ТОШКЕНТ ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.06/2025.27.12.Tib.01.04 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ

АНДИЖОН ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

ЛАТИПОВА НИЛУФАР КЕНЖАЕВНА

ФОКАЛ ЭПИЛЕПСИЯДА ЭПИЛЕПСИЯГА ҚАРШИ ТЕРАПИЯ САМАРАДОРЛИГИ ВА ХАВФСИЗЛИГИНИ БАҲОЛАШ

14.00.13 – Неврология

ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD) ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

ТОШКЕНТ – 2026

УЎК: 616.853-08-053.8 : 616.831.313

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Латипова Нилуфар Кенжаевна
Фокал эпилепсияда эпилепсияга қарши терапия самарадорлиги ва хавфсизлигини баҳолаш..... 3

Латипова Нилуфар Кенжаевна
Оценка эффективности и безопасности противоэпилептической терапии при фокальной эпилепсии..... 25

Latipova Nilufar Kenjayevna
Evaluation of the efficacy and safety of antiepileptic therapy in focal epilepsy
…… 47

Эълон қилинган ишлар рўйхати
Список опубликованных работ
List of published works...……..... 53

ТОШКЕНТ ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.06/2025.27.12.Tib.01.04 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ

АНДИЖОН ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

ЛАТИПОВА НИЛУФАР КЕНЖАЕВНА

ФОКАЛ ЭПИЛЕПСИЯДА ЭПИЛЕПСИЯГА ҚАРШИ ТЕРАПИЯ САМАРАДОРЛИГИ ВА ХАВФСИЗЛИГИНИ БАҲОЛАШ

14.00.13 – Неврология

ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD) ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

ТОШКЕНТ – 2026

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2022.4.PhD/Tib3164 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Андижон давлат тиббиёт институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-саҳифасида (www.tashmeduni.uz) ва «ZiyoNet» ахборот-таълим порталида (www.ziyonet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:	**Усманова Дурдона Джурабаевна** тиббиёт фанлари доктори, доцент
Расмий оппонентлар:	**Рашидова Нилуфар Сафоевна** тиббиёт фанлари доктори, доцент
	Аликулова Нигора Абдукадировна тиббиёт фанлари доктори, профессор
Етакчи ташкилот:	**Абу Али ибн Сино номидаги Бухоро давлат тиббиёт институти**

Диссертация ҳимояси Тошкент давлат тиббиёт университети ҳузуридаги DSc.06/2025.27.12.Tib.01.04 рақамли Илмий кенгашнинг 2026 йил «_____»_____ соат_____даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100109, Тошкент ш., Олмазор тумани, Фаробий кўчаси 2- уй. Тошкент давлат тиббиёт университетининг 10-ўқув биноси, 1-қават. Тел./факс: (+99871) 150-78-28, e-mail: info@tma.uz).

Диссертация билан Тошкент давлат тиббиёт университетининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (_____ рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: 100109, Тошкент шахри, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси 2- уй. Тошкент давлат тиббиёт университетининг 2-ўқув биноси «Б» корпуси, 1-қават, 7-хона. Тел./факс: (+99871) 214-82-90, e-mail: info@tma.uz).

Диссертация автореферати 2026 йил «_____» _____да тарқатилди.
(2026 йил «_____» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

Р.Ж. Матмуродов
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор

Р.Б. Азизова
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори, доцент

Д.К. Хайдарова
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш қошидаги илмий семинар раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Бутун дунёда эпилепсия энг кўп учрайдиган ва ижтимоий аҳамиятга эга неврологик касалликлардан бири бўлиб, тахминан 50 миллион аҳолида қайд этилади. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти маълумотларига кўра, "...касалликнинг йиллик касалланиш кўрсаткичи ҳар 100 000 аҳолига 49 дан 69 ҳолатгача етади, умумий тарқалиши эса аҳолининг тахминан 0,5–1 фоизини ташкил этади"[1]. Замонавий эпилептологиянинг сезиларли ютуқларига қарамасдан, беморларнинг тахминан 30 фоизида касаллик фармакорезистент кечади, бу эса ногиронлик, когнитив бузилишлар ва ҳаёт сифатининг пасайиши хавфининг ортиши билан кечади. Эпилепсиянинг барча шакллари ичида фокал (ўчоқли) эпилепсия энг кенг тарқалган бўлиб, касалликнинг умумий тузилмасида барча ҳолатларнинг қарийб 60 фоизини эгаллайди ҳамда аксарият ҳолларда узоқ муддатли, кўпинча умрбод антиэпилептик терапияни талаб қилади. Эпилепсия диагностикаси ва уни даволаш имкониятларига қарамай замонавий тиббиётда фокал эпилепсияни эрта ташхислаш ва антиконвулсантларни танлаш билан боғлиқ муаммолар мавжуд.

Жаҳонда эпилепсия долзарб муаммоларидан бири бўлиб қолмоқда, бунга касалликнинг кенг тарқалганлиги, сурункали кечиши, беморларнинг меҳнат қобилияти ва ҳаёт сифатига кўрсатадиган салбий таъсири ҳамда тобора ортиб бораётган ижтимоий-иқтисодий юки сабаб бўлмоқда. Сўнгги йилларда замонавий, янги авлод эпилепсияга қарши препаратларнинг амалиётга жорий этилиши фокал эпилепсияни даволаш имкониятларини сезиларли даражада кенгайтирди. Жаҳон амалиётида противоэпилептик терапиянинг самарадорлигини, дориларнинг ножўя таъсирларини, монотерапия ва политерапия қиёсий афзалликларини ҳамда даволашга мойилликни баҳолашга қаратилган кенг кўламли клиник тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бироқ ушбу ютуқларга қарамасдан, фокал эпилепсияда противоэпилептик терапиянинг самарадорлиги ва хавфсизлигини комплекс баҳолаш, дори танлашни беморнинг клиник хусусиятларига мослаштириш ҳамда даволашнинг узоқ муддатли натижаларини прогнозлаш бўйича ягона ёндашув ҳозирча тўлиқ шаклланмаган. Бу эса фокал эпилепсияли беморларда противоэпилептик терапиянинг самарадорлиги ва хавфсизлигини баҳолашга қаратилган мазкур тадқиқотнинг долзарблиги ва амалий аҳамиятини белгилайди.

Мамлакатимизда соғлиқни сақлаш тизимини ислоҳ қилиш ва аҳоли саломатлигини муҳофаза қилиш соҳасида амалга оширилаётган кенг кўламли чора-тадбирлар доирасида неврологик касалликлар ва уларнинг асоратларини камайтириш, шунингдек, мазкур хасталиклар билан оғриган беморларга малакали тиббий ёрдам кўрсатиш масалаларига алоҳида эътибор қаратилмоқда. Бу борада «...аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, тиббий стандартлаштириш тизимини шакллантириш, ташхис қўйиш ва даволашнинг

[1] https://www.thelancet.com/journals/lanpub/article/PIIS2468-2667(24)00302-5/fulltext

юқори технологик усулларини жорий қилиш, патронаж хизмати ва диспансеризациянинг самарали моделларини яратиш орқали соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва касалликларни профилактика қилиш» га қаратилган муҳим вазифалар белгиланган”[2]. Ушбу вазифаларни амалга ошириш мақсадида фокал эпилепсия клиник хусусиятларини ўрганиш, антиэпилептик давонинг самарадорлигини баҳолаш амалий тиббиётнинг долзарб муаммолардан бири бўлиб, бу илмий ва амалий жиҳатдан катта аҳамиятга эга.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ–60-сон “2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида”, 2021 йил 5 майдаги ПФ-6221-сон “Тиббиёт ходимлари потенциалини ошириш учун зарурий шароитларни яратиш ва соғлиқни сақлаш тизимида амалга оширилаётган ислоҳотларни босқичли давом эттириш тўғрисида”ги фармонлари, 2020 йил 12 ноябрдаги ПҚ-4891-сон “Тиббий профилактика ишлари самарадорлигини янада ошириш орқали жамоат саломатлигини таъминлашга оид қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида”,2021 йил 28 июлидаги ПҚ-5199-сон “Соғлиқни сақлаш соҳасидаги ихтисослаштирилган тиббий ёрдам тизимларини келгусида такомиллаштириш бўйича чора-тадбирлар тўғрисида”, 2021 йил 25 майдаги ПҚ-5124-сон “Соғлиқни сақлаш соҳасини комплекс ривожлантириш бўйича қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида”ги қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республикамизда илм-фан ва технологияларни ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мувофиқлиги. Ушбу тадқиқот Ўзбекистон Республикасида илм-фан ва технологияларни ривожлантиришнинг VI устувор йўналиши «Тиббиёт ва фармакология» га мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Ўтказилган адабиётлар таҳлили шуни кўрсатадики, эпилепсияни даволаш муаммоси бутун дунёда кенг ўрганилмоқда. Тўғри даволаш тактикаси ва самарали дори воситасини танлаш асосий кўрсаткичлардан ҳисобланиб бун борада кўплаб илмий ишлар қилинган. Ҳозирги вақтда диагностика, нейровизуализация, лаборатория ва генетик тадқиқот усулларининг ривожланиши ва кенг қўлланилиши билан эпилепсия муаммоси асосан турли таснифлар контекстида ўрганилмоқда. Шундай қилиб, клиника ва нейровизуализация маълумотлари асосида алгоритмлар, клиник тавсиялар, даволаш тактикасига кўрсатмалар ишлаб чиқилган (Shibata T., 2023). Аммо, эрта ташхис қўйиш имкониятларига қарамай, бугунги кунда амалиётда кўп антиконвулсанларга нисбатан фармакорезистентлик ривожланиши ва ножўя таъсир намоён бўлиши

[2] Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги "2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида"ги ПФ-60-сон Фармони.

ҳолатлари мавжуд ва бу муаммо қўшимча ўрганишни талаб қилади (Pong.W., 2023).

МДҲ олимлари томонидан фокал эпилепсия патогенези, ҳар хил турлари, босқичлари, клиник вариантлари адабиётларда кенг тавсифланган (Пылова Т. 2021, Бажанова Е.Д., 2022). Турларга қараб эпилепсиянинг клиник кечиши турлича давом этиши ва босқичли характерга эга эканлиги исботланган (Бастос Ф., 2020). Кейинги йилларда ушбу соҳада фокал эпилепсия диагностикаси ва даволаш муаммолари бўйича бир қатор тадқиқотлар олиб борилди. Хусусан, бир қатор тадқиқотлар дориларга турғун турларини жарроҳлик йўли билан даволашга бағишланган (Крилов В.В., 2019, Улитин У.Ю., 2024), салбий реакцияларни башорат қилишга (Балестрини С., 2021), бош мия ўчоқларини аниқлашга (Страин Г.М., 2026) қаратилган ишлар олиб борилмоқда.

Республикамизда эпилепсия муаммосини ўрганиш бўйича Раҳимбаева Г.С., Маджидова Ё.Н., Ғафуров Б.Г., Муратов Ф.Х., Рашидова Н.С., Туйчибаева Н.М. (2024) ва бошқа олимлар томонидан қатор илмий ишлар бажарилган. Мазкур тадқиқотлар асосан эпилепсиянинг клиник кечиши, нейрофизиологик хусусиятлари, диагностикаси ва антиэпилептик терапия самарадорлигини баҳолашга бағишланган. Бироқ фокал эпилепсияда антиэпилептик терапиянинг самарадорлиги ва хавфсизлигини комплекс баҳолаш, дори танлашни беморнинг клиник хусусиятларига мослаштириш, монотерапия ва политерапиянинг қиёсий афзалликлари, даволашга риоя қилиш даражаси ҳамда фармакорезистентликнинг клиник аҳамияти етарлича ўрганилмаган. Шу муносабат билан республика шароитида фокал эпилепсияли беморларда антиэпилептик терапиянинг самарадорлиги ва хавфсизлигини комплекс баҳолашга қаратилган тадқиқотларни амалга ошириш долзарб аҳамият касб этади.

Диссертация мавзусининг олий таълим муассасасидаги илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги. Диссертация Андижон давлат тиббиёт институтининг №02-4974 «Аҳоли саломатлиги профилактикаси, соғлом турмуш тарзи, хавф омилларини эрта аниқлаш, ва Ўзбекистон Республикаси аҳолисига тиббий-профилактик, даволаш ва замонавий инновацион диагностика ёрдами» мавзуси бўйича илмий тадқиқот режаси (2022-2025) доирасида амалга оширилган.

Тадқиқотнинг мақсади фокал эпилепсияли беморларда зонисамид ва карбамазепиннинг самарадорлиги ва хавфсизлигини қиёсий жиҳатдан баҳолашдан иборат.

Тадқиқот вазифалари:

фокал эпилепсияли беморларнинг даволаш бошланишидан олдинги клиник-анамнестик, гендер ва антропометрик хусусиятларини аниқлаш;

ILAE 2017 таснифи, рутин ЭЭГ, видео-ЭЭГ-мониторинг ва бош мия МРТ маълумотларидан фойдаланган ҳолда беморларга комплекс клиник-инструментал тавсиф бериш;

зонисамид ва карбамазепин қўлланилганда клиник самарадорлик, ўтказувчанлик ва ножўя дори реакциялари тузилмасини қиёсий баҳолаш;

терапия фонида ACE-R бўйича когнитив функциялар, HADS бўйича психоэмоционал ҳолат ва QOLIE-31 бўйича ҳаёт сифати динамикасини баҳолаш;

АЛТ, АСТ, билирубин, умумий қон таҳлили, липид спектри ва периферик қон зардобидаги глутамат миқдорининг динамикасини баҳолаш ҳамда олинган натижалар асосида эпилепсияга қарши терапияни дифференциал танлаш алгоритмини ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида антиэпилептик терапия олган фокал эпилепсия билан оғриган <45 ёшдан кичик 102 бемор ва 20 соғлом шахслардан иборат назорат гуруҳи олинди.

Тадқиқотнинг предмети сифатида клиник-неврологик, нейровизуологик, нейрофизиологик, биокимёвий ва сатистик усуллардан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда клиник-неврологик текширув, нейровизуологик (бош мия МРТ ва МСКТ текшируви), нейрофизиологик (ЭЭГ) текшируви хулосалари, қоннинг биокимёвий таҳлили, қондаги глутамат миқдори, QOLIE-31, ACE-R ва HADS шкалалари ва статистик ишлов берувчи аналитик усуллардан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

фокал эпилепсия билан оғриган беморларда эпилептик хуружлар частотасининг камида икки баробар камайишига эришилган ҳолатларда ҳам ножўя дори реакциялари сабабли терапияни ўзгартириш зарурати юзага келиши асосланган;

фокал эпилепсия билан оғриган беморларда антиэпилептик терапия таъсирида қон зардобида глутамат миқдорининг ўзгариши, периферик глутаматергик жавобнинг фармакологик таъсир хусусиятларига боғлиқлиги аниқланган;

фокал эпилепсияда дастлабки тана вазни индексининг юқорилиги антиэпилептик терапиядан интеграл клиник фойда олиш эҳтимолининг пасайиши билан боғлиқлиги хамда ушбу антропометрик омилнинг даволаш натижасини баҳолашдаги аҳамияти асосланган;

фокал эпилепсия билан оғриган беморларда дастлабки тана вазни индекси ва антиэпилептик терапия турига асосланган ҳолда хуружлар частотасининг камида 50 фоизга камайиши ҳамда клиник аҳамиятли ножўя реакцияларсиз даволашни давом эттириш эҳтимолини ҳисоблаш имконини берувчи математик модель ишлаб чиқилган (AUC=0,688).

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

фокал эпилепсия билан оғриган беморларда антиконвулсантларни қабул қилишда метаболик, когнитив ва диспептик ножўя реакцияларни эрта аниқлаш ҳамда олдини олиш мақсадида клиник ва лаборатор кўрсаткичлар (биокимёвий таҳлил, липид спектри, қон зардобидаги глутамат миқдори) интеграциясига асосланган профилактика алгоритми ишлаб чиқилган;

фокал эпилепсия билан оғриган беморларда антиэпилептик терапиянинг самарадорлиги ва хавфсизлигини ошириш мақсадида препаратни индивидуал хусусиятлар, ножўя реакциялар частотаси ва қон лаборатор кўрсаткичларига

қараб танлаш ҳамда зарур ҳолларда карбамазепиндан зонисамидга ўтказишни белгиловчи дифференциал диагностик-даволаш ёндашув таклиф этилган;

фокал эпилепсияли беморларнинг ҳаёт сифати, когнитив статуси ҳамда ҳавотир ва депрессия даражасини объектив баҳолаш учун QOLIE-31, ACE-R ва HADS шкалаларини комплекс қўллашга асосланган мониторинг тизими ишлаб чиқилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги замонавий клиник, инструментал, биокимёвий тадқиқот усулларидан фойдаланилгани, шунингдек, кўриб чиқилган беморлар сонининг етарли даражада бўлгани, беморларда ташхислаш ва даволаш усулларини такомиллаштиришга қаратилган ёндашувнинг самарали қўллангани, статистик таҳлил усулларидан унумли фойдаланилгани, олинган натижаларнинг хорижий ва маҳаллий тадқиқотчилар томонидан эришилган натижалар билан чуқур таққослаб таҳлил қилингани, чиқарилган хулосаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқлангани билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти шунда намоён бўладики, фокал эпилепсияда антиэпилептик терапиянинг самарадорлиги ва хавфсизлигини акс эттирувчи маълумотлар касалликнинг патогенетик ва нейрокимёвий қонуниятларини чуқурроқ англаш имконини бериб, биокимёвий маркерлар, липид спектри ва қон зардобидаги глутамат миқдори кўрсаткичларининг ножўя реакцияларни башорат қилиш ҳамда антиконвулсантлар самарадорлигини баҳолашдаги ўрнини аниқлаш, шунингдек препарат турининг беморларнинг когнитив статуси, психоэмоционал ҳолати ва ҳаёт сифатига таъсири ўртасидаги ўзаро боғлиқликни асослаш орқали оптимал антиэпилептик дори воситасини танлаш зарурлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти шунда намоён бўладики, фокал эпилепсия билан оғриган беморларда антиконвулсантларни қабул қилишда ножўя реакцияларнинг олдини олишга қаратилган ишлаб чиқилган алгоритм ҳамда дифференциал диагностик-даволаш ёндашувни амалиётга жорий этиш ножўя ва метаболик асоратларни эрта аниқлаш, хавф омилларини баҳолаш ва зарур ҳолларда препаратни ўз вақтида алмаштириш имконини бериб, клиник ва лаборатор кўрсаткичлар асосида ташхис ва даволаш тактикасини оптималлаштириш орқали тиббий ёрдам самарадорлигини ошириш, ножўя реакциялар частотасини камайтириш ва беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилашга хизмат қилиши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиниши. Фокал эпилепсия билан оғриган беморларни даволаш натижаларини оптималлаштириш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

биринчи илмий янгилик: фокал эпилепсия билан оғриган беморларда эпилептик хуружлар частотасининг камида икки баравар камайишига эришилган ҳолатларда ҳам ножўя дори реакциялари сабабли терапияни ўзгартириш зарурати юзага келиши асосланганлиги бўйича таклифлар Андижон давлат тиббиёт институтининг 2024 йил 22 октябрдаги 73/u сонли кенгаши қарори билан тасдиқланган “Фокал эпилепсия билан оғриган

беморларда эпилепсияга қарши воситаларни қабул қилишда ножўя реакцияларни олдини олиш усуллари” номли услубий тавсияномаси мазмунига сингдирилган. Мазкур таклифлар Республика шошилинч тез тиббий ёрдам илмий марказлар марказ Наманган филиали неврология бўлими (2024-йил 14 октябрдаги № 258/20-сонли буйруқ) ва Республика шошилинч тез тиббий ёрдам илмий марказлар марказ Фарғона филиали неврология бўлими (2024-йил 13 декабрдаги № 152-сонли буйруқ) амалиётга жорий этилган. *Ижтимоий самарадорлиги:* ножўя таъсирларни башорат қилиш ва антиконвулсантлар самарадорлигини баҳолаш учун лаборатория мезонларининг (биокимёвий кўрсаткичлар, липид спектри, глутамат миқдори) аниқланиши фокал эпилепсия билан оғриган беморларда оптимал препаратни ўз вақтида танлаш, ножўя ва метаболик асоратларни эрта аниқлаш ҳамда когнитив ва диспептик ножўя реакцияларни 76,2% га камайтириш имконини бериб, беморларнинг ногиронлик даражасини камайтириш ва ҳаёт сифатини яхшилашга хизмат қилди. *Иқтисодий самарадорлиги:* ишлаб чиқилган усулнинг амалиётга жорий этилиши фокал эпилепсияли беморларда антиэпилептик дори воситаларини қўллашда ножўя таъсирларни камайтириш, даволаш самарадорлигини ошириш ҳамда самарасиз терапия ва асоратлар билан боғлиқ харажатларни қисқартириш орқали бир беморни даволашга йилига 1872500 сўм иқтисодий самарадорлик берди. *Хулоса:* фокал эпилепсияда антиконвулсантлар самарадорлиги ва хавфсизлигини объектив баҳолашга имкон берувчи лаборатория мезонларининг аниқланиши терапияни индивидуаллаштириш ва ножўя реакцияларнинг олдини олиш учун далиллар базасини шакллантиради ҳамда эпилепсияга қарши терапияни рационал бошқариш учун муҳим восита ҳисобланади.

иккинчи илмий янгилик: фокал эпилепсия билан оғриган беморларда антиэпилептик терапия таъсирида қон зардобида глутамат миқдорининг ўзгариши, периферик глутаматергик жавобнинг фармакологик таъсир хусусиятларига боғлиқлиги аниқланганлиги бўйича таклифлар Андижон давлат тиббиёт институтининг 2024 йил 22 октябрдаги 73/u сонли кенгаши қарори билан тасдиқланган “Фокал эпилепсия билан оғриган беморларда эпилепсияга қарши воситаларни қабул қилишда ножўя реакцияларни олдини олиш усуллари” номли услубий тавсияномаси мазмунига сингдирилган. Мазкур таклифлар Республика шошилинч тез тиббий ёрдам илмий марказлар марказ Наманган филиали неврология бўлими (2024-йил 14 октябрдаги № 258/20-сонли буйруқ) ва Республика шошилинч тез тиббий ёрдам илмий марказлар марказ Фарғона филиали неврология бўлими (2024-йил 13 декабрдаги № 152-сонли буйруқ) амалиётга жорий этилган. *Ижтимоий самарадорлиги:* қабул қилинган антиконвулсант ва метаболик характердаги ножўя реакцияларнинг пайдо бўлиши ўртасида сезиларли тўғридан-тўғри боғлиқлик исботланиши фокал эпилепсия билан оғриган беморларда метаболик асоратлар хавфини олдиндан баҳолаш, препаратни ўз вақтида алмаштириш ва ножўя реакцияларни эрта аниқлаш имконини бериб, беморларнинг ногиронлик даражасини камайтириш ва ҳаёт сифатини яхшилашга хизмат қилди. *Иқтисодий самарадорлиги:* мазкур боғлиқликни ҳисобга олган ҳолда даволашни

оптималлаштириш метаболик асоратларга олиб келувчи терапияни эрта истисно қилиш, самарасиз даволаш ва асоратлар билан боғлиқ режасиз касалхонага ётқизиш ҳамда қўшимча текширув харажатларини камайтириш орқали бир беморни даволашга йилига 1872500 сўм иқтисодий самарадорлик берди. *Хулоса:* қабул қилинган антиконвулсант билан метаболик ножўя реакциялар ўртасидаги тўғридан-тўғри боғлиқликнинг аниқланиши фокал эпилепсияда терапияни индивидуаллаштириш ва ножўя реакцияларнинг олдини олиш учун далиллар базасини шакллантиради ҳамда эпилепсияга қарши терапияни рационал бошқариш учун муҳим восита ҳисобланади.

учинчи илмий янгилик: фокал эпилепсияда дастлабки тана вазни индексининг юқорилиги антиэпилептик терапиядан интеграл клиник фойда олиш эҳтимолининг пасайиши билан боғлиқлиги хамда ушбу антропометрик омилнинг даволаш натижасини баҳолашдаги аҳамияти асосланганлиги бўйича таклифлар Андижон давлат тиббиёт институтининг 2024 йил 22 октябрдаги 73/u сонли кенгаши қарори билан тасдиқланган “Фокал эпилепсия билан оғриган беморларда эпилепсияга қарши воситаларни қабул қилишда ножўя реакцияларни олдини олиш усуллари” номли услубий тавсияномаси мазмунига сингдирилган. Мазкур таклифлар Республика шошилинч тез тиббий ёрдам илмий марказлар марказ Наманган филиали неврология бўлими (2024-йил 14 октябрдаги № 258/20-сонли буйруқ) ва Республика шошилинч тез тиббий ёрдам илмий марказлар марказ Фарғона филиали неврология бўлими (2024-йил 13 декабрдаги № 152-сонли буйруқ) амалиётга жорий этилган. *Ижтимоий самарадорлиги:* фокал эпилепсия учун танлов препарати сифатида зонисамиддан фойдаланишнинг оқланиши ва унинг қондаги глутамат даражасини камайтириши орқали антиэпилептик таъсири самарадорлигининг исботланиши беморларда хуружлар частотасини ишончли камайтириш, ножўя реакцияларни юзага келтирмаслик ҳамда касалликни барқарор ремиссияга олиб чиқиш имконини бериб, беморларнинг ногиронлик даражасини камайтириш ва ҳаёт сифатини яхшилашга хизмат қилди. *Иқтисодий самарадорлиги:* зонисамиднинг юқори самарадорлиги ва кам ножўя реакцияга эга эканлиги самарасиз терапияни такрорлаш, метаболик асоратларни даволаш ҳамда асоратлар билан боғлиқ режасиз касалхонага ётқизиш харажатларини камайтириш орқали бир беморни даволашга йилига 1872500 сўм иқтисодий самарадорлик берди. *Хулоса:* қондаги глутамат даражасини камайтириш орқали юқори антиэпилептик самарадорлик кўрсатган зонисамиднинг фокал эпилепсияда танлов препарати сифатида асосланиши терапияни индивидуаллаштириш ва даволаш натижаларини яхшилаш учун далиллар базасини шакллантиради ҳамда эпилепсияга қарши терапияни рационал бошқариш учун муҳим восита ҳисобланади.

тўртинчи илмий янгилик: фокал эпилепсия билан оғриган беморларда дастлабки тана вазни индекси ва антиэпилептик терапия турига асосланган ҳолда хуружлар частотасининг камида 50 фоизга камайиши ҳамда клиник аҳамиятли ножўя реакцияларсиз даволашни давом эттириш эҳтимолини ҳисоблаш имконини берувчи математик модель ишлаб чиқилганлиги (AUC=0,688) бўйича таклифлар Андижон давлат тиббиёт институтининг

2024 йил 22 октябрдаги 73/u сонли кенгаши қарори билан тасдиқланган “Фокал эпилепсия билан оғриган беморларда эпилепсияга қарши воситаларни қабул қилишда ножўя реакцияларни олдини олиш усуллари” номли услубий тавсияномаси мазмунига сингдирилган. Мазкур таклифлар Республика шошилинч тез тиббий ёрдам илмий марказлар марказ Наманган филиали неврология бўлими (2024-йил 14 октябрдаги № 258/20-сонли буйруқ) ва Республика шошилинч тез тиббий ёрдам илмий марказлар марказ Фарғона филиали неврология бўлими (2024-йил 13 декабрдаги № 152-сонли буйруқ) амалиётга жорий этилган. *Ижтимоий самарадорлиги:* антиконвулсантларни қабул қилишда ножўя реакцияларнинг олдини олиш учун тавсия этилган усулнинг самарадорлиги исботланиши фокал эпилепсия билан оғриган беморларда когнитив ва диспептик салбий таъсирлар частотасини 76,2% га камайтириш имконини бериб, метаболик асоратларни бартараф этиш, беморларнинг ногиронлик даражасини камайтириш ва ҳаёт сифатини яхшилашга хизмат қилди. *Иқтисодий самарадорлиги:* мазкур усулни қўллаш ножўя ва метаболик асоратларни даволаш, самарасиз терапияни такрорлаш ҳамда асоратлар билан боғлиқ режасиз касалхонага ётқизиш харажатларини камайтириш орқали бир беморни даволашга йилига 1872500 сўм иқтисодий самарадорлик берди. *Хулоса:* антиконвулсантларни қабул қилишда ножўя реакцияларнинг олдини олиш усулининг самарадорлиги ва когнитив ҳамда диспептик салбий таъсирларни 76,2% га камайтириши фокал эпилепсияда терапияни индивидуаллаштириш ва ножўя реакцияларнинг олдини олиш учун далиллар базасини шакллантиради ҳамда эпилепсияга қарши терапияни рационал бошқариш учун муҳим восита ҳисобланади.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Тадқиқот натижалари 4 та илмий-амалий конференцияда, жумладан 2 та республика ва 2 та халқаро конференцияда муҳокама қилинган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертацияда келтирилган тадқиқот натижалари бўйича 15 та илмий иш, шу жумладан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссияси томонидан диссертацияларнинг асосий илмий натижаларини нашр этиш тавсия қилинган илмий нашрларда 5 та мақола, жумладан 3 та республика ва 2 та хорижий журналда чоп этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация 119 саҳифа компьютер матнида баён қилинган. Кириш, 4 та боб, хотима, хулосалар, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсад ва вазифалари, объект ва предмети баён этилган, ишнинг республика фан ва техникаси устувор йўналишларига мувофиқлиги кўрсатилган, илмий янгилик ва амалий натижалар келтирилган, олинган натижаларнинг ишончлилиги асосланган, назарий ва амалий

аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий этиш, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши ҳақида маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг биринчи боби «**Фокал эпилепсияни даволаш муаммосининг замонавий ҳолати (адабиётлар шарҳи)**» деб номланиб, унда мавзу бўйича маҳаллий ва хорижий адабиётлар таҳлил қилинган. ЖССТ маълумотларига кўра дунёда қарийб 50 миллион киши эпилепсия билан касалланган ва ҳар йили тахминан 5 миллион янги ҳолат аниқланиши, фаол эпилепсия ҳар 1000 аҳолига 4-10 ҳолатни ташкил этиши, шунингдек МДҲ ва Марказий Осиё давлатларидаги замонавий эпидемиологик кўрсаткичлар ёритилган. Фокал эпилепсиянинг клиник кечиши, мотор ва номотор хуружлар, уларнинг клиник вариантлари, ёш ва жинс хусусиятлари ҳамда ижтимоий-тиббий аҳамияти батафсил баён қилинган. Бош мия жароҳати, цереброваскуляр касалликлар, нейроинфекциялар ва генетик омилларнинг фокал эпилепсия ривожланишидаги ўрни умумлаштирилган, фармакорезистент шакллар ривожланиши хавфига алоҳида эътибор қаратилган. ЭЭГ ва нейровизуализация (МРТ) усулларининг, шунингдек клиник мезонларнинг фокал эпилепсияни эрта ташхислаш ва эпилептик ўчоқни аниқлашдаги аҳамияти ёритилган. ILAE тавсиялари асосида эпилепсияга қарши терапияни танлаш тамойиллари, фармакотерапиянинг асосий даволаш усули сифатидаги ўрни, антиконвульсантларнинг ножўя ва метаболик таъсирлари ҳамда оптимал препарат танлаш муаммолари баён қилинган.

Диссертациянинг иккинчи боби «**Фокал эпилепсияли беморларни тадқиқ этиш материаллари ва усуллари**» деб номланиб, тадқиқот методологиясини тавсифлайди.

Иккинчи бобда фокал эпилепсияли беморларда зонисамид ва карбамазепин монотерапиясининг самарадорлиги ва хавфсизлигини комплекс баҳолашга қаратилган очиқ, қиёсий, проспектив когорт тадқиқотнинг методологик асоси келтирилган. 258 та амбулатор карта таҳлил қилиниб, белгиланган киритиш ва чиқариш мезонлари қўлланилгандан сўнг 20-43 ёшдаги 102 нафар бемор тадқиқотга киритилган; ўртача ёш 31,67±6,50 йилни ташкил этган. Умумий танланмада 45 нафар эркак (44,1%) ва 57 нафар аёл (55,9%) бўлган. Асосий гуруҳни зонисамид қабул қилган 43 нафар, қиёсий гуруҳни карбамазепин тайинланган 59 нафар бемор ташкил этган. Қўшимча равишда жинс ва ёш бўйича беморларга мос 30 нафар амалий соғлом кўнгиллидан назорат гуруҳи шакллантирилган.

Диссертациянинг учинчи боби «**Терапиянинг клиник-инструментал тавсифи ва қиёсий самарадорлиги ҳамда хавфсизлиги**» деб номланиб, беморларда касалликнинг клиник кечиши хусусиятлари батафсил баён қилинган.

Терапия бошланишидан олдин гуруҳлар келтирилган демографик ва клиник кўрсаткичлар бўйича ўзаро таққосланадиган бўлган (1-жадвал). 1-жадвалда келтирилган кўрсаткичлар орасида статистик аҳамиятли фарқ фақат касаллик давомийлиги бўйича аниқланган: мос равишда 5 [3; 12] ва 8 [5; 11]

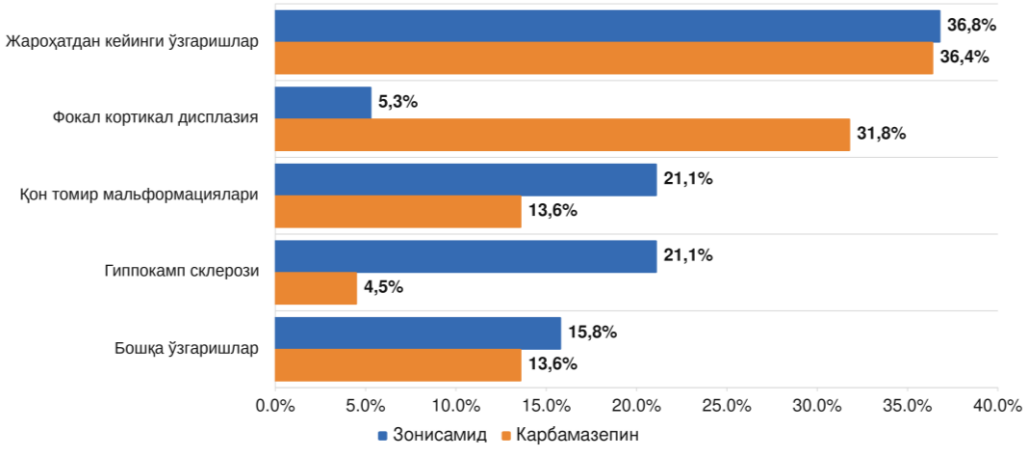
ой (p=0,033; r=0,212), шу сабабли ушбу омил самарадорлик ва хавфсизликнинг тузатилган моделларида ҳисобга олинган.

1-жадвал

Беморларнинг дастлабки хусусиятлари

Кўрсаткич	Зонисамид, n=43	Карбамазепин, n=59	p	Эффект ўлчами
Ёш, йил	30 [24; 37]	35 [29; 37]	0,083	r=0,172
Касаллик давомийлиги, ой	5 [3; 12]	8 [5; 11]	0,033	r=0,212
Дастлабки кузатув даври, кун	45 [30; 60]	45 [30; 60]	0,338	r=0,095
Дастлабки даврдаги хуружлар сони	3 [2; 4]	3 [2; 4]	0,445	r=0,076
28 кунга хуружлар частотаси	1,87 [1,24; 2,49]	1,87 [1,24; 2,80]	0,650	r=0,045
ТМИ, кг/м²	23,50 [19,20; 25,60]	20,30 [18,60; 26,30]	0,307	r=0,101
Аёллар, n (%)	24 (55,8)	33 (55,9)	0,991	V=0,001
Мусбат оилавий анамнез, n (%)	18 (41,9)	27 (45,8)	0,695	V=0,039
ТМИ тоифалари: танқис / меъёр / ортиқча, n (%)	4 (9,3) / 19 (44,2) / 20 (46,5)	11 (18,6) / 31 (52,5) / 17 (28,8)	0,137	V=0,197

Клиник тузилмада пешона ва чакка шакллари устун бўлиб, 90,2% ни ташкил этди. Локализациялар тақсимоти гуруҳлар ўртасида фарқ қилди (p<0,001), этиологик профил эса таққосланадиган бўлди (p=0,483). Интериктал эпилептиформ фаоллик 57,8% беморда аниқланди: зонисамид гуруҳида 48,8% ва карбамазепин гуруҳида 64,4% (p=0,116). МРТ-негатив эпилепсия мос равишда 55,8% ва 62,7% беморда аниқланди (p=0,483), бу гуруҳларни визуализация қилинадиган структуравий субстрат бўйича таққослаш мумкинлигини кўрсатди (1-расм).



1-расм. МРТ-мусбат беморларда аниқланган ўзгаришлар тузилмаси

Иккала препарат ҳам хуружлар частотасининг ишончли камайишини таъминлади (p<0,001). Олти ойлик терапиядан сўнг қолдиқ хуружлар

частотаси ва медиан фоизли редукция зонисамид қўлланилганда мақбулроқ бўлди (2-жадвал).

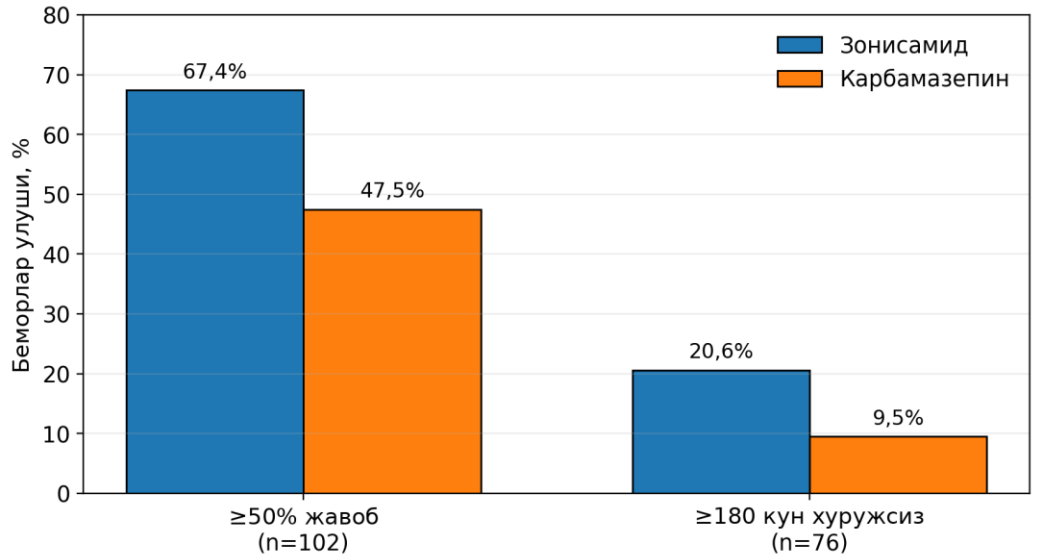
2-жадвал

Терапия самарадорлигининг асосий миқдорий кўрсаткичлари

Кўрсаткич	Зонисамид, n=43	Карбамазепин, n=59	p
Терапиягача хуружлар частотаси, Me [Q1; Q3]	1,87 [1,24; 2,49]	1,87 [1,24; 2,80]	0,650
6 ойдан сўнг хуружлар частотаси, Me [Q1; Q3]	0,62 [0,47; 1,40]	0,93 [0,62; 1,87]	0,025
Хуружлар частотаси редукцияси, %, Me [Q1; Q3]	55,6 [25,0; 79,3]	44,0 [16,7; 53,3]	0,035

Шундай қилиб, иккала препарат ҳам самарали бўлди, аммо зонисамид қолдиқ хуружлар частотасининг пастроқ ва уларнинг редукциясининг юқорироқ бўлиши билан тавсифланди.

Хуружлар частотасининг камида 50% камайиши зонисамид гуруҳида 67,4%, карбамазепин гуруҳида 47,5% беморда кузатилди (p=0,045; RR=1,421; 95% ИО 1,012-1,995). Камида 180 кун давомида хуружлардан озод бўлиш мос равишда 20,6% ва 9,5% ҳолатда қайд этилди, аммо фарқ статистик аҳамиятга эга бўлмади (p=0,204) (2-расм).



2-расм. Терапияга боғлиқ ҳолда ≥50% жавобга эришиш ва камида 180 кун кузатувда хуружлардан озод бўлиш частотаси

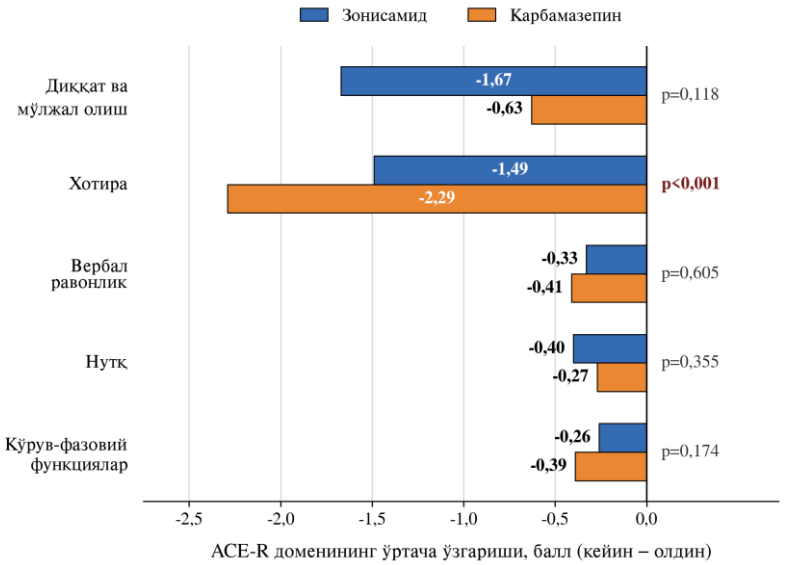
Кўп омилли тузатишдан кейин карбамазепин қолдиқ хуружлар частотасининг юқорироқ ва ≥50% жавоб эҳтимолининг пастроқ бўлиши билан боғлиқ эди. Пешона ва чакка эпилепсияси бўлган кичик гуруҳдаги сезгирлик таҳлили (n=92) эффект йўналишининг барқарорлигини тасдиқлади (69,7% га нисбатан 47,5%; p=0,040).

Ножўя дори реакцияларининг умумий частотаси таққосланадиган бўлди: зонисамидда 58,1% ва карбамазепинда 59,3% (p=1,000; RR=0,980). НДР сони, оғирлиги ва клиник оқибатлари бўйича фарқ аниқланмади; оғир реакциялар қайд этилмади.

Зонисамид НДРнинг умумий юкламасини оширмаган ҳолда хуружлар частотасининг кучлироқ камайишини таъминлади. Препаратни дифференциал танлашда тана вазни, нефролитиаз хавфи, меъда-ичак ва психоэмоционал реакциялар, шунингдек уйқучанлик ва дерматологик асоратларга мойилликни ҳисобга олиш лозим.

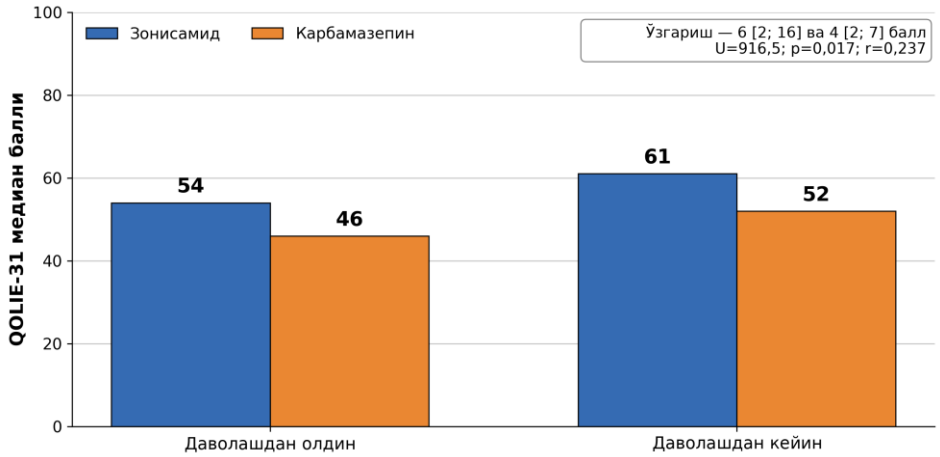
Диссертациянинг тўртинчи боби «**Зонисамид ва карбамазепин терапиясини комплекс баҳолаш: дифференциал танлов мезонлари**» деб номланади. Унда когнитив ва психоэмоционал ўзгаришлар, ҳаёт сифати, лаборатор хавфсизлик, периферик зардоб глутамати динамикаси, интеграл клиник фойда ва терапияни дифференциал танлаш мезонлари умумлаштирилган.

ACE-R умумий динамикаси гуруҳлар ўртасида сезиларли фарқ қилмади: умумий балл Δ ҳар икки гуруҳда -4 ни ташкил этди (p=0,664), препаратнинг тузатилган таъсири тасдиқланмади (p=0,760). Барқарор фарқ фақат хотира домени бўйича аниқланди: пасайиш карбамазепинда кучлироқ бўлди (-2,29 га нисбатан -1,49; p<0,001; r=0,422) (3-расм).



3-расм. Қиёсланган гуруҳларда ACE-R доменларининг ўртача ўзгариши

HADS-A бўйича гуруҳлараро фарқ тасдиқланмади (p=0,143; тузатилган p=0,185). HADS-D динамикаси зонисамидда мақбулроқ бўлди; тузатишдан кейин карбамазепин гуруҳида якуний балл 0,986 баллга юқори бўлди (p=0,003). QOLIE-31 ҳар икки гуруҳда яхшиланди (p<0,001): ўсиш мос равишда 6 [2;16] ва 4 [2;7] баллни ташкил этди (p=0,017), аммо тузатишдан кейин препаратнинг мустақил таъсири тасдиқланмади (p=0,161) (4-расм).



4-расм. Қиёсланган гуруҳларда QOLIE-31 медиан баллининг динамикаси

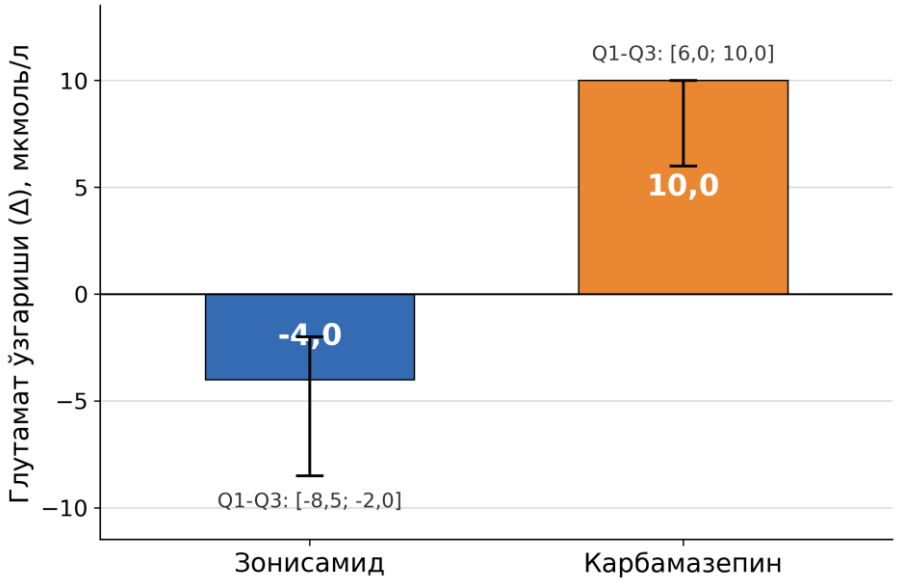
Жигар-метаболик динамика карбамазепинда камроқ мақбул бўлди. «Вақт × препарат» ўзаро таъсири АЛТ, АСТ ва билирубин учун тасдиқланди (p<0,001); тузатишдан кейин карбамазепин якуний АЛТнинг 24,205 Ед/л, АСТнинг 15,829 Ед/л ва билирубиннинг 7,485 мкмоль/л юқорилиги билан боғлиқ бўлди. Умумий холестерин учун B=1,323 (p<0,001), триглицеридлар учун B=1,085 (p<0,001), ЛПНП учун B=0,341 (p=0,002) (3-жадвал).

3-жадвал

Қиёсланган гуруҳларда асосий биокимёвий кўрсаткичлар динамикаси

Кўрсаткич	Зонисамид (n=43), олдин → кейин; Δ	Карбамазепин (n=59), олдин → кейин; Δ	Δ учун p
АЛТ, Ед/л	13 → 15; Δ 1 [-2; 2]	18 → 41; Δ 23 [17,5; 29]	<0,001
АСТ, Ед/л	21 → 21; Δ 1 [-1,5; 1]	21 → 39; Δ 17 [12; 20]	<0,001
Умумий билирубин, мкмоль/л	9 → 12,3; Δ 2,7 [1,4; 4,5]	9 → 20,1; Δ 10,7 [5; 15,5]	<0,001
Умумий холестерин, ммоль/л	5,4 → 4,9; Δ -0,5 [-1,4; 0,5]	5,2 → 6,3; Δ 1,2 [0,5; 1,8]	<0,001
Триглицеридлар, ммоль/л	2,20 → 2,05; Δ -0,32 [-1,30; 0,10]	1,90 → 3,01; Δ 1,10 [0,40; 1,76]	<0,001
ЛПВП, ммоль/л	2,13 → 2,40; Δ 0,40 [-0,25; 1,05]	2,10 → 2,20; Δ 0,10 [-0,62; 1,27]	0,464
ЛПНП, ммоль/л	1,80 → 1,80; Δ 0 [0; 0]	2,00 → 2,10; Δ 0 [0; 0,40]	<0,001

Зардоб глутамати дастлаб гуруҳлар ўртасида таққосланадиган бўлди (p=0,402), аммо зонисамидда 17 дан 13 мкмоль/л гача пасайди (Δ -4 [-8,5;-2]), карбамазепинда эса 22 дан 30 мкмоль/л гача ошди (Δ 10 [6;10]); U=24,0; p<0,001; r=0,865. Тузатишдан кейин карбамазепинда кўрсаткич 13,607 мкмоль/л га юқори бўлди (p<0,001). Ушбу кўрсаткич фақат тадқиқот фармакодинамик маркери сифатида талқин қилинди (5-расм).



5-расм. Периферик зардоб глутаматининг медиан ўзгариши

Интеграл клиник фойда НДР сабабли препаратни бекор қилиш, дозани камайтириш ёки алмаштиришсиз хуружлар частотасининг ≥50% камайиши сифатида белгиланди. У зонисамидда 51,2% ва карбамазепинда 35,6% беморда қайд этилди (тузатилмаган p=0,116). Ёш, жинс, касаллик давомийлиги, дастлабки хуружлар частотаси, ТМИ ва локализация ҳисобга олингандан кейин карбамазепин интеграл фойдага эришиш эҳтимолининг пастроқ бўлиши билан боғлиқ бўлди (OR=0,317; 95% ИО 0,120-0,837; p=0,020)(4-жадвал).

4-жадвал

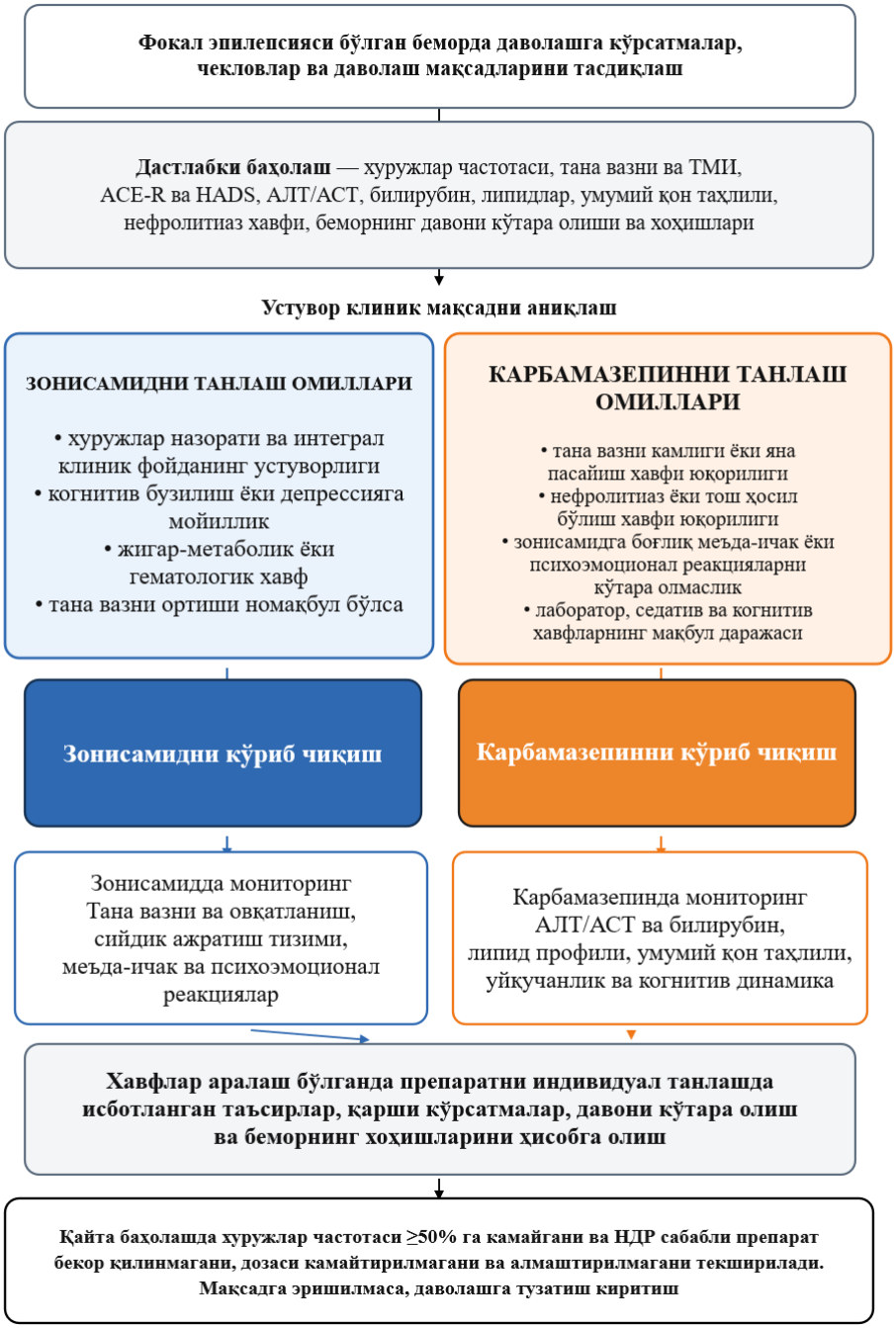
Терапия самарадорлиги ва ўтказувчанлигининг интеграл кўрсаткичлари

Кўрсаткич	Зонисамид (n=43)	Карбамазепин (n=59)	p	RR (95% ИО)
≥50% жавоб	29/43 (67,4%)	28/59 (47,5%)	0,045	1,421 (1,012-1,995)
QOLIE-31 яхшиланиши	36/43 (83,7%)	50/59 (84,7%)	0,888	0,988 (0,833-1,172)
НДР сабабли клиник аҳамиятли аралашувсиз	33/43 (76,7%)	44/59 (74,6%)	0,802	1,029 (0,824-1,285)
Интеграл клиник фойда	22/43 (51,2%)	21/59 (35,6%)	0,116	1,437 (0,916-2,256)

ТМИ, ACE-R бўйича хотира, HADS-D ва зардоб глутамати Бонферрони тузатишидан кейин препарат эффектининг модификаторлари сифатида тасдиқланмади (барча p>0,0125), шу сабабли мустақил танлов мезонлари сифатида қўлланилмади. Алгоритм устувор клиник хавф, кутилаётган НДР профили ва препаратга хос мониторингга асосланган.

Клиник-статистик модуль танланган препарат ва дастлабки ТМИдан фойдаланиб, кутилаётган интеграл фойдани қўшимча миқдорий баҳолаш учун хизмат қилади. Модель статистик аҳамиятли (χ^2=9,884; df=2; p=0,007), ўртача дискриминацияга эга (AUC=0,688; 95% ИО 0,584-0,792), ички калибровкаси мақбул (Hosmer-Lemeshow p=0,764; Brier=0,2207) ва 1000 та bootstrap-қайта

танлашда текширилган. Шундай қилиб, боб натижалари самарадорлик, ўтказувчанлик, когнитив-психоэмоционал ва лаборатор профилни зонисамид ва карбамазепинни дифференциал танлашнинг ягона тизимида бирлаштиради (6-расм).



6-расм. Эпилепсияга қарши терапияни дифференциал танлаш алгоритми

ХУЛОСАЛАР

«Фокал эпилепсияда эпилепсияга қарши терапия самарадорлиги ва хавфсизлигини баҳолаш» мавзусидаги тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси юзасидан ўтказилган тадқиқотлар асосида

қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. Гуруҳларнинг дастлабки клиник-анамнестик, гендер ва антропометрик хусусиятлари ёш, жинс, дастлабки хуружлар частотаси ва ТМИ бўйича фарқлар аниқланмади (p>0,05). Касаллик давомийлиги зонисамидда 5 [3; 12] ой ва карбамазепинда 8 [5; 11] ойни ташкил этди (U=956,5; p=0,033; r=0,212), ушбу дисбаланс самарадорлик ва хавфсизликнинг тузатилган моделларида ҳисобга олинди.

2. Фокал эпилепсия тузилмасида пешона ва чакка шакллари устун бўлиб, 90,2% ҳолатни ташкил этди, локализациялар тақсимоти гуруҳлар ўртасида фарқ қилди (χ^2=15,215; p<0,001; V=0,386), асосан зонисамид гуруҳида тепа-энса шакллари ҳисобига. Интериктал эпилептиформ фаоллик 57,8% беморда, кўпроқ пешона локализациясида аниқланди. 41 нафар МРТ-мусбат бемор орасида посттравматик ўзгаришлар (36,6%), фокал кортикал дисплазия (19,5%), қон томир мальформациялари (17,1%) ва гиппокамп склерози (12,2%) устун бўлди.

3. Иккала препарат ҳам хуружлар частотасининг камайиши билан боғлиқ бўлди, аммо ≥50% редукция зонисамидда кўпроқ кузатилди - 67,4% га нисбатан карбамазепинда 47,5% (p=0,045); клиник омиллар ҳисобга олингандан кейин карбамазепин бундай жавоб эҳтимолининг пастроқ бўлиши билан боғлиқлигини сақлаб қолди (OR=0,385; p=0,046). НДР умумий частотаси ўзаро таққосланадиган бўлди - 58,1% ва 59,3% (p=1,000), аммо ўтказувчанлик профили фарқ қилди: зонисамид учун тана вазни камайиши, меъда-ичак ва психоэмоционал реакциялар, карбамазепин учун тана вазни ортиши хос бўлди, уйқучанлик ва дерматологик реакциялар қўшимча клиник сигналлар сифатида қаралди.

4. ACE-R умумий динамикаси гуруҳлар ўртасида сезиларли фарқ қилмади, аммо хотира пасайиши карбамазепинда зонисамидга нисбатан кучлироқ бўлди - 2,29 га нисбатан 1,49 балл (r=0,422; p<0,001). HADS-D динамикаси зонисамидда мақбулроқ бўлди; тузатишдан кейин карбамазепинда якуний балл 0,986 баллга юқори эди (p=0,003), хавотир бўйича фарқ аниқланмади. QOLIE-31 ҳар икки терапия вариантида яхшиланди, аммо тузатишдан кейин препаратнинг мустақил таъсири тасдиқланмади (p=0,161).

5. Карбамазепин жигар-метаболик ва гематологик динамиканинг камроқ мақбул йўналиши билан тавсифланди; энг катта фарқ тромбоцитлар бўйича қайд этилди: Δ -125×10⁹/л га нисбатан зонисамидда -10×10⁹/л (r=0,851; p<0,001). Зардоб глутамати зонисамидда пасайиб, карбамазепинда ошди (r=0,865; p<0,001) ва тадқиқот фармакодинамик маркери бўлиб қолди. Интеграл баҳолашда карбамазепин мақбул натижа эҳтимолининг пастроқ бўлиши билан боғлиқ эди (тузатилган OR=0,317; 95% ИО 0,120-0,837; p=0,020). Олинган маълумотлар асосида терапияни дифференциал танлаш алгоритми ишлаб чиқилди ва у кутилаётган интеграл клиник фойдани баҳоловчи клиник-статистик модуль билан тўлдирилди (AUC=0,688).

НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.06/2025.27.12.Tib.01.04 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ТАШКЕНТСКОМ ГОСУДАРСТВЕННОМ МЕДИЦИНСКОМ УНИВЕРСИТЕТЕ

АНДИЖАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

ЛАТИПОВА НИЛУФАР КЕНЖАЕВНА

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ФОКАЛЬНОЙ ЭПИЛЕПСИИ

14.00.13 – Неврология

АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ ДОКТОРА ФИЛОСОФИИ (PhD) ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ

ТАШКЕНТ – 2026

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за № B2022.4.PhD/Tib3164.

Диссертация выполнена в Андижанском государственном медицинском институте.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.tashmeduni.uz) и информационно-образовательном портале «ZiyoNet» (www.ziyonet.uz).

Научный руководитель:	**Усманова Дурдона Джурабаевна** доктор медицинских наук, доцент
Официальные оппоненты:	**Рашидова Нилуфар Сафаоевна** доктор медицинских наук, доцент
	Джурабекова Азиза Тахировна доктор медицинских наук, доцент
Ведущая организация:	Бухарский государственный медицинский институт имени Абу Али ибн Сино

Защита диссертации состоится «_____» _____2026 г. в _____часов на заседании Научного совета по присуждению ученых степеней DSc.06/2025.27.12.Tib.01.04 при Ташкентском государственном медицинском университете (адрес: 100109, г. Ташкент, Алмазарский район, ул. Фарабий, 2 дом. Тел./Факс: (+99878) 150–78–28, e-mail: info@tma.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре при Ташкентском государственном медицинском университете (зарегистрирована за №_____). Адрес: 100109, г. Ташкент, Алмазарский район, ул. Фарабий, 2 дом. Тел./Факс: (+99871) 214–82–90.

Автореферат диссертации разослан «_____» _____ 2026 года.

(Протокол рассылки № _____ от «_____» _____ 2026 года).

Р.Ж. Матмуродов
Председатель научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

Р.Б. Азизова
Ученый секретарь научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, доцент

Д.К. Хайдарова
Председатель научного семинара при научном совете по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и необходимость темы. Во всем мире эпилепсия является одним из наиболее распространенных и социально значимых неврологических заболеваний, которое регистрируется примерно у 50 миллионов человек. По данным Всемирной организации здравоохранения, «…годовой показатель заболеваемости достигает от 49 до 69 случаев на 100 000 населения, а общая распространенность составляет примерно 0,5-1% населения»[1]. Несмотря на значительные достижения современной эпилептологии, около 30% пациентов имеют фармакорезистентное течение заболевания, что сопровождается повышенным риском инвалидности, когнитивных нарушений и снижения качества жизни. Среди всех форм эпилепсии очаговая эпилепсия является наиболее распространенной, занимая около 60% всех случаев в общей структуре заболевания, и в большинстве случаев требует длительной, часто пожизненной, антиэпилептической терапии. Несмотря на возможности диагностики и лечения эпилепсии, в современной медицине существуют проблемы, связанные с ранней диагностикой очаговой эпилепсии и выбором противосудорожных средств.

В мире эпилепсия остается одной из актуальных проблем, что обусловлено широкой распространенностью заболевания, хроническим течением, негативным влиянием на трудоспособность и качество жизни пациентов, а также возрастающей социально-экономической нагрузкой. В последние годы внедрение в практику современных противоэпилептических препаратов нового поколения значительно расширило возможности лечения очаговой эпилепсии. В мировой практике проводятся обширные клинические исследования, направленные на оценку эффективности противоэпилептической терапии, побочных эффектов препаратов, сравнительных преимуществ монотерапии и политерапии, а также склонности к лечению. Однако, несмотря на эти достижения, до сих пор не сформирован единый подход к комплексной оценке эффективности и безопасности противоэпилептической терапии при фокальной эпилепсии, адаптации выбора препарата к клиническим особенностям пациента и прогнозированию отдаленных результатов лечения. Это определяет актуальность и практическую значимость данного исследования, направленного на оценку эффективности и безопасности противоэпилептической терапии у больных с фокальной эпилепсией.

В нашей стране в рамках широкомасштабных мер, осуществляемых в сфере реформирования системы здравоохранения и охраны здоровья населения, особое внимание уделяется вопросам снижения неврологических заболеваний и их осложнений, а также оказания квалифицированной медицинской помощи пациентам с этими заболеваниями. В связи с этим определены важные задачи, направленные на «…повышение эффективности,

[1] https://www.thelancet.com/journals/lanpub/article/PIIS2468-2667(24)00302-5/fulltext

качества и доступности медицинской помощи, оказываемой населению, а также поддержку здорового образа жизни и профилактику заболеваний путем формирования системы медицинской стандартизации, внедрения высокотехнологичных методов диагностики и лечения, создания эффективных моделей патронажной службы и диспансеризации»[2]. В целях реализации этих задач изучение клинических особенностей очаговой эпилепсии, оценка эффективности антиэпилептической терапии является одной из актуальных проблем практической медицины, что имеет большое научное и практическое значение.

Указ Президента Республики Узбекистан от 28 января 2022 года № УП-60 «О Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022–2026 годы», Указ от 5 мая 2021 года № УП-6221 «О создании необходимых условий для повышения потенциала медицинских работников и поэтапном продолжении реформ, реализуемых в системе здравоохранения», а также Постановление Президента от 12 ноября 2020 года № ПП–4891 «О дополнительных мерах по обеспечению общественного здоровья за счёт дальнейшего повышения эффективности профилактической работы», Постановление Президента от 28 июля 2021 года № ПП–5199 «О мерах по дальнейшему совершенствованию систем специализированной медицинской помощи в сфере здравоохранения», Постановление Президента от 25 мая 2021 года № ПП–5124 «О дополнительных мерах по комплексному развитию сферы здравоохранения» и другие нормативно-правовые документы, относящиеся к данной деятельности, определяют задачи, выполнению которых в определённой степени способствует настоящее диссертационное исследование.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий Республики Узбекистан ВИ. «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. Проведенный анализ литературы показывает, что проблема лечения эпилепсии широко изучается во всем мире. Правильная тактика лечения и выбор эффективного лекарственного средства являются основными показателями, и в этом направлении проведено множество научных работ. В настоящее время с развитием и широким применением методов диагностики, нейровизуализации, лабораторных и генетических исследований проблема эпилепсии в основном изучается в контексте различных классификаций. Таким образом, на основе клинических и нейровизуализационных данных разработаны алгоритмы, клинические рекомендации, указания к тактике лечения (Shibata T., 2023). Однако, несмотря на возможности ранней диагностики, на сегодняшний день в практике наблюдаются случаи развития фармакорезистентности и проявления побочных эффектов многих противосудорожных средств, и эта проблема требует дополнительного изучения (Pong.W., 2023).

Патогенез, различные виды, стадии, клинические варианты очаговой

[2] Указ Президента Республики Узбекистан от 28 января 2022 года № ПФ–60 «О Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022–2026 годы».

эпилепсии широко описаны в литературе учеными СНГ (Пилова Т. 2021, Бажанова Е.Д., 2022). Доказано, что клиническое течение эпилепсии в зависимости от видов имеет разную продолжительность и этапный характер (Bastos F., 2020). В последние годы в этой области проведен ряд исследований по проблемам диагностики и лечения очаговой эпилепсии. В частности, ряд исследований посвящен хирургическому лечению лекарственно-устойчивых форм (Крылов В.В., 2019, Улитин У.Ю., 2024), прогнозированию неблагоприятных реакций (Балестрини С., 2021), выявлению очагов головного мозга (Страйн Г.М., 2006).

В нашей республике ряд научных работ по изучению проблемы эпилепсии проведены Рахимбаевой Г.С., Маджидовой Ё.Н., Гафуровым Б.Г., Муратовым Ф.Х., Рашидовой Н.С., Туйчибаевой Н.М. (2024) и другими учеными. Данные исследования в основном посвящены клиническому течению, нейрофизиологическим особенностям, диагностике и оценке эффективности антиэпилептической терапии эпилепсии. Однако комплексная оценка эффективности и безопасности антиэпилептической терапии при фокальной эпилепсии, адаптация выбора препарата к клиническим особенностям пациента, сравнительные преимущества монотерапии и политерапии, степень приверженности лечению и клиническая значимость фармакорезистентности недостаточно изучены. В связи с этим актуальным является проведение исследований, направленных на комплексную оценку эффективности и безопасности антиэпилептической терапии у больных с очаговой эпилепсией в условиях республики.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация. Диссертация выполнена в рамках плана научно-исследовательских работ Андижанского государственного медицинского института No02-4974 по теме “Профилактика здоровья населения, здоровый образ жизни, раннее выявление факторов риска, а также медико-профилактическая, лечебная и современная инновационная диагностическая помощь населению Республики Узбекистан” (2022-2025).

Целью исследования является сравнительная оценка эффективности и безопасности зонисамида и карбамазепина у больных с фокальной эпилепсией.

Задачи исследования:

изучить клинико-анамнестических, гендерных и антропометрических особенностей пациентов с очаговой эпилепсией до начала лечения;

провести комплексную клинико-инструментальную характеристику пациентов с применением классификации ILAE 2017, рутинной ЭЭГ, видео-ЭЭГ-мониторинга и МРТ головного мозга;

провести сравнительную оценку клинической эффективности, проводимости и структуры побочных лекарственных реакций при применении зонисамида и карбамазепина;

оценить динамику когнитивных функций по ACE-R, психоэмоционального состояния по HADS и качества жизни по QOLIE-31 на фоне терапии;

оценить динамику уровня АЛТ, АСТ, билирубина, общего анализа крови, липидного спектра и глутамата в сыворотке периферической крови, а также разработка алгоритма дифференцированного выбора противоэпилептической терапии на основе полученных результатов.

Объектом исследования явилась контрольная группа, состоящая из 102 пациентов с очаговой эпилепсией в возрасте до 45 лет и 20 здоровых лиц, получавших антиэпилептическую терапию.

Предметом исследования явились клинико-неврологические, нейровизуализационные, нейрофизиологические, биохимические и статистические методы.

Методы исследования. В исследовании использовались результаты клинико-неврологического обследования, нейровизуализационные (МРТ и МСКТ головного мозга), нейрофизиологические (ЭЭГ) исследования, биохимический анализ крови, уровень глутамата в крови, шкалы QOLIE-31, ACE-R и HADS, а также аналитические методы статистической обработки.

Научная новизна исследования состоит в следующем:

обоснована необходимость изменения терапии из-за побочных лекарственных реакций даже в тех случаях, когда достигается снижение частоты эпилептических приступов как минимум в два раза у пациентов с фокальной эпилепсией;

установлено, что изменение уровня глутамата в сыворотке крови под воздействием антиэпилептической терапии у больных с очаговой эпилепсией зависит от особенностей фармакологического действия периферического глутаматергического ответа;

обоснована связь высокого исходного индекса массы тела при фокальной эпилепсии со снижением вероятности получения интегральной клинической пользы от антиэпилептической терапии, а также значимость данного антропометрического фактора в оценке результата лечения;

разработана математическая модель, позволяющая рассчитать вероятность снижения частоты приступов не менее чем на 50% и продолжения лечения без клинически значимых побочных реакций у пациентов с фокальной эпилепсией на основе исходного индекса массы тела и типа антиэпилептической терапии (AUC=0,688).

Практические результаты исследования состоят в следующем:

разработан алгоритм профилактики, основанный на интеграции клинико-лабораторных показателей (биохимический анализ, липидный спектр, уровень глутамата в сыворотке крови) с целью раннего выявления и профилактики метаболических, когнитивных и диспептических побочных реакций при приеме противосудорожных средств у пациентов с очаговой эпилепсией;

в целях повышения эффективности и безопасности антиэпилептической терапии у больных с очаговой эпилепсией предложен дифференцированный диагностико-лечебный подход, определяющий выбор препарата в

зависимости от индивидуальных особенностей, частоты побочных реакций и лабораторных показателей крови, а также, при необходимости, перевод с карбамазепина на зонисамид;

разработана система мониторинга, основанная на комплексном применении шкал QOLIE-31, ACE-R и HADS для объективной оценки качества жизни, когнитивного статуса, а также уровня тревоги и депрессии у пациентов с фокальной эпилепсией.

Достоверность результатов исследования обосновывается использованием современных клинических, инструментальных, биохимических методов исследования, а также достаточным количеством обследованных больных, эффективным применением подхода, направленного на совершенствование методов диагностики и лечения больных, эффективным использованием методов статистического анализа, глубоким сравнительным анализом полученных результатов с результатами, полученными зарубежными и отечественными исследователями, подтверждением сделанных выводов компетентными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов исследования заключается в том, что данные, отражающие эффективность и безопасность антиэпилептической терапии при очаговой эпилепсии, позволяют глубже понять патогенетические и нейрохимические закономерности заболевания, определить роль биохимических маркеров, липидного спектра и показателей уровня глутамата в сыворотке крови в прогнозировании побочных реакций и оценке эффективности антиконвульсантов, а также необходимость выбора оптимального антиэпилептического препарата путем обоснования взаимосвязи между влиянием типа препарата на когнитивный статус, психоэмоциональное состояние и качество жизни пациентов.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что внедрение в практику разработанного алгоритма и дифференцированного диагностико-терапевтического подхода, направленных на профилактику побочных реакций при приеме антиконвульсантов у пациентов с фокальной эпилепсией, позволяет ранне выявить побочные и метаболические осложнения, оценить факторы риска и при необходимости своевременно заменить препарат, повысить эффективность медицинской помощи за счет оптимизации диагностической и лечебной тактики на основе клинико-лабораторных показателей, снизить частоту побочных реакций и улучшить качество жизни пациентов.

Внедрение результатов исследования. На основании результатов, полученных при оценке эффективности и безопасности противоэпилептической терапии при фокальной эпилепсии:

первая научная новизна: предложения по определению лабораторных критериев (биохимический, липидный спектр, содержание глутамата) для прогнозирования побочных эффектов и оценки эффективности противосудорожных средств включены в содержание методической рекомендации “Методы профилактики побочных реакций при приеме

противоэпилептических средств у пациентов с очаговой эпилепсией”, утвержденной решением совета Андижанского государственного медицинского института №73/у от 22 октября 2024 года. Данные предложения внедрены в практику в отделении неврологии Наманганского филиала Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи (приказ №258/20 от 14 октября 2024 года) и в отделении неврологии Ферганского филиала Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи (приказ №152 от 13 декабря 2024 года). *Социальная эффективность:* определение лабораторных критериев (биохимические показатели, липидный спектр, уровень глутамата) для прогнозирования побочных эффектов и оценки эффективности противосудорожных средств позволило своевременно выбрать оптимальный препарат у пациентов с очаговой эпилепсией, ранне выявить побочные и метаболические осложнения, а также снизить когнитивные и диспепсические побочные реакции на 76,2%, что способствовало снижению инвалидности и улучшению качества жизни пациентов. *Экономическая эффективность:* внедрение разработанного метода в практику позволило снизить побочные эффекты при применении противоэпилептических препаратов у больных с очаговой эпилепсией, повысить эффективность лечения и сократить затраты, связанные с неэффективной терапией и осложнениями, что дало экономическую эффективность в размере 1872500 сумов в год на лечение одного пациента. *Вывод:* определение лабораторных критериев, позволяющих объективно оценить эффективность и безопасность противосудорожных средств при фокальной эпилепсии, формирует доказательную базу для индивидуализации терапии и предотвращения побочных реакций, а также является важным инструментом для рационального управления противоэпилептической терапией.

вторая научная новизна: предложения по доказательству значимой прямой связи между принятым противосудорожным средством и возникновением побочных реакций метаболического характера включены в содержание методической рекомендации «Методы профилактики побочных реакций при приеме противоэпилептических средств у больных с очаговой эпилепсией», утвержденной решением совета Андижанского государственного медицинского института №73/у от 22 октября 2024 года. Данные предложения внедрены в практику в отделении неврологии Наманганского филиала Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи (приказ №258/20 от 14 октября 2024 года) и в отделении неврологии Ферганского филиала Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи (приказ №152 от 13 декабря 2024 года). *Социальная эффективность:* доказательство значимой прямой связи между полученным противосудорожным средством и возникновением побочных реакций метаболического характера позволило заранее оценить риск метаболических осложнений у пациентов с очаговой эпилепсией, своевременно заменить препарат и выявить побочные реакции на ранней стадии, что способствовало снижению инвалидизации и улучшению качества жизни

пациентов. *Экономическая эффективность:* оптимизация лечения с учетом данной зависимости дала экономическую эффективность 1872500 сумов в год на лечение одного пациента за счет раннего исключения терапии, приводящей к метаболическим осложнениям, снижения плановых госпитализаций, связанных с неэффективным лечением и осложнениями, а также дополнительных расходов на обследование. *Вывод:* установление прямой связи между принятым противосудорожным средством и метаболическими побочными реакциями формирует доказательную базу для индивидуализации терапии и предотвращения побочных реакций при очаговой эпилепсии и является важным инструментом для рационального управления противоэпилептической терапией.

третья научная новизна: обосновано использование зонисамида в качестве препарата выбора при очаговой эпилепсии, что позволило снизить уровень глутамата в крови, предложения о том, что это свидетельствует об эффективности антиэпилептического действия препарата, включены в содержание методических рекомендаций №Методы профилактики побочных реакций при приеме противоэпилептических средств у пациентов с очаговой эпилепсией№, утвержденных решением совета №73/у Андижанского государственного медицинского института от 22 октября 2024 года. Данные предложения внедрены в практику в отделении неврологии Наманганского филиала Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи (приказ №258/20 от 14 октября 2024 года) и в отделении неврологии Ферганского филиала Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи (приказ №152 от 13 декабря 2024 года). *Социальная эффективность:* обоснование использования зонисамида в качестве препарата выбора при очаговой эпилепсии и доказательство эффективности его противоэпилептического действия за счет снижения уровня глутамата в крови позволило достоверно снизить частоту приступов у пациентов, избежать возникновения побочных реакций и вывести заболевание в устойчивую ремиссию, что способствовало снижению инвалидизации и улучшению качества жизни пациентов. *Экономическая эффективность:* высокая эффективность и малое количество побочных реакций зонисамида позволили снизить затраты на повторную неэффективную терапию, лечение метаболических осложнений и внеплановую госпитализацию, связанную с осложнениями, что дало экономическую эффективность в размере 1872500 сумов в год на лечение одного пациента. *Вывод:* обоснование зонисамида как препарата выбора при очаговой эпилепсии, показавшего высокую противоэпилептическую эффективность путем снижения уровня глутамата в крови, формирует доказательную базу для индивидуализации терапии и улучшения результатов лечения, а также является важным инструментом для рационального управления противоэпилептической терапией.

четвертая научная новизна: доказана эффективность предложенного метода профилактики побочных реакций при приеме противосудорожных средств, что позволило снизить частоту когнитивных и диспепсических побочных эффектов у пациентов с очаговой эпилепсией на 76,2%; предложения по снижению частоты когнитивных и диспепсических побочных

эффектов у пациентов с очаговой эпилепсией включены в содержание методических рекомендаций «Методы профилактики побочных реакций при приеме противоэпилептических средств у пациентов с очаговой эпилепсией», утвержденных решением Совета №73/у Андижанского государственного медицинского института от 22 октября 2024 года. Данные предложения внедрены в практику в отделении неврологии Наманганского филиала Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи (приказ №258/20 от 14 октября 2024 года) и в отделении неврологии Ферганского филиала Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи (приказ №152 от 13 декабря 2024 года). *Социальная эффективность:* доказательство эффективности предложенного метода профилактики побочных реакций при приеме антиконвульсантов позволило снизить частоту когнитивных и диспепсических побочных эффектов у пациентов с очаговой эпилепсией на 76,2%, что способствовало устранению метаболических осложнений, снижению инвалидности пациентов и улучшению качества жизни. *Экономическая эффективность:* применение данного метода позволило снизить затраты на лечение побочных и метаболических осложнений, повторную неэффективную терапию и внеплановую госпитализацию, связанную с осложнениями, что дало экономическую эффективность в размере 1872500 сумов в год на одного пациента. *Вывод:* эффективность метода профилактики побочных реакций при приеме антиконвульсантов и снижение когнитивных и диспепсических побочных эффектов на 76,2% формируют доказательную базу для индивидуализации терапии и профилактики побочных реакций при очаговой эпилепсии и являются важным инструментом для рационального управления противоэпилептической терапией.

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

Опубликованность результатов исследования. По результатам исследований, приведенных в диссертации опубликовано 15 научных работ, в том числе 5 статей в научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций, в том числе 3 в республиканских и 2 в зарубежных журналах.

Структура и объём диссертации. Диссертация изложена на 119 страницах компьютерного текста. Состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснованы актуальность и необходимость темы диссертации, изложены цель и задачи, объект и предмет исследования,

показано соответствие работы приоритетным направлениям развития науки и техники республики, представлены научная новизна и практические результаты, обоснована достоверность полученных результатов, раскрыта их теоретическая и практическая значимость, приведены сведения о внедрении результатов исследования в практику, опубликованных работах и структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Современное состояние проблемы лечения фокальной эпилепсии (обзор литературы)»** проанализирована отечественная и зарубежная литература по теме. Освещены данные ВОЗ о том, что в мире около 50 миллионов человек страдают эпилепсией, ежегодно выявляется около 5 миллионов новых случаев, а распространённость активной эпилепсии составляет 4–10 случаев на 1000 населения, а также современные эпидемиологические показатели в странах СНГ и Центральной Азии. Подробно описаны клиническое течение фокальной эпилепсии, моторные и немоторные приступы, их клинические варианты, возрастные и половые особенности, а также социально-медицинское значение заболевания. Обобщены данные о роли черепно-мозговых травм, цереброваскулярных заболеваний, нейроинфекций и генетических факторов в развитии фокальной эпилепсии; особое внимание уделено риску развития фармакорезистентных форм. Освещено значение ЭЭГ, нейровизуализации (МРТ) и клинических критериев в ранней диагностике фокальной эпилепсии и выявлении эпилептического очага. На основе рекомендаций ILAE изложены принципы выбора противоэпилептической терапии, роль фармакотерапии как основного метода лечения, нежелательные и метаболические эффекты антиконвульсантов, а также проблемы выбора оптимального препарата.

Вторая глава диссертации **«Материалы и методы исследования пациентов с фокальной эпилепсией»** описывает методологию исследования.

Во второй главе представлена методологическая основа открытого сравнительного проспективного когортного исследования, направленного на комплексную оценку эффективности и безопасности монотерапии зонисамидом и карбамазепином у пациентов с фокальной эпилепсией. Проанализированы 258 амбулаторных карт; после применения установленных критериев включения и исключения в исследование включены 102 пациента в возрасте 20–43 лет; средний возраст составил 31,67±6,50 года. В общей выборке было 45 мужчин (44,1%) и 57 женщин (55,9%). Основную группу составили 43 пациента, получавших зонисамид, группу сравнения — 59 пациентов, которым был назначен карбамазепин. Дополнительно сформирована контрольная группа из 30 практически здоровых добровольцев, сопоставимых с пациентами по полу и возрасту.

В третьей главе диссертации **«Клинико-инструментальная характеристика и сравнительная эффективность и безопасность терапии»** подробно описаны особенности клинического течения заболевания у пациентов.

До начала терапии группы были сопоставимы по представленным демографическим и клиническим показателям (табл. 1). Среди показателей, приведённых в таблице 1, статистически значимое различие выявлено только по длительности заболевания: соответственно 5 [3; 12] и 8 [5; 11] мес. (p=0,033; r=0,212), в связи с чем данный фактор учитывали в скорректированных моделях эффективности и безопасности.

Таблица 1

Исходные характеристики пациентов

Показатель	Зонисамид, n=43	Карбамазепин, n=59	p	Размер эффекта
Возраст, лет	30 [24; 37]	35 [29; 37]	0,083	r=0,172
Длительность заболевания, мес.	5 [3; 12]	8 [5; 11]	0,033	r=0,212
Исходный период наблюдения, дни	45 [30; 60]	45 [30; 60]	0,338	r=0,095
Число приступов за исходный период	3 [2; 4]	3 [2; 4]	0,445	r=0,076
Частота приступов за 28 дней	1,87 [1,24; 2,49]	1,87 [1,24; 2,80]	0,650	r=0,045
ИМТ, кг/м²	23,50 [19,20; 25,60]	20,30 [18,60; 26,30]	0,307	r=0,101
Женщины, n (%)	24 (55,8)	33 (55,9)	0,991	V=0,001
Положительный семейный анамнез, n (%)	18 (41,9)	27 (45,8)	0,695	V=0,039
Категории ИМТ: дефицит / норма / избыток, n (%)	4 (9,3) / 19 (44,2) / 20 (46,5)	11 (18,6) / 31 (52,5) / 17 (28,8)	0,137	V=0,197

В клинической структуре преобладали лобные и височные формы, составившие 90,2%. Распределение локализаций различалось между группами (p<0,001), тогда как этиологический профиль был сопоставим (p=0,483). Интериктальная эпилептиформная активность выявлена у 57,8% пациентов: у 48,8% в группе зонисамида и у 64,4% в группе карбамазепина (p=0,116). МРТ-негативная эпилепсия установлена соответственно у 55,8% и 62,7% пациентов (p=0,483), что свидетельствовало о сопоставимости групп по визуализируемому структурному субстрату (рис. 1).

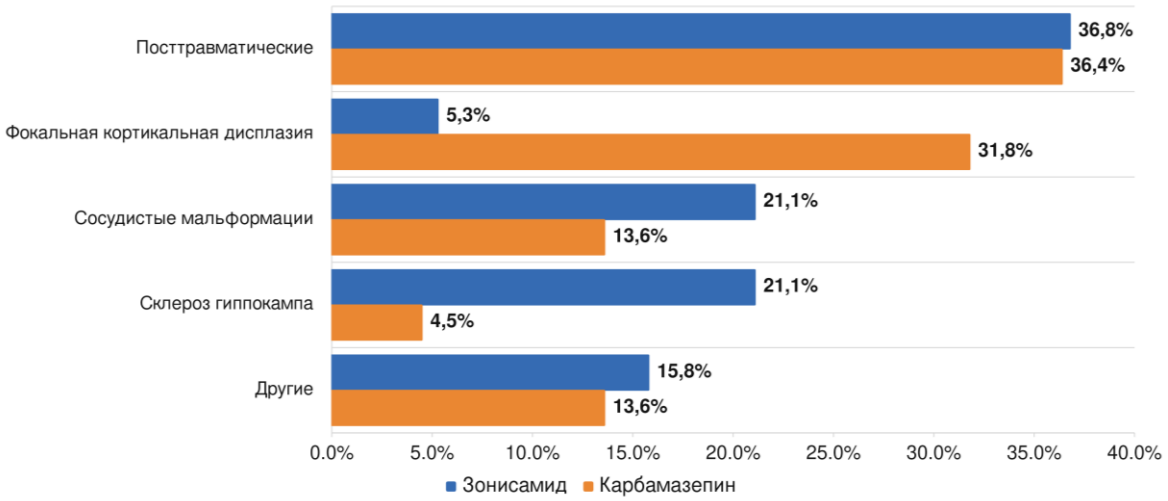


Рисунок 1. Структура выявленных изменений у МРТ-позитивных пациентов

Оба препарата обеспечивали значимое снижение частоты приступов ($p<0,001$). После шести месяцев терапии остаточная частота приступов и медианная процентная редукция были более благоприятными при применении зонисамида (табл. 2).

Таблица 2

Основные количественные показатели эффективности терапии

Показатель	Зонисамид, n=43	Карбамазепин, n=59	p
Частота приступов до терапии, Me [Q1; Q3]	1,87 [1,24; 2,49]	1,87 [1,24; 2,80]	0,650
Частота приступов через 6 мес., Me [Q1; Q3]	0,62 [0,47; 1,40]	0,93 [0,62; 1,87]	0,025
Редукция частоты приступов, %, Me [Q1; Q3]	55,6 [25,0; 79,3]	44,0 [16,7; 53,3]	0,035

Таким образом, оба препарата были эффективны, однако зонисамид характеризовался меньшей остаточной частотой приступов и более выраженной их редукцией.

Снижение частоты приступов не менее чем на 50% отмечалось у 67,4% пациентов группы зонисамида и у 47,5% группы карбамазепина ($p=0,045$; RR=1,421; 95% ДИ 1,012-1,995). Свобода от приступов в течение не менее 180 дней зарегистрирована соответственно в 20,6% и 9,5% случаев, однако различие не было статистически значимым ($p=0,204$) (рис. 2).

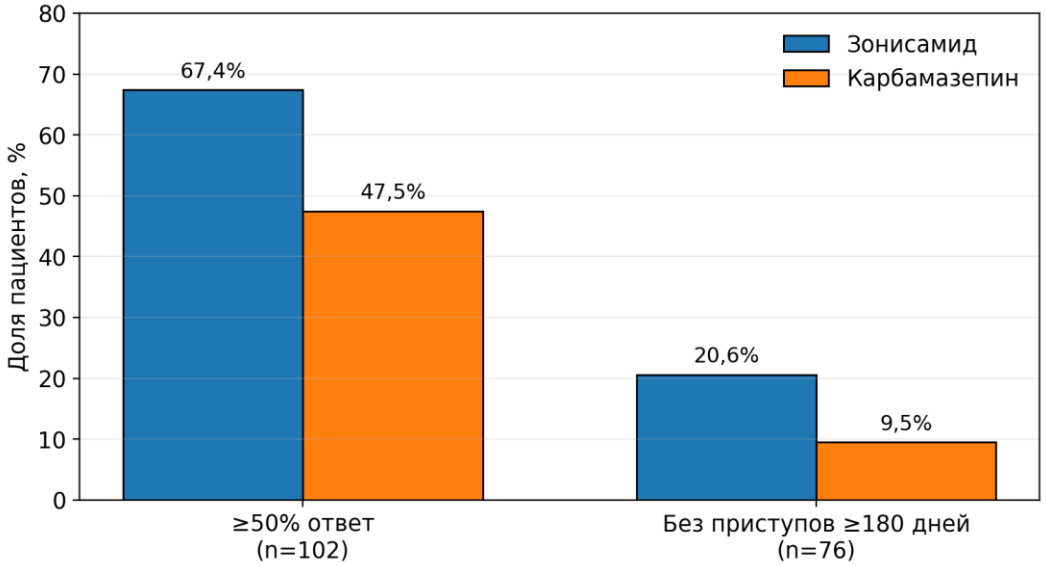


Рисунок 2. Частота достижения ≥50% ответа и свободы от приступов при наблюдении не менее 180 дней в зависимости от проводимой терапии

После многофакторной коррекции карбамазепин был связан с более высокой остаточной частотой приступов и меньшей вероятностью ≥50% ответа. Анализ чувствительности в подгруппе пациентов с лобной и височной эпилепсией (n=92) подтвердил устойчивость направления эффекта (69,7% против 47,5%; p=0,040).

Общая частота нежелательных лекарственных реакций (НЛР) была сопоставимой: 58,1% при применении зонисамида и 59,3% при применении карбамазепина (p=1,000; RR=0,980). Различий по числу, тяжести и клиническим последствиям НЛР не выявлено; тяжёлые реакции не зарегистрированы.

Зонисамид обеспечивал более выраженное снижение частоты приступов без увеличения общей нагрузки НЛР. При дифференцированном выборе препарата следует учитывать массу тела, риск нефролитиаза, желудочно-кишечные и психоэмоциональные реакции, а также склонность к сонливости и дерматологическим осложнениям.

Четвёртая глава диссертации называется **«Комплексная оценка терапии зонисамидом и карбамазепином: критерии дифференцированного выбора»**. В ней обобщены когнитивные и психоэмоциональные изменения, качество жизни, лабораторная безопасность, динамика периферического сывороточного глутамата, интегральная клиническая польза и критерии дифференцированного выбора терапии.

Общая динамика ACE-R между группами существенно не различалась: Δ общего балла составила -4 в обеих группах (p=0,664), скорректированный эффект препарата не подтверждён (p=0,760). Устойчивое различие выявлено только по домену памяти: снижение было более выраженным при карбамазепине (-2,29 против -1,49; p<0,001; r=0,422) (рис. 3).

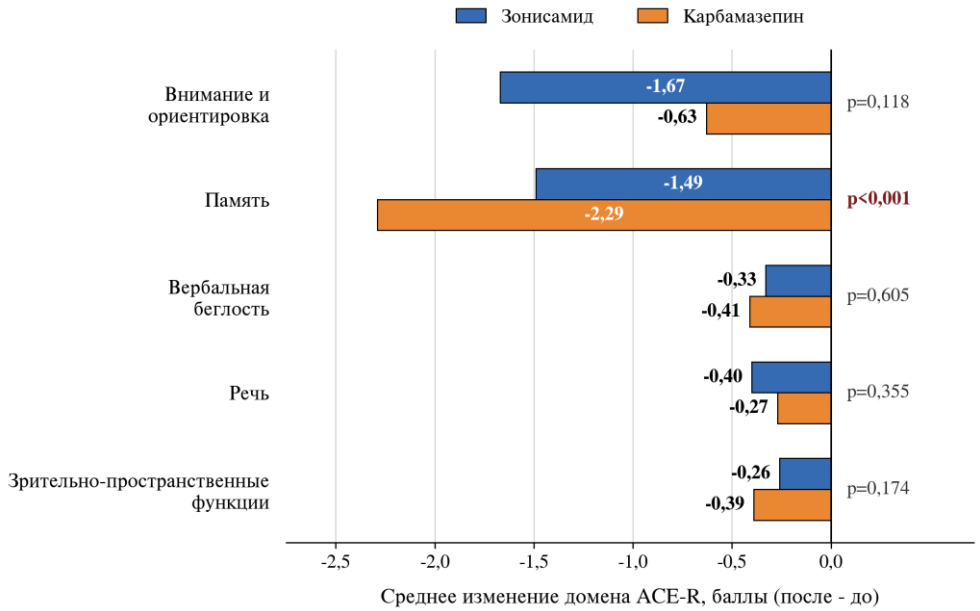


Рисунок 3. Среднее изменение доменов ACE-R в сравниваемых группах

По HADS-A межгрупповое различие не подтверждено (p=0,143; скорректированное p=0,185). Динамика HADS-D была более благоприятной при зонисамиде; после коррекции конечный балл в группе карбамазепина был выше на 0,986 балла (p=0,003). QOLIE-31 улучшался в обеих группах (p<0,001): прирост составил соответственно 6 [2;16] и 4 [2;7] балла (p=0,017), однако после коррекции независимый эффект препарата не подтвердился (p=0,161) (рис. 4).

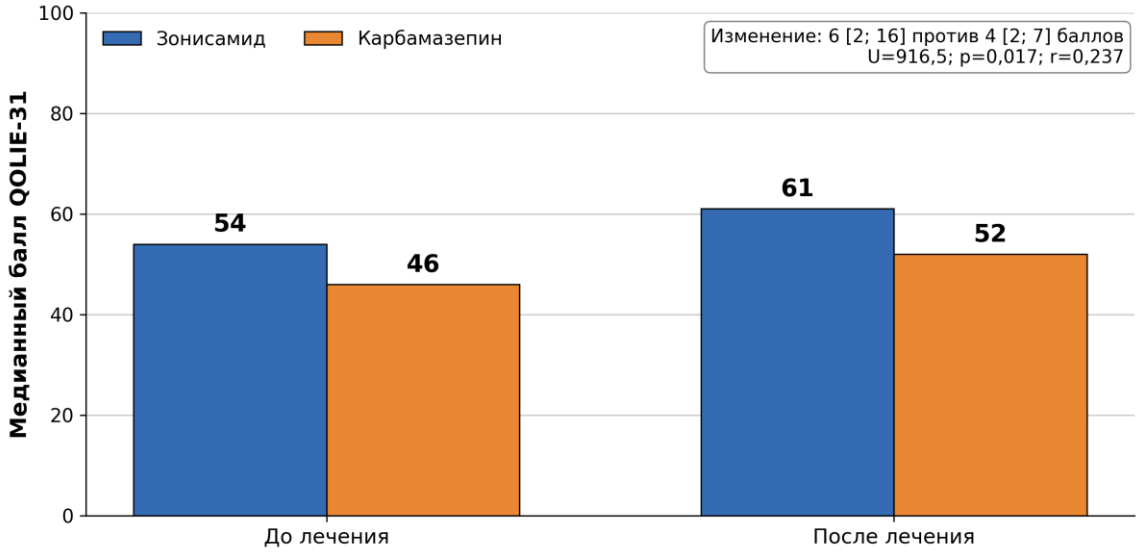


Рисунок 4. Динамика медианного балла QOLIE-31 в сравниваемых группах

Печёночно-метаболическая динамика была менее благоприятной при карбамазепине. Взаимодействие «время × препарат» подтверждено для АЛТ, АСТ и билирубина (p<0,001); после коррекции карбамазепин был связан с более высокими конечными уровнями АЛТ на 24,205 Ед/л, АСТ на 15,829 Ед/л и билирубина на 7,485 мкмоль/л. Для общего холестерина B=1,323 (p<0,001), триглицеридов B=1,085 (p<0,001), ЛПНП B=0,341 (p=0,002) (табл. 3).

Таблица 3

Динамика основных биохимических показателей в сравниваемых группах

Показатель	Зонисамид (n=43), до → после; Δ	Карбамазепин (n=59), до → после; Δ	p для Δ
АЛТ, Ед/л	13 → 15; Δ 1 [−2; 2]	18 → 41; Δ 23 [17,5; 29]	<0,001
АСТ, Ед/л	21 → 21; Δ 1 [−1,5; 1]	21 → 39; Δ 17 [12; 20]	<0,001
Общий билирубин, мкмоль/л	9 → 12,3; Δ 2,7 [1,4; 4,5]	9 → 20,1; Δ 10,7 [5; 15,5]	<0,001
Общий холестерин, ммоль/л	5,4 → 4,9; Δ −0,5 [−1,4; 0,5]	5,2 → 6,3; Δ 1,2 [0,5; 1,8]	<0,001
Триглицериды, ммоль/л	2,20 → 2,05; Δ −0,32 [−1,30; 0,10]	1,90 → 3,01; Δ 1,10 [0,40; 1,76]	<0,001
ЛПВП, ммоль/л	2,13 → 2,40; Δ 0,40 [−0,25; 1,05]	2,10 → 2,20; Δ 0,10 [−0,62; 1,27]	0,464
ЛПНП, ммоль/л	1,80 → 1,80; Δ 0 [0; 0]	2,00 → 2,10; Δ 0 [0; 0,40]	<0,001

Исходный уровень сывороточного глутамата был сопоставим между группами (p=0,402), однако при зонисамиде он снизился с 17 до 13 мкмоль/л (Δ -4 [-8,5;-2]), а при карбамазепине повысился с 22 до 30 мкмоль/л (Δ 10 [6;10]); U=24,0; p<0,001; r=0,865. После коррекции показатель при карбамазепине был выше на 13,607 мкмоль/л (p<0,001). Этот показатель трактовался только как исследовательский фармакодинамический маркер (рис. 5).

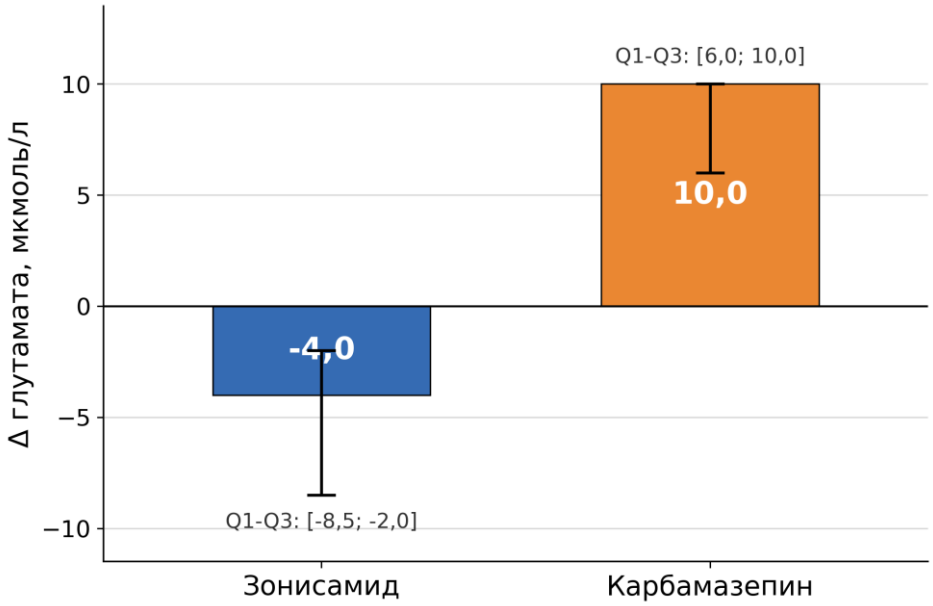


Рисунок 5. Медианное изменение периферического сывороточного глутамата

Интегральная клиническая польза определялась как снижение частоты приступов ≥50% без отмены, снижения дозы или замены препарата вследствие

НЛР. Она зарегистрирована у 51,2% пациентов при зонисамиде и у 35,6% при карбамазепине (нескорректированное p=0,116). После учёта возраста, пола, длительности заболевания, исходной частоты приступов, ИМТ и локализации карбамазепин был связан с меньшей вероятностью достижения интегральной пользы (OR=0,317; 95% ДИ 0,120-0,837; p=0,020) (табл. 4).

Таблица 4

Интегральные показатели эффективности и переносимости терапии

Показатель	Зонисамид (n=43)	Карбамазепин (n=59)	p	RR (95% ДИ)
Ответ ≥50%	29/43 (67,4%)	28/59 (47,5%)	0,045	1,421 (1,012-1,995)
Улучшение QOLIE-31	36/43 (83,7%)	50/59 (84,7%)	0,888	0,988 (0,833-1,172)
Без клинически значимого вмешательства вследствие НЛР	33/43 (76,7%)	44/59 (74,6%)	0,802	1,029 (0,824-1,285)
Интегральная клиническая польза	22/43 (51,2%)	21/59 (35,6%)	0,116	1,437 (0,916-2,256)

ИМТ, память по ACE-R, HADS-D и сывороточный глутамат не подтвердились как модификаторы эффекта препарата после поправки Бонферрони (все p>0,0125), поэтому не использовались как самостоятельные критерии выбора. Алгоритм основан на доминирующем клиническом риске, ожидаемом профиле НЛР и препарат-специфическом мониторинге.

Клинико-статистический модуль использует выбранный препарат и исходный ИМТ и служит для дополнительной количественной оценки ожидаемой интегральной пользы. Модель статистически значима (χ^2=9,884; df=2; p=0,007), имеет умеренную дискриминацию (AUC=0,688; 95% ДИ 0,584-0,792), приемлемую внутреннюю калибровку (Hosmer-Lemeshow p=0,764; Brier=0,2207) и проверена в 1000 bootstrap-перевыборках. Таким образом, результаты главы объединяют эффективность, переносимость, когнитивно-психоэмоциональный и лабораторный профиль в единую систему дифференцированного выбора зонисамида и карбамазепина (рис. 6).



Рисунок 6. Алгоритм дифференцированного выбора противоэпилептической терапии

ВЫВОДЫ

На основе проведенных исследований по диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам на тему «Оценка эффективности и безопасности противо-эпилептической терапии при фокальной эпилепсии» представлены следующие выводы:

1. Исходные клинико-анамнестические, гендерные и антропометрические характеристики групп были сопоставимы по возрасту, полу, исходной частоте приступов и ИМТ ($p>0,05$). Длительность заболевания составляла 5 [3; 12] мес.

при зонисамиде и 8 [5; 11] мес. при карбамазепине (U=956,5; p=0,033; r=0,212), этот дисбаланс учитывался в скорректированных моделях эффективности и безопасности.

2. В структуре фокальной эпилепсии преобладали лобные и височные формы - 90,2% наблюдений, распределение локализаций между группами различалось (χ^2=15,215; p<0,001; V=0,386), преимущественно за счет теменно-затылочных форм в группе зонисамида. Интериктальная эпилептиформная активность выявлена у 57,8% пациентов, преимущественно с лобной локализацией. Среди 41 МРТ-позитивного пациента преобладали посттравматические изменения (36,6%), фокальная кортикальная дисплазия (19,5%), сосудистые мальформации (17,1%) и склероз гиппокампа (12,2%).

3. Оба препарата ассоциировались со снижением частоты приступов, однако редукция ≥50% чаще достигалась при зонисамиде - 67,4% против 47,5% при карбамазепине (p=0,045), после учета клинических факторов карбамазепин сохранял связь с меньшей вероятностью такого ответа (OR=0,385; p=0,046). Общая частота НЛР была сопоставимой - 58,1% и 59,3% (p=1,000), но профиль переносимости различался: для зонисамида были характерны снижение массы тела, желудочно-кишечные и психоэмоциональные реакции, для карбамазепина - увеличение массы тела, сонливость и дерматологические реакции рассматривались как дополнительные клинические сигналы.

4. Общая динамика ACE-R между группами существенно не различалась, однако снижение памяти было более выраженным при карбамазепине - 2,29 против 1,49 балла при зонисамиде (r=0,422; p<0,001). Динамика HADS-D была более благоприятной при зонисамиде; после коррекции конечный балл при карбамазепине был выше на 0,986 балла (p=0,003), тогда как различий по тревоге не установлено. QOLIE-31 улучшался при обоих вариантах терапии, но независимый эффект препарата после коррекции не подтвердился (p=0,161).

5. Карбамазепин характеризовался менее благоприятной печеночно-метаболической и гематологической динамикой, наиболее выраженное различие отмечено по тромбоцитам: Δ -125×10^9/л против -10×10^9/л при зонисамиде (r=0,851; p<0,001). Сывороточный глутамат снижался при зонисамиде и повышался при карбамазепине (r=0,865; p<0,001), оставаясь исследовательским фармакодинамическим маркером. При интегральной оценке карбамазепин ассоциировался с меньшей вероятностью благоприятного исхода (скорректированное OR=0,317; 95% ДИ 0,120-0,837; p=0,020). На основании полученных данных разработан алгоритм дифференцированного выбора терапии, дополненный клинико-статистическим модулем оценки ожидаемой интегральной клинической пользы (AUC=0,688).

SCIENTIFIC COUNCIL DSc.06/2025.27.12.Tib.01.04 ON AWARD OF SCIENTIFIC DEGREES AT THE TASHKENT STATE MEDICAL UNIVERSITY

ANDIJAN STATE MEDICAL INSTITUTE

LATIPOVA NILUFAR KENJAYEVNA

EVALUATION OF THE EFFICACY AND SAFETY OF ANTIEPILEPTIC THERAPY IN FOCAL EPILEPSY

14.00.13 – Neurology

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

TASHKENT – 2026

The theme of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD) was registered at Higher Attestation Commission at the Ministry of Higher Education, Science and Innovation of the Republic of Uzbekistan with number № B2022.4.PhD/Tib3164.

The dissertation was prepared at the Andijan state medical institute.

The abstract of the dissertation was posted in three (Uzbek, Russian, English) languages on the website of the Scientific Council (www.tashmeduni.uz) and on the website of "ZiyoNet" information-educational portal (www.ziyonet.uz).

Scientific supervisor:	**Usmanova Durdona Djurabaevna** Doctor of Medical Sciences, docent
Official opponents:	**Rashidova Nilufar Safoevna** Doctor of Medical Sciences, docent
	Djurabaeva Aziza Taxirovna Doctor of Medical Sciences, professor
Leading organization:	**Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino**

The defense of the dissertation will be held on "_____" _____2026, at the meeting of the Scientific Council DSc.06/2025.27.12.Tib.01.04 at Tashkent State Medical University (Address: 2 Farobi str., Olmazor district, 100109 Tashkent. Tel./Fax: (+998) 78-150-78-28; e-mail: info@tma.uz).

The dissertation can be reviewed in the Information Resource Center of Tashkent State Medical University (registered under №_____). Address: 2 Farobi str., Olmazor district, 100109 Tashkent. Tel./Fax: (+998) 71-214-82-90.

Abstract of dissertation sent out on "_____" _____ 2026 year.

(mailing report № _____ from "_____" _____ 2026 year.)

R.J. Matmurodov
Chairman of the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

R.B. Azizova
Scientific Secretary of the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Medical Sciences, Docent

D.K. Khaydarova
Chairman of the Scientific Seminar of the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

INTRODUCTION (abstract of the PhD dissertation)

Aim of the study: to perform a comparative assessment of the therapeutic efficacy and safety profiles of zonisamide and carbamazepine in patients with focal epilepsy.

Objectives of the study:

to investigate the clinical-anamnestic, sex-related, and anthropometric characteristics of patients with focal epilepsy before initiation of therapy;

to perform a comprehensive clinical and instrumental assessment of patients with verification of disease forms according to the 2017 ILAE criteria using routine EEG, video-EEG monitoring, and neuroimaging (brain MRI);

to compare the clinical efficacy, tolerability, and pattern of adverse drug reactions associated with zonisamide and carbamazepine therapy;

to assess changes in cognitive functions, psycho-emotional status, and quality of life during pharmacotherapy using the Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised (ACE-R), the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), and the validated Quality of Life in Epilepsy-31 questionnaire (QOLIE-31);

to assess the dynamics of complete blood count parameters, ALT, AST, bilirubin, lipid profile, and serum glutamate levels in peripheral blood and, based on the findings obtained, to develop an algorithm for the differentiated selection of antiepileptic therapy.

The object of the research. The study population comprised 102 patients aged up to 45 years with an established diagnosis of focal epilepsy who were prospectively followed from 2023 to 2025. The control group consisted of 30 apparently healthy volunteers.

The scientific novelty of the study is as follows:

it is substantiated that a twofold reduction in the frequency of epileptic seizures in patients with focal epilepsy does not always correspond to a positive integral clinical result of treatment, and the need to change therapy due to adverse reactions persists even in cases where seizure control has been achieved;

changes in serum glutamate levels under the influence of antiepileptic therapy in patients with focal epilepsy, depending on the characteristics of the pharmacological effect of the peripheral glutamatergic response;

high baseline body mass index in focal epilepsy is associated with a decrease in the probability of obtaining an integral clinical benefit from antiepileptic therapy, and the importance of this anthropometric factor in assessing the treatment outcome is substantiated;

a mathematical model has been developed that allows for the calculation of a reduction in the frequency of seizures by at least 50% and the probability of continuing treatment without clinically significant adverse reactions in patients with focal epilepsy based on the baseline body mass index and the type of antiepileptic therapy (AUC=0.688).

Implementation of research results into practice. Based on the results obtained in the assessment of the efficacy and safety of antiepileptic therapy in focal epilepsy:

first scientific novelty: the results related to the development of an integrated clinical benefit criterion for evaluating the outcome of antiepileptic therapy in focal epilepsy, combining a ≥50% reduction in seizure frequency with the clinical consequences of adverse drug reactions, were incorporated into the methodological recommendations entitled "Methods for the Prevention of Adverse Reactions during the Use of Antiepileptic Drugs in Patients with Focal Epilepsy", approved by Decision No. 73/u of the Coordinating Expert Council of Andijan State Medical Institute dated October 22, 2024. The developed recommendations were implemented in the clinical practice of the Department of Neurology of the Namangan Branch of the Republican Scientific Center for Emergency Medical Care (Order No. 258/20 dated October 14, 2024) and the Department of Neurology of the Fergana Branch of the Republican Scientific Center for Emergency Medical Care (Order No. 152 dated December 13, 2024). Conclusion No. 08/28 of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health dated May 12, 2026, was obtained. *Social effectiveness:* implementation of these recommendations in clinical practice improved the justification for selecting an antiepileptic drug, enhanced seizure control, and increased treatment continuation. *Economic effectiveness:* application of the differentiated approach enabled consideration of a ≥50% reduction in seizure frequency, achievement of seizure freedom, treatment retention, and the risk of drug discontinuation, while reducing costs associated with the management of complications and ineffective treatment, resulting in an economic benefit of 1872500 Uzbek soums per patient per year. *Conclusion:* the proposed approach provided annual cost savings of 1872500 Uzbek soums per patient.

second scientific novelty: the results demonstrating differences in the safety and tolerability profiles of zonisamide and carbamazepine with respect to the pattern of adverse drug reactions, body-weight dynamics, cognitive and psycho-emotional parameters, hepatic-metabolic indices, and hematological parameters, thereby substantiating differentiated treatment selection and drug-specific monitoring, were incorporated into the methodological recommendations entitled "Methods for the Prevention of Adverse Reactions during the Use of Antiepileptic Drugs in Patients with Focal Epilepsy", approved by Decision No. 73/u of the Coordinating Expert Council of Andijan State Medical Institute dated October 22, 2024. The developed recommendations were implemented in the clinical practice of the Department of Neurology of the Namangan Branch of the Republican Scientific Center for Emergency Medical Care (Order No. 258/20 dated October 14, 2024) and the Department of Neurology of the Fergana Branch of the Republican Scientific Center for Emergency Medical Care (Order No. 152 dated December 13, 2024). Conclusion No. 08/28 of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health dated May 12, 2026, was obtained. *Social effectiveness:* application of the proposed approach to the assessment of adverse reaction profiles enabled timely identification of metabolic, gastrointestinal, cognitive, and other clinically significant adverse reactions, timely modification of antiepileptic therapy when required, and improvement of treatment safety, thereby contributing to improved quality of life and reduced risks of complications and disability. *Economic effectiveness:*

optimization of antiepileptic therapy with consideration of drug-specific safety profiles reduced the frequency of metabolic complications, repeat hospitalizations, and costs associated with the management of adverse reactions, resulting in an economic benefit of 1872500 Uzbek soums per patient per year. *Conclusion:* the proposed approach provided annual cost savings of 1872500 Uzbek soums per patient.

third scientific novelty: the results demonstrating a decrease in peripheral serum glutamate levels during zonisamide therapy and an opposite pattern of change during carbamazepine therapy, thereby supporting the relevance of peripheral serum glutamate as an exploratory marker of pharmacodynamic response to treatment, were incorporated into the methodological recommendations entitled "Methods for the Prevention of Adverse Reactions during the Use of Antiepileptic Drugs in Patients with Focal Epilepsy", approved by Decision No. 73/u of the Coordinating Expert Council of Andijan State Medical Institute dated October 22, 2024. The developed recommendations were implemented in the clinical practice of the Department of Neurology of the Namangan Branch of the Republican Scientific Center for Emergency Medical Care (Order No. 258/20 dated October 14, 2024) and the Department of Neurology of the Fergana Branch of the Republican Scientific Center for Emergency Medical Care (Order No. 152 dated December 13, 2024). Conclusion No. 08/28 of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health dated May 12, 2026, was obtained. *Social effectiveness:* inclusion of serum glutamate measurement in the comprehensive research assessment expanded the pharmacodynamic characterization of therapy in patients with focal epilepsy. The obtained data were used as an additional exploratory component of the comprehensive assessment and were not regarded as an independent criterion for drug selection. *Economic effectiveness:* the comprehensive approach to monitoring the efficacy and safety of antiepileptic therapy contributed to reducing costs associated with repeated treatment selection, management of adverse drug reactions, and unplanned hospitalizations, resulting in an economic benefit of 1872500 Uzbek soums per patient per year. *Conclusion:* annual savings in average material costs associated with temporary disability due to the disease amounted to 1872500 Uzbek soums per patient.

fourth scientific novelty: the results related to the development of a two-stage clinical-statistical algorithm integrating the differentiated selection of zonisamide and carbamazepine in focal epilepsy according to the individual risk profile with quantitative estimation of the expected integrated clinical benefit were incorporated into the methodological recommendations entitled "Methods for the Prevention of Adverse Reactions during the Use of Antiepileptic Drugs in Patients with Focal Epilepsy", approved by Decision No. 73/u of the Coordinating Expert Council of Andijan State Medical Institute dated October 22, 2024. The developed recommendations were implemented in the clinical practice of the Department of Neurology of the Namangan Branch of the Republican Scientific Center for Emergency Medical Care (Order No. 258/20 dated October 14, 2024) and the Department of Neurology of the Fergana Branch of the Republican Scientific Center

for Emergency Medical Care (Order No. 152 dated December 13, 2024). Conclusion No. 08/28 of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health dated May 12, 2026, was obtained. *Social effectiveness:* application of the two-stage clinical-statistical algorithm incorporating treatment efficacy and tolerability enabled individualized selection of antiepileptic therapy, improved seizure control, reduced the risk of clinically significant adverse reactions, and improved patients' quality of life. *Economic effectiveness:* application of the differentiated approach reduced costs associated with repeated treatment selection, management of adverse reactions, and unplanned hospitalizations, resulting in an economic benefit of 1872500 Uzbek soums per patient per year. *Conclusion:* implementation of the developed two-stage clinical-statistical algorithm provided annual cost savings of 1872500 Uzbek soums per patient.

The Structure and volume of the dissertation. The dissertation consists of an Introduction, four Chapters, a General Conclusion, Conclusions, Practical Recommendations, and a List of References. The volume of text material is 119 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. К Usmanova D.D., Latipova N.K. Quality of life indicators in patients with focal epilepsies // Неврология. - 4 (92) 2022, – Стр. 38-40. (14.00.00. №4). http://repo.tma.uz/xmlui/handle/1/4550

2. Usmanova D.D., Latipova N.K. Clinical and Diagnostic Significance of Glutamate in Patients with Focal Epilepsy // American Journal of Medicine and Medical Sciences 2026, 16(2): P.479-481 (14.00.00. №2). http://article.sapub.org/10.5923.j.ajmms.20261602.20.html

3. Usmanova D.D., Latipova N.K. Safety and Effectiveness of Antiepileptics in Focal Epilepsy in Practice // American Journal of Medicine and Medical Sciences 2026, 16(3): P.938-940. (14.00.00. №2). http://article.sapub.org/10.5923.j.ajmms.20261603.19.html

4. Усманова Д.Д., Латипова Н.К. Способ профилактики нежелательных реакций при приёме антиконвульсантов у больных с фокальной эпилепсией. // Журнал современной медицины - №1(8), 2025 – 127-133 стр. (ОАК раёсатининг 2024 йил 7-июндаги 355/6-сон қарори). https://cyberleninka.ru/article/n/sposob-profilaktiki-nezhelatelnyh-reaktsiy-pri-prieme-antikonvulsantov-u-bolnyh-s-fokalnoy-epilepsiey

5. Усманова Д.Д., Латипова Н.К. Когнитивный статус пациентов с фокальной эпилепсией. // Журнал современной медицины - №4(11), 2025, - 910-913 стр. (ОАК раёсатининг 2024 йил 7-июндаги 355/6-сон қарори). https://cyberleninka.ru/article/n/kognitivnyy-status-patsientov-s-fokalnoy-epilepsiey

II бўлим (II часть; II part)

6. Usmanova D.D., Latipova N.K. Focal seizure status epilepticus with impaired awareness // Current trends in scientific research development, Proceedings of VII International Scientific and Practical Conference, Boston, USA, 13-15 February - 2025, P. 87-90. https://sci-conf.com.ua/vii-mizhnarodna-naukovo-praktichna-konferentsiya-current-trends-in-scientific-research-development-13-15-02-2025-boston-ssha-arhiv/

7. Usmanova D.D., Latipova N.K. Prevalence of epilepsy // Future of science: innovations and perspectives, Proceedings of IV International Scientific and Practical Conference Stockholm, Sweden, 23-25 February 2025 – P.35-36. https://sci-conf.com.ua/iv-mizhnarodna-naukovo-praktichna-konferentsiya-future-of-science-innovations-and-perspectives-23-25-02-2025-stokgolm-shvetsiya-arhiv/

8. Усманова Д.Д., Латипова Н.К. Фокал эпилепсияда қон зардобидаги глутамат даражасининг диагностик аҳамияти ва зонисамид терапияси

фонидаги ўзгаришлари // Tashkent International Science Forum — TISIF-2026 республика илмий-амалий анжумани материаллари. 10 июнь 2026 й. 1291-1296 бет. https://zenodo.org/records/20676017

9. Усманова Д.Д., Латипова Н.К. Тревожно-депрессивные состояния при фокальных формах эпилепсий // Сборник материалов научно-практической конференции молодых ученых с международным участием, посвященной 100-летию Ташкентской медицинской академии, «Инновационные подходы в медицине», Ташкент, 2022, стр 41-42.
http://repo.tma.uz/xmlui/handle/1/4549

10. Латипова Н.К. Когнитивные дисфункции при фокальных эпилепсиях // УБСУ илмий ахборотномаси, 4-сон,2025 – 92-96 бетлар. http://repo.tma.uz/xmlui/handle/1/4548

11. Latipova N.K. Antiepileptic pharmacotherapy is a leading factor in the induced pathomorphosis of epilepsy // Eurasian Journal of Academic Research Vol.4 No. 12 Part 2 (2024) – P.105-108.
https://www.in-academy.uz/index.php/EJAR/article/view/4583

12. Усманова Д. Д., Латипова Н. К. Анализ научных исследований применения зонисамида при фокальной эпилепсии // Экономика и социум № 4 (119) - 1 2024, 1136-1142 стр. https://a78cf8ac-3ef5-4670-8fcd-a900ec94fdfb.filesusr.com/ugd/b06fdc_04e536152bf8451582ad9074a0e1effe.pdf?index=true

13. Latipova N.K. New possibilities of pharmacotherapy for patients with refractory epilepsy // Galaxy International Interdisciplinary Research Journal Vol. 12 No. 12 (2024): GIIRJ – P. 291-294
https://internationaljournals.co.in/index.php/giirj/article/view/6135

14. Усманова Д. Д., Латипова Н. К. Методика профилактики нежелательных реакций при приёме антиконвульсантов у больных с фокальной эпилепсией // Методическая рекомендация, Андижан, 2024 год, 24 стр, https://library.adti.uz/book-detail.php?id=4460

15. Усманова Д.Д., Латипова Н.К. Фокал эпилепсия бор беморларда антиэпилептис дори воситаларни қўллаш алгоритми // ЭҲМ учун яратилган дастурнинг расмий рўйхатдан ўтказилганлиги тўғрисидаги гувоҳнома № DGU 42119. Ўзбекистон Республикаси Адлия Вазирлиги ҳузуридаги интеллектуал мулк агентлиги дастурий маҳсулотлар реестри, 26 август 2024 йил рўйхатдан ўтказилган.