшила приверженность пациентов с неконтролируемым АГ к лечению, а фиксированная комбинация оказалась надежно более эффективной, чем свободная комбинация. Кроме того, в группе фиксированных комбинаций для достижения целевого уровня АГ понадобились существенно меньшие дозы препаратов, и была выявлена достоверная разница в дозах препаратов в двух изученных режимах лечения. Несмотря на то, что стоимость фиксированной комбинации периндоприла/индапамида/амлодипина была выше, чем стоимость свободных

препаратов, соотношение «расходы-эффективность» показало, что в плане долгосрочных затрат на лечение фиксированная комбинация значительно более экономична для бюджета здравоохранения по сравнению со свободной комбинацией.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с неконтролируемой гипертонией были выявлены корреляционные связи между увеличением пульсовой волны, нарушением систолического АД, нарушением суточного профиля АД, ремоделированием левой желудочки, а также метаболическими показателями (уровень утренней глюкозы и ХС ЛПНП), что было интерпретировано как предикторы развития атеросклероза.

2. У пациентов с неконтролируемой гипертонией после 24-недельного применения фиксированной комбинации периндоприл/индапамид/амлодипин наблюдалось статистически достоверное преимущество по достижению первичных целевых показателей АД (<140/90 мм рт. ст.) ($\chi^2=7.471$, $P=0.006$) и рекомендованных целевых показателей АД (<130/80 мм рт. ст.) ($\chi^2=11.61$, $P=0.0001$) по сравнению с свободной комбинацией указанных препаратов.

3. 24-недельное применение антигипертензивной комбинации периндоприл/индапамид/амлодипин показало высокую антигипертензивную эффективность в контроле суточного профиля АД в обеих группах. При этом снижение показателей систолического и диастолического АД, среднего АД, среднего ночного систолического и диастолического АД, дневного и ночного систолического и диастолического АД, а также индекса нагрузки было статистически достоверным в группе фиксированной комбинации по сравнению с группой свободной комбинации.

4. 24-недельная терапия фиксированной комбинацией периндоприл/индапамид/амлодипин показала статистически достоверную защиту от ремоделирования левого желудочка, повреждения почек и процесса атеросклероза. Сравнительный анализ двух терапевтических схем показал достоверное улучшение показателей ДДЛЖ, достоверное снижение индексированного показателя объёма ЛП, снижение индекса аугментации, достижение нормальных значений СПВ (скорости пульсовой волны) и достоверное увеличение показателей СКФ только в группе фиксированной комбинации.

5. 24-недельная терапия фиксированной комбинацией периндоприла/индапамида/амлодипина показала улучшение приверженности к лечению по шкале MMAS-8: снижение низкой приверженности (≤ 5 баллов) было статистически достоверным, а средняя и высокая приверженность (6-7 и 8 баллов) увеличилась в 5 раз. Это показало, что фиксированная комбинация статистически достоверно превосходит свободную комбинацию по улучшению приверженности к лечению.

6. В 24-недельной терапии фиксированной комбинацией периндоприл/индапамид/амлодипин была отмечена высокая клиническая эффективность, а также статистически достоверное улучшение защиты

органов-мишеней и приверженности лечению. В этой группе также была достигнута статистически достоверно низкая дозировка препаратов по сравнению с группой свободной комбинации, что указывает на более высокую фармакоэкономическую эффективность фиксированной комбинации по сравнению с свободной комбинацией

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

SHUKUROVA DILAFRUZ YUSUFOVNA

**RISK FACTORS FOR THE EARLY DEVELOPMENT OF
ARTHEROSCLEROSIS IN UNCONTROLLED ARTERIAL
HYPERTENSION AND THE CLINICAL EFFECTIVENESS OF FIXED
ANTIHYPERTENSIVE DRUGS**

14.00.06 - Cardiology

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

TASHKENT 2025

The topic of the thesis of Doctor of Philosophy (PhD) is registered by the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under B2022.1.PhD/Tib2418.

The dissertation was performed at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Cardiology

The abstract of the dissertation was posted in three languages (Uzbek, Russian, English (resume)) on the website of the Scientific Council (www.cardiocenter.uz) and on the website of “ZiyoNet” Information and Educational Portal (www.ziynet.uz).

Scientific consultant: **Khamidullaeva Gulnoza Abdusattarovna**
Doctor of medical science, professor

Official opponents: **Nurillaeva Nargiza Muxtarxanovna**
Doctor of medical science, professor

Raimjanov Abdulaziz Abduxafizovich
Doctor of medical science, professor

Leading organization: Andijan State Medical Institute

The defense of the dissertation will take place on «__» _____ 2023 y., at __ hours at the meeting of the Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.64.01 at the Republican Specialized Scientific Practical Medical Center of Cardiology (Address: 100052, Tashkent, Mirzo Ulugbek district, Osiyo st., 4. Tel / Fax 99871) 237-31-57, e-mail: info@cardiocenter.uz).

The dissertation (PhD) can be reviewed at the Information Resource Center of the Republican Specialized Scientific Practical Medical Center of Cardiology (registered No. ____). Address: 100052, Tashkent, st. Osiyo, 4. (Address: 100052, Tashkent, Mirzo Ulugbek district, Osiyo st., 4. Tel / Fax 99871) 237-31-57, e-mail: info@cardiocenter.uz).

The abstract of the dissertation sent out on «__» _____ 2023 year
Registry record No. ____ dated «__» _____ 2023 year.

R.D.Kurbanov
Chairman of the Scientific Council on Award of the Scientific Degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan

G.U.Mullabaeva
Scientific Secretary of the Scientific Council on Award of Scientific degrees, doctor of medical sciences, professor

A.B.Shek
Chairman of the Scientific Seminar of the Scientific Council on Award of the Scientific Degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

INTRODUCTION (abstract of the PhD dissertation)

The aim of the study: A comparative assessment of the risk of atherosclerosis development, clinical effectiveness, and organ-protective action of fixed and free combinations of three-component antihypertensive therapy in patients with uncontrolled arterial hypertension at high cardiovascular risk.

The object of the study: 126 patients with uncontrolled hypertension of stages I-III (according to the ESC/ESH classification, 2018), of both genders, aged 30 to 70 years, who sought medical attention at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Cardiology.

The scientific novelty of the research is as follows:

for the first time, risk factors that have a significant association with the development of arteriosclerosis in patients with uncontrolled hypertension have been identified, and their clinical significance in the process of early arterial aging has been demonstrated.

for the first time, a comparative evaluation of the clinical, antihypertensive, protective organ-target efficiency, and economic effectiveness of fixed and free combinations of three-component antihypertensive drugs (ACE inhibitors, diuretics, and calcium antagonists) has been conducted. It has been shown that fixed combinations significantly improve patient adherence to treatment.

a significant advantage of the fixed combination of three-component antihypertensive drugs (ACE inhibitor/diuretic/calcium antagonist) in achieving target blood pressure levels, nighttime blood pressure control, and reducing target organ load has been identified compared to free combinations.

for the first time, it has been demonstrated that the fixed combination of three-component antihypertensive drugs is preferable in controlling target organ damage, central blood pressure control, and in the management of renal failure and arteriosclerosis processes.

Implementation of Research Results In accordance with the protocol of the meeting of the Coordinating Expert Council of the Scientific and Technical Council of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan dated March 10, 2025, No. 13, and the conclusion No. 13/12 on the implementation of research results into practice, based on the following: *First Scientific Novelty:* Risk factors for the early development of atherosclerosis in patients with uncontrolled hypertension (HT) have been identified, as well as the positive effects of fixed antihypertensive drugs. This includes diagnostic strategy proposals approved by the Expert Council of the Republic of the Specialized Cardiology Scientific-Practical Medical Center, with information dated February 17, 2022, No. 8H-p/149-coH. These proposals have been implemented in practice since June 28, 2022, at the multidisciplinary medical center of Kashkadarya region, with order No. 268, and since July 28, 2022, at the medical united service of Ellikkala district of the Republic of Karakalpakstan, with order No. 69/2. *Second Scientific Novelty:* Risk factors for the early development of atherosclerosis in patients with uncontrolled HT, accompanied by clinical conditions such as left ventricular hypertrophy, ischemic heart disease, diabetes mellitus, and chronic heart failure, have been identified. The diagnostic strategy proposals were

included in the methodological recommendations for mathematical forecasting of early arterial aging and the development of atherosclerosis in patients with uncontrolled arterial hypertension, approved by the Expert Council of the Republican Specialized Cardiology Scientific-Practical Medical Center on February 17, 2022, No. 8H-p/149-coH. These proposals were implemented in practice on June 28, 2022, at the multidisciplinary medical center of Kashkadarya region (order No. 268) and on July 28, 2022, at the medical united service of Ellikkala district of the Republic of Karakalpakstan (order No. 69/2). Social effectiveness: Helps in the diagnosis, choice of treatment strategy, early detection of atherosclerosis, and prevention of disability in patients with uncontrolled HT. Economic effectiveness: A differentiated approach to early diagnosis and treatment of atherosclerosis contributes to more rational use of healthcare resources and reduces overall economic costs. *Third Scientific Novelty*: For the first time, the effects of fixed and free combinations of antihypertensive drugs on the daily blood pressure (BP) profile, office and outpatient readings, and their variability have been assessed. These were also included in the methodological recommendations for mathematical forecasting of early arterial aging and the development of atherosclerosis in patients with uncontrolled arterial hypertension. Social effectiveness: Contributes to early diagnosis, selection of effective treatment strategies, early detection of atherosclerosis, and prevention of disability. Economic effectiveness: Helps reduce unnecessary costs for additional examinations due to the positive effect on the daily BP profile, office, and outpatient measurements, as well as on the variability of these indicators. It also improves the arterial load index and helps prevent target organ damage. *Fourth Scientific Novelty*: It has been established that the use of a three-component fixed combination of antihypertensive drugs significantly increases treatment adherence in patients with uncontrolled HT. Social effectiveness: Contributes to the diagnosis, selection of treatment strategies, early detection of atherosclerosis, and prevention of disability. Economic effectiveness: Increased treatment adherence helps patients achieve target BP levels and prevents target organ damage, as well as the development of cardiovascular complications. The use of the three-component fixed combination led to improved results in 80% of patients, which is twice as high as the results with free combination therapy (40%), thus reducing long-term economic treatment costs. Social effectiveness: This method contributes to early diagnosis of atherosclerosis, the selection of the correct treatment strategy in patients with uncontrolled HT, early detection of atherosclerosis, and helps prevent disability in patients. Economic effectiveness: A differentiated approach to early diagnosis and treatment of atherosclerosis promotes more rational use of healthcare resources, which in turn reduces overall economic costs.

Structure and the scope of the dissertation. This dissertation work includes an introduction, literature review, description of materials and methods, as well as five chapters of original research and is 120 pages long. The work also contains a conclusion, findings, practical recommendation, as well as a list of abbreviations and

a list of used literature. The dissertation contains 13 figures and 14 tables. The list of references indicates 135 sources.

CONCLUSIONS

1. In patients with uncontrolled hypertension, correlations were identified between the increased pulse wave, disruption of systolic blood pressure, disturbance in the daily blood pressure profile, left ventricular remodeling, as well as metabolic parameters (morning glucose levels and LDL-C), which were interpreted as predictors of atherosclerosis development.

2. In patients with uncontrolled hypertension, after 24 weeks of treatment with the fixed combination of perindopril/indapamide/amlodipine in a three-component antihypertensive therapy, there was a statistically significant advantage in achieving primary target blood pressure levels (<140/90 mm Hg) ($\chi^2 = 7.471$, $P = 0.006$) and recommended target blood pressure levels (<130/80 mm Hg) ($\chi^2 = 11.61$, $P = 0.0001$) compared to the free combination of medications.

3. The 24-week use of the fixed combination of perindopril/indapamide/amlodipine showed high antihypertensive efficacy in patients with uncontrolled hypertension in both groups. The reduction in systolic and diastolic blood pressure, mean blood pressure, average night systolic and diastolic blood pressure, daytime and nighttime systolic and diastolic blood pressure, as well as the load index, was statistically significant in the fixed combination group compared to the free combination group.

4. The 24-week therapy with the fixed combination of perindopril/indapamide/amlodipine showed statistically significant protection against left ventricular remodeling, kidney damage, and atherosclerosis progression. A comparative analysis of the two treatment regimens demonstrated significant improvement in cardiac index (CI), significant reduction in the burden index, reduction in the augmentation index, achievement of normal pulse wave time (PTT) values, and a significant increase in creatinine clearance (GFR) only in the fixed combination group.

5. The 24-week therapy with the fixed combination of three components of antihypertensive therapy showed an improvement in treatment adherence according to the MMAS-8 scale: a statistically significant reduction in low adherence (≤ 5 points) and a fivefold increase in moderate and high adherence (6-7 and 8 points). This demonstrated that the fixed combination statistically significantly outperformed the free combination in improving treatment adherence.

6. The 24-week therapy with the fixed combination of perindopril/indapamide/amlodipine demonstrated high clinical efficacy, as well as statistically significant improvement in organ protection and treatment adherence. In this group, statistically significantly lower doses of medications were also achieved compared to the free combination group, indicating higher pharmacoeconomic efficiency of the fixed combination compared to the free combination.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; part I)

1. D. Yu. Shukurova, G. A. Khamidullaeva, G. Zh. Abdullaeva, Kh. F. Yusupova, A. D. Yuldasheva, Sh. Fayzullaeva, Zh. B. Safarov, Sh. M. Masharipov, Clinical Effectiveness of the Fixed-Dose vs Free-Dose Triple Combinations in Patients with Uncontrolled Arterial Hypertension International Journal of Biomedicine. 2024. № 1. P.253-259. (15.00.00; №1)

2. Shukurova D.Yu., Khamidullaeva G.A. Identification of Clinical and Functional Predictors of Early Arterial Aging in Patients with Uncontrolled High-Risk Hypertension and the Effectiveness of Antihypertensive Therapy American Journal of Medicine and Medical Sciences 2025. 15(4): 1257-1262 (14.00.00; №2)

3. Шукурова Д.Ю., Хамидуллаева Г.А., Абдуллаева Г.Ж., Юсупова Х.Ф., Файзуллаева Ш.С., Сафаров Ж.Б. Назоратланмаган артериал гипертонияда артериосклероз ривожланиши билан боғлиқ хавф омиллар. «O‘zbekiston Harbiy Tibbiyoti» 2024/1 251-260 бетлар. (№01-07/1410/33; 29.08.2023й)

4. Шукурова Д.Ю., Хамидуллаева Г.А. Назоратланмаган артериал гипертонияли беморларда уч компонентли антигипертензив даволаш режасига мойилликни ўрганиш. «Tibbiyotda yangi kun» 5 (67) 2024 896-903 бетлар. (14.00.00; №22)

II бўлим (II часть; part II)

5. Шукурова Д.Ю., Хамидуллаева Г.А. Назоратланмаган артериал гипертонияда уч компонентли антигипертензив терапияни фиксацияланган ва эркин комбинацияда қабул қилган беморларда даволашга мойилликни баҳолаш. O‘zbekiston kardiologiyasi май 2024. Тошкент. 36-37 бетлар

6. Shukurova D., KHA Ataniyazov, Khamidullaeva GA, KHF Yusupova, GJ. Abdullaeva, SHM Masharipov, ZT Mashkurova STUDY THE FEATURES OF THE COURSE OF UNCONTROLLED ARTERIAL HYPERTENTION IN ARAL SEA REGION. ESC 2021, European Heart Journal, p.2320.

7. Dilafruz Yusupovna, Gulnoza Abdussatarovna, Mokhinur Sadullaevna, Aziza Yuldasheva. Influence of risk factors in the development of arterial stiffness in patients with uncontrolled arterial hypertension. January 2023 Journal of Hypertension 41(Suppl 1): e 477. DOI: 10.1097/01.hjh.0000917780.06001.1a

8. Шукурова Д.Ю., Садуллаева М.А., Алиходжаева Ф.А., Файзуллаева Ш.С., Ибрагимова И.А., Сафаров Ж.Б., Хамидуллаева Г.А. Достижение целевого уровня артериального давления на 6-ти месячной терапии свободной и фиксированной комбинацией трёх антигипертензивных препаратов. Евразийского конгресса кардиологов. 2023. Москва. стр 25.

9. Шукурова Д.Ю., Машарипов Ш.М., Атанязов Х.Х., Хамидуллаева Г.А., Абдуллаева Г.Ж., Курбанова Д.Р. Антигипертензивная и метаболическая эффективность фиксированной комбинации бета-блокатора и

диуретика у больных эссенциальной гипертензией. Тезис на VIII Евразийского конгресса кардиологов 27-28 мая 2020г.

10. 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 2019г.

11. Abdullaeva G.J., Shukurova D.Yu., Yusupova N.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., Journal of Hypertension. 41(Suppl 1):e392, January 2023.

12. Абдуллаева Г.Ж., Шукурова Д.Ю., Бекметова С.И., Хамидуллаева Г.А., Садуллаева М.А., Ибрагимова И.А., Сафаров Ж.Б., Кардиопротективная эффективность фиксированной трёхкомпонентной антигипертензивной терапии у пациентов артериальной гипертензией. 29-й Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». 4-7 апреля 2022. Москва.

13. Абдуллаева Г.Ж., Шукурова Д.Ю., Бекметова С.И., Юсупова Х.Ф., Хамидуллаева Г.А., Садуллаева М.А., Ибрагимова И.А., Сафаров Ж.Б. Кардиопротективная эффективность фиксированной трехкомпонентной антигипертензивной терапии у пациентов артериальной гипертензией. Российский национальный конгресс «Человек и лекарство» 4- 7 апреля 2022 г., Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(2S): 9.

14. Sadulloeva MA, Khamidullaeva GA, Abdullaeva GJ, Shukurova DY, Masharipov Sh.M. The search for markers associated with the development of arterial stiffness in patients with uncontrolled arterial hypertension. ISH 2022. Journal of Hypertension.

15. Yusupova Khafiza, Abdullaeva Guzal, Shukurova Dilafruz, Khamidullaeva Gulnoz, Sadullaeva Mohinur, Mashkurova Zarina, Masharipov Shukhrat., Effect of fixed triple antihypertensive combination therapy on arterial stiffness in patients with arterial hypertension. Journal of Hypertension 2023/01/01. DO - 10.1097/01.hjh.0000916836. 55984.e1.

16. Шукурова Д.Ю., Нагай А.В., Абдуллаева Г.Ж., Хамидуллаева Г.А. Назоратланмаган артериал гипертензияли беморларда артериялар эрта қариши ва артериосклероз ривожланишини математик башоратлаш. Услубий тавсиянома Ташкент. 2022. 25 бет.