

**АБУ АЛИ ИБН СИНО НОМИДАГИ БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ  
ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ  
DSc.04/30.04. 2022.Tib.93.02 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ**

**ТУРАЕВ ХИКМАТУЛЛА НЕГМАТОВИЧ**

**КЛИНИК ВА ФАРМАКОЛОГИК ТАҲЛИЛ НАТИЖАЛАРИ  
АСОСИДА АРИТМИЯЛАР ФАРМАКОТЕРАПИЯСИНИ  
ОПТИМАЛЛАШТИРИШ**

**14.00.05 - Ички касалликлар**

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

**Бухоро -2025**

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

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

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

**Тураев Хикматулла Негматович**

Клиник ва фармакологик таҳлил натижалари асосида аритмиялар  
фармакотерапиясини оптималлаштириш..... **3**

**Тураев Хикматулла Негматович**

Оптимизация фармакотерапии нарушений ритма сердца на основании  
результатов клинико-фармакологического анализа..... **24**

**Turaev Hikmatulla Negmatovich**

Optimization of pharmacotherapy for cardiac rhythm disorders based on  
the results of clinical and pharmacological analysis..... **45**

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

Список опубликованных работ  
List of published works..... **50**

**АБУ АЛИ ИБН СИНО НОМИДАГИ БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ  
ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ  
DSc.04/30.04. 2022.Tib.93.02 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ**

**ТУРАЕВ ХИКМАТУЛЛА НЕГМАТОВИЧ**

**КЛИНИК ВА ФАРМАКОЛОГИК ТАҲЛИЛ НАТИЖАЛАРИ  
АСОСИДА АРИТМИЯЛАР ФАРМАКОТЕРАПИЯСИНИ  
ОПТИМАЛЛАШТИРИШ**

**14.00.05 - Ички касалликлар**

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

**Бухоро -2025**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги хузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2022.4.PhD/Tib.3129 рақам билан рўйхатга олинган.**

Диссертация Самарқанд давлат тиббиёт университетида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-саҳифасида ([www.bsmi.uz](http://www.bsmi.uz)) ва «Ziynet» Ахборот таълим порталида ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)) жойлаштирилган.

**Илмий раҳбар:**

**Зиядуллаев Шухрат Худойбердиевич**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Расмий оппонентлар:**

**Нурбаев Формон Эргашевич**  
тиббиёт фанлари доктори, доцент

**Байдурин Серик Амангельдинович**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Етакчи ташкилот:**

**К.И.Ахунбаев номидаги Қирғизистон**  
**давлат тиббиёт академияси**

Диссертация химояси Бухоро давлат тиббиёт институти хузуридаги DSc.04/.30.04.2022.Tib.93.02 рақамли Илмий кенгашнинг 30 декабр 2025 йил соат 13<sup>30</sup> даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 200118, Бухоро шаҳри Ғиждувон кўчаси 23 уй Тел./факс: (+99865) 223-00-50; e-mail: [buhme@mail.ru](mailto:buhme@mail.ru)).

Диссертация билан Бухоро давлат тиббиёт институтининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (114 рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: 200118, Бухоро шаҳри Ғиждувон кўчаси 23 уй Тел./факс: (+99865) 223-00-50.

Диссертация автореферати 2025 йил 23 декабр куни тарқатилди.

(2024 йил 23 декабрдаги 40-рақамли реестр баённомаси).

**Д.Т. Ходжиева**

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

**Н.Ш. Ахмедова**

Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш  
илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори,  
доцент

**Г.А. Ихтиярова**

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

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

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати.** Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти маълумотларига кўра, юрак ишемик касаллиги ва унинг асорати сифатида юзага келувчи ишемик генезли бўлмачалар фибрилляцияси аҳоли ўртасида жуда кенг тарқалган касалликлардан бири ҳисобланади. Юрак ишемик касаллиги билан боғлиқ бўлган бўлмачалар фибрилляцияси тахминан 20-25% ҳолларда учрайди ва тромбоемболик асоратларнинг юқори хавфи билан ажралиб туради. Бу хасталик кўпинча аҳолининг меҳнатга лаёқатли қатламлари орасида учраб, инсульт, миокард инфаркти ва ногиронликка олиб келиши мумкин. Эътиборлиси, ишемик генезли бўлмачалар фибрилляцияси билан оғриган беморларда инсульт хавфи 5-6 марта ошади, бу эса ишемик аритмияларни самарали диагностика ва даволаш чора-тадбирларини ривожлантириш зарурлигини англатади. Шунингдек, бундай беморларда тромбоемболик асоратлар хавфи юқори бўлиб, уларнинг олдини олиш учун самарали антикоагулянт терапия тактикасини ишлаб чиқиш талаб этилади.

Жаҳонда, ишемик генезли бўлмачалар фибрилляцияси билан оғриган беморларда антитромботик терапия даражаси клиник натижалар самарадорлиги ва асоратлар хавфи билан ўзаро боғлиқ. Тадқиқотлар шуни кўрсатадики, ишемик генезли бўлмачалар фибрилляцияси кузатилган беморларда инсульт хавфи 5,1 марта ва тромбоемболик асоратлар хавфи 6.3 мартага ошганлиги аниқланган, бу эса даволаш стратегиясининг катта аҳамиятга эга эканлигини кўрсатади. Бугунги кунда янги перорал антикоагулянтлар тромбоемболик асоратларнинг олдини олишда самарали восита сифатида тавсия этилмоқда. Шу билан бирга, ишемик генезли бўлмачалар фибрилляцияси сўнги йилларда ўсиш тенденциясини кўрсатмоқда, ва ҳозирги кунда дунё аҳолисининг 0,5-1% ни ташкил этиб, ёши катталар орасида 10% га етиши мумкин. Олиб борилган тадқиқотларнинг натижаларига кўра, ушбу патологияда клиник тавсиялар ва амалий фармакотерапия ўртасидаги сезиларли фарқлар кўпгина беморларда даволаш самарадорлигини пасайишига сабаб бўлганлигидан далолат бермоқда<sup>1</sup>.

Мамлакатимизда соғлиқни сақлаш тизимини такомиллаштириш бўйича амалга оширилаётган кенг кўламли чоралар орасида, турли соматик касалликларни ташхислаш, олдини олиш ва даволаш бўйича бир қатор вазифалар қўйилган. Бу борада 2022-2026 йилларга мўлжалланган янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегиясининг етита устувор йўналишига мувофиқ аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтаришда «...бирламчи тиббий-санитария хизматида аҳолига малакали хизмат кўрсатиш сифатини яхшилаш...» каби вазифалар белгиланган. Бундан келиб чиққан ҳолда аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш сифатини янги босқичга кўтариш, соғлом муҳит яратиш, айниқса, аритмиялар фармакотерапиясини оптималлаштириш, касалланиш даражасини камайтириш алоҳида аҳамият касб қилмоқда.

<sup>1</sup> Fanaroff, A. C., et al. (2021). Atrial fibrillation and coronary artery disease: a long-term perspective on the need for combined antithrombotic therapy. *Circulation: Cardiovascular Interventions*, 14(12), e011232.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»<sup>2</sup> ва 2020 йил 12 ноябрдаги ПФ-6610-сон «Бирламчи тиббий-санитария ёрдами муассалари фаолиятига мутлақо янги механизмларни жорий қилиш ва соғлиқни сақлаш тизимида олиб борилаётган ислохатлар самарадорлигини янада ошириш чора-тадбирлари тўғрисида» ги фармонлари, 2017-йил 20-июндаги ПҚ-3071-сон «Ўзбекистон Республикасида аҳолига 2017-2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида» ги ва 2020 йил 12 ноябрдаги ПҚ-4891-сон «Тиббий профилактика ишлари самарадорлигини янада ошириш орқали жамоат саломатлигини таъминлашга оид 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 республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига боғлиқлиги.** Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишин VI «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

**Муаммони ўрганилганлиги даражаси.** Фармакотерапиянинг самарадорлиги ва хавфсизлигини реал клиник амалиётда ўрганишда фармакоэпидемиологик тадқиқотлар ўтказиш ва юрак ритми бузилишлари бўлган беморлар регистрларини яратиш муҳим аҳамиятга эга. Дунё бўйлаб рандомизацияланган клиник тадқиқотлар исботланган тиббиётнинг "олтин стандарти" сифатида кенг қабул қилинган. Ушбу тадқиқотлар дори воситаларининг самарадорлиги ва хавфсизлигини баҳолашда асосий манба бўлиб хизмат қилади (Kannel W. Lip G., 2018). Аммо реал клиник амалиётда беморлар регистрлари кенг қамровли ва узоқ муддатли маълумотларни тақдим этиш орқали фармакотерапия ҳақида янада тўлиқ тасаввур ҳосил қилади.

Дунё тажрибасида регистрлар узоқ муддатли кузатув ва кенг қамровли маълумот йиғишнинг самарали усули сифатида ўзини намоён қилган (Chugh S., 2016; Hosseini S., 2018). Масалан, АҚШ ва Европа мамлакатларида регистрлар турли даволаш протоколларининг самарадорлигини солиштириш, дори воситаларини қўллашдаги камчиликларни аниқлаш ҳамда уларни тузатишда муҳим аҳамият касб этмоқда (Zulkifly H., 2018). Ишемик генезли БФ бўлган беморларда антитромботик терапия самарадорлигини ўрганиш бир нечта ҳорижий тадқиқотларда амалга оширилган (Golwala H.V., 2018).

Ўзбекистонда фармакоэпидемиологик тадқиқотлар ва бевосита орал антикоагулянт (БОАК) каби дори воситаларини амбулатор босқичда қўллашнинг самарадорлигини ўрганиш бўйича тадқиқотлар чекланган бўлиб, уларни янада кенгайтириш зарурияти мавжуд. Дунёда перорал антикоагулянтларнинг фармакокинетикаси асосан соғлом ихтиёрийлар ўртасида ўрганилган. Бироқ, юрак ритми бузилишлари бўлган беморлар

---

<sup>2</sup> Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида» ги фармони.

орасидаги тадқиқотлар сони чекланган. Клиник амалиётга БОАК жорий қилиниши билан Ўзбекистонда илк бор аниқланган аритмияларга чалинган беморларда замонавий тавсияларга мувофиқ равишда анти тромботик терапия самарадорлиги ошгани кузатилган бўлса-да, амбулатор босқичда эса терапияга содиқлик даражаси пастлигича қолмоқда.

Бу жиҳатларни чуқурроқ ўрганиш ва маҳаллий шароитлардаги муаммоларни ҳал қилиш учун Ўзбекистонда кенг қамровли фармакоэпидемиологик тадқиқотлар ўтказиш, халқаро тажрибалар билан солиштирув тадқиқотларини амалга ошириш муҳим аҳамият касб этади. Бундай тадқиқотлар нафақат бевосита орал антикоагулянт (БОАК), балки бошқа турдаги фармакотерапия воситаларининг самарадорлиги ва хавфсизлигини ҳам ўрганиш имконини беради.

**Тадқиқотнинг мақсади:** бўлмачалар фибрилляциясида клиник-фармакологик таҳлил натижалари асосида анти тромботик фармакотерапияни оптималлаштириш орқали тиббий ёрдам кўрсатиш сифатини оширишдан иборат.

**Тадқиқот вазифалари:**

халқаро беморлар регистрлари маълумотлари асосида юрак ритм бузилишларининг анти тромботик терапияси ҳақиқий клиник амалиёти хусусиятларини ўрганиш;

юрак ритм бузилишларининг анти тромботик терапияси тузилиши ва динамикасини госпитализациядан олдин, стационар даволаш босқичида ва амбулатор босқичга чиқариш пайтида тадқиқ қилиш, унинг миллий ва халқаро клиник тавсияларга мувофиқлигини баҳолаш;

юрак ритми бузилишлари бўлган беморларнинг антикоагулянт терапияга риоя қилиш даражасини баҳолаш ҳамда БОАК терапиясига риоя қилишга таъсир этувчи асосий омилларни аниқлаш;

юрак ритми бузилишлари бўлган беморларда тромбоэмболик асоратларни келиб чиқишида тромбоцитар микровезикулаларнинг ролини аниқлаш.

**Тадқиқот объекти.** Аритмиялар халқаро регистрлари, 250 та стационар беморларнинг тиббий карталари ва проспектив тадқиқот натижалари, 2021 йилдан 2024 йилгача ишемик генезли бўлмачалар фибрилляцияси ташхиси қўйилган беморлар, 50 та соғлом кўнгиллилар ушбу тадқиқот объекти ҳисобланади.

**Тадқиқот предмети.** Юрак ишемик касаллиги фонида бўлмачалар фибрилляцияси (БФ) бўлган беморларда фармакотерапияни оптималлаштириш мақсадида тромбоцитар микровезикуллар миқдори ва фаолияти лазерли тромбоцитар агрегация усулида баҳоланди. Асосий эътибор анти тромботик терапияга риоя қилиш даражаси ва унинг самарадорлигига таъсир этувчи омилларни ўрганишга қаратилди. Шунингдек, перорал бевосита антикоагулянтлар ва К витамини антагонистларининг тромбоэмболик асоратларнинг олдини олишдаги самарадорлиги, терапиянинг халқаро ва миллий клиник тавсияларга мослиги ҳамда микровезикулларнинг тромбоэмболик асоратларни прогноз қилишдаги роли тадқиқ қилинди.

**Тадқиқот усуллари:** Тадқиқот уч босқичда ташкил этилди. Биринчи босқичда халқаро регистрлар орқали бўлмачалар фибрилляциясига эга беморлар таҳлил қилинди. Иккинчи босқичда ишемик генезли бўлмачалар фибрилляцияси ташхиси қўйилган 250 бемор тиббий карталари асосида ретроспектив фармакоэпидемиологик таҳлил ўтказилди. Учинчи босқичда тромбоцитар микровезикулларнинг прогностик роли проспектив ўрганилиб, проток цитометрия, тромбоэластография, тромбоцитар агрегация таҳлили ва лаборатория усуллари қўлланилди.

**Натижаларнинг ишончлилик даражаси:** Етарли миқдордаги кузатувлар ва материалларнинг статистик ишлов беришда «R-studio 2023.09.1 версияси» дастуридан фойдаланган ҳолда тегишли усулларни қўллаш орқали баён қилинган қоидалар, хулосалар ва тавсиялар ишончлилиги таъминланди.

**Илмий янгилиги:**

юрак ритми бузилишлари бўлган беморларнинг халқаро регистрлари маълумотлари тизимлаштирилди, улар клиник тавсиялар билан таққосланиб, даволаш схемаларидаги асосий ўхшашлик ва фарқлари аниқланган;

амбулатор ва госпитал терапия босқичларида орал антикоагулянт тайинланишининг клиник хусусиятлари ва динамикаси баҳоланиб, юрак ритми бузилишларида замонавий миллий ва халқаро тавсиялар билан амалий амалиёт ўртасидаги номуносивбликлар асосланган;

амбулатор шароитда юрак ритми бузилишлари бўлган беморларнинг антикоагулянт терапияга риоя қилиш даражаси аниқланган ва антикоагулянт терапияга риоя қилиш даражасини пасайтирувчи асосий омиллар баҳоланган;

микровезикулаларнинг юрак ритми бузилишлари бўлган беморларда тромбоэмболия ривожланиши прокоагулянт хоссалари ва тромбоз хавфи билан боғлиқлиги аниқланиб, юқори прогностик аҳамиятга эга эканлиги исботланган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** куйидагилардан иборат: Фармакотерапияни оптималлаштириш учун ишемик генезли БФ бўлган беморлар ўртасида фармакоэпидемиологик таҳлил ўтказишнинг аҳамияти кўрсатилди. Ишемик генезли БФ фармакотерапиясининг реал клиник амалиётидаги асосий клиник тавсияларга мос келмаслик ҳолатлари аниқланди. Антитромботик препаратларнинг истеъмол ҳажмларини таҳлил қилиш орқали ушбу дори воситаларининг бир неча йил давомидаги тайинланиш динамикаси ўрганилди. Беморларнинг тайинланган антикоагулянт терапияга риоя қилишини ўрганиш натижалари ишемик генезли БФ бўлган беморларни даволашнинг самарали тактикаси ишлаб чиқиш учун зарурдир. Бу тактика ОАК мунтазам қабул қилишнинг тромбоэмболик асоратларнинг олдини олишдаги аҳамияти ҳақида беморлар хабардорлигини оширишга йўналтирилган. Тадқиқот натижалари тромбоэмболик асоратларнинг ривожланишида тромбоцитар микровезикулаларнинг қўшимча патогенетик бўғинини аниқлашга ҳамда ишемик генезли БФни даволашда фармакотерапиянинг сифатини ошириш мақсадида клиник-фармакологик ёндашувлар ишлаб чиқишга имкон берди. Шунингдек, Ўзбекистон Республикасида (худуд ёки шаҳар миқёсида) юрак

ритми бузилишлари бўлган беморларнинг миллий регистрини яратиш учун замин яратилди.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.** Олиб борилган тадқиқот ишемик генезли БФни даволашдаги клиник-фармакологик таҳлилни чуқур ўрганиш имконини берган. Тадқиқот жараёнида антитромботик терапиянинг самарадорлиги баҳоланди, фармакоэпидемиологик маълумотлар таҳлил қилинди ва тромбоцитар микровезикулалар каби прогностик маркерлар ўрганилган. Ушбу маълумотлар ишемик генезли БФ ривожланиши механизмларини чуқурроқ тушунишга ёрдам беради ва персоналлаштирилган фармакотерапияга ёндашувларни асослашга ёрдам берган. Тадқиқот натижалари аритмия патогенези соҳасидаги билимларни кенгайтириб, клиник-фармакологик маълумотларга асосланган аниқ даволаш стратегияларини ишлаб чиқиш билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти ишемик генезли БФ бўлган беморларни даволашни оптималлаштириш учун клиник амалиётда бевосита қўлланиши, натижаларга асосланиб қўшма терапияни тавсия қилиш ва беморлар томонидан тайинланган терапияга риоя қилиниши устидан назоратни кучайтириши, шунинг натижасида клиник самарадорликни ошириши ва беморлар ҳаёти сифатини яхшилаши билан изоҳланади. Тромбоцитар микровезикулаларнинг тромбоэмболик асоратлар ривожланишидаги ролини аниқлаш терапияни кузатиш ва тўғрилаш учун қўшимча инструментлар тақдим этади, бу эса асоратлар ривожланишини аниқроқ прогноз қилиш ва даволашда персоналлаштирилган ёндашувни таъминлагани билан изоҳланади.

#### **Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.**

Самарқанд Давлат тиббиёт университетининг 2024 йил 17 октябрдаги №11401-сонли хатига кўра қуйидаги илмий янгилик ва самарадорликларга эришилган:

*биринчи илмий янгилик:* юрак ритми бузилишлари бўлган беморларнинг халқаро регистрлари маълумотлари тизимлаштирилди, улар клиник тавсиялар билан таққосланиб, даволаш схемаларидаги асосий ўхшашлик ва фарқлари аниқланган; *Илмий янгиликнинг амалиётга жорий қилиниши:* Республика Кардиология илмий амалий тиббиёт маркази Самарқанд филиалининг 2024 йил 30 июлдаги 23-а сонли, Республика шошилиш тез тиббий ёрдам илмий маркази Самарқанд филиалининг 2024 йил 30 июлдаги 145-у сонли буйруқлари билан амалиётга жорий қилинган. *Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги:* иш натижалари нафақат илмий билимларни ривожлантиради, балки жамият саломатлиги ва фаровонлигига бевосита таъсир қилади ва ишемик генезли БФ билан оғриган беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилашга ёрдам беради. *Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги:* Олинган натижалар асосида ишлаб чиқилган тавсиялар ишемик генезли БФ бўлган беморларда тромбоэмболик асоратларни эрта диагностикасини яхшилаб, терапияни ўз вақтида тўғрилаш ва асоратлар хавфини камайтириш имконини берган. *Хулоса:* беморларнинг стационарда ётиш муддати қисқариши ва шифохонага

мурожаатлар сони камайиши туфайли ҳар бир бемор учун ўртача 3 кунлик даволаниш харажатлари 405000 сўм маблағ тежалишига эришилган.

*иккинчи илмий янгилик:* амбулатор ва госпитал терапия босқичларида ОАК тайинланишининг клиник хусусиятлари ва динамикаси баҳоланиб, юрак ритми бузилишларида замонавий миллий ва халқаро тавсиялар билан амалий амалиёт ўртасидаги номутаносибликлар аниқланган. *Илмий янгиликнинг амалиётга жорий қилиниши:* Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт маркази Самарқанд филиалининг 2024 йил 24 мартдаги 19-U сонли, Республика шошилиш тиббий ёрдам илмий маркази Самарқанд филиалининг 2024 йил 24 мартдаги 9-сонли буйруқлари билан амалиётга жорий қилинган. *Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги:* ш натижалари ишемик генезли БФда ОАК тайинланишининг клиник хусусиятлари ва динамикасини баҳолаш, амбулатор ва госпитал терапия босқичларида замонавий миллий ва халқаро тавсиялар билан амалиёт ўртасидаги номутаносибликларни аниқлаш орқали диагностика ва даволашни такомиллаштиришга ёрдам берган. *Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги:* Ушбу тавсиялар беморларнинг хабардорлигини ошириб, терапияга риоя қилишни яхшилаш ва тромбоземболик ҳодисалар сонини камайтиришга ёрдам берган. Микровезикулалардан фойдаланиш бўйича тавсияларни жорий этиш тромбоземболик асоратлар билан боғлиқ госпитализациялар сонини камайтирган, стационарда даволашнинг ўртача муддатини 3 кунга қисқарган ва давлат бюджетига 235 000 сўм тежаш имконини берган (терапевтик бўлимда бир кунлик койка-кун қиймати 135 000 сўм). Антикоагулянт терапия схемаларини оптималлаштириш қўшимча лаборатор ва инструментал тадқиқотларга эҳтиёжни камайтирган (125 000 сўм қийматида) ва ҳар бир бемор учун йилига 375 000 сўм тежалишини таъминлаган. *Хулоса:* Ишемик генезли БФда ОАК тайинланишининг клиник хусусиятларини баҳолаш орқали терапиянинг самарадорлиги оширилган. Замонавий тавсияларни жорий қилиш беморларнинг хабардорлигини ошириб, терапияга риоя қилишни яхшилаган ва тромбоземболик асоратлар сонини камайтирган. Антикоагулянт терапияси схемаларининг оптималлаштириш натижасида ҳар бир бемор учун йилига 375000 сўм бюджет маблағлари иқтисод қилинган.

*учинчи илмий янгилик:* амбулатор шароитда юрак ритми бузилишлари бўлган беморларнинг антикоагулянт терапияга риоя қилиш даражаси баҳоланган, антикоагулянт терапияга риоя қилиш даражасини пасайтирувчи асосий омиллар аниқланган. *Илмий янгиликнинг амалиётга жорий қилиниши:* Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт маркази Самарқанд филиалининг 2024 йил 24 мартдаги 19-U сонли, Республика шошилиш тиббий ёрдам илмий маркази Самарқанд филиалининг 2024 йил 24 мартдаги 9-сонли буйруқлари билан амалиётга жорий қилинган. *Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги:* иш натижалари ишемик генезли БФ бўлган беморларда антикоагулянт терапияга риоя қилиш даражасини яхшилашга ёрдам берган, тромбоземболик асоратларнинг прогнозини яхшилашга, терапия самарадорлигини оширишга ва халқаро клиник тавсияларга мувофиқ даволаш тадбирларини ташкил этишга имкон яратган. *Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги:* ишемик генезли БФ бўлган беморларда антикоагулянт терапияга

риоя қилиш даражасини яхшилаш орқали тромбозмиқ асоратлар сони камайган, даволаниш самарадорлиги ошган ва касалхонада умумий даволаниш вақти қисқарган. Натижада, стационарда даволаниш муддатининг ўртача 2 кунга қисқариши ҳисобига 270000 сўм давлат бюджети маблағлари тежалган. *Хулоса:* антикоагулянт терапияни оптималлаштириш орқали терапия самарадорлиги ошган ва 270 000 сўм маблағ иқтисод қилинган.

*тўртинчи илмий янгилик:* микровезикулаларнинг юрак ритми бузилишлари бўлган беморларда тромбозмиқ ривожланишига юқори прогностик аҳамиятга эга эканлиги кўрсатилган, уларнинг прокоагулянт хоссалари ва тромбоз хавфи билан боғлиқлиги аниқланган. *Илмий янгиликнинг амалиётга жорий қилиниши:* Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт маркази Самарқанд филиалининг 2024 йил 24 мартдаги 19-У сонли, Республика шошилишч тиббий ёрдам илмий маркази Самарқанд филиалининг 2024 йил 24 мартдаги 9-сонли буйруқлари билан амалиётга жорий қилинган. *Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги:* иш натижалари ишемик генезли БФ бўлган беморларда микровезикулаларнинг прокоагулянт хусусиятлари ва тромбозмиқ асоратлар хавфи билан боғлиқлигини аниқлаш орқали ушбу асоратларнинг олдини олиш чора тадбирларини такомиллаштиришга ёрдам берган ва беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш, даволаш самарадорлигини ошириш ва халқаро клиник тавсияларга мувофиқ мақсадли профилактика чораларини жорий қилиш имконини берган. *Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги:* микровезикулаларни баҳолаш асосида тромбозмиқ асоратлар хавфини эрта аниқлаш ва антикоагулянт терапия схемаларини оптималлаштириш орқали асоратлар камайиши натижасида, стационарда даволаниш муддати ўртача 3 кунга қисқариб, 405000 сўм бюджети маблағлари тежалган. Шунингдек, самарасиз антикоагулянт терапиясидан воз кечиш ҳисобига 270000 сўм ва кўшимча лаборатор ва инструментал тадқиқотларга эҳтиёж камайиши натижасида эса йилига 375000 сўм бюджети маблағлари иқтисод қилинган. *Хулоса:* микровезикулаларни баҳолаш ва антикоагулянт терапия схемаларини оптималлаштириш орқали тромбозмиқ асоратлар хавфи камайган, стационарда даволаниш муддати қисқариши, самарасиз антикоагулянт терапиядан воз кечиш, ҳамда инструментал тадқиқотларга эҳтиёж камайиши натижасида йилига умумий 1 050 000 сўм маблағ иқтисод қилинган.

Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги илмий техник кенгашнинг 2024 йил 22 октябрдаги 7/38-сонли йиғилиш баённомасига асосан илмий тадқиқот ишлари натижаларини амалиётга тадбиғи буйича хулоса олинган.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Тадқиқот натижалари 3 та республика ва 2 та халқаро илмий-амалий конференцияларда муҳокама қилинган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги.** Мазкур диссертация мавзуси асосида 17 та илмий иш нашр этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрлар 5 та

мақола, жумладан 4 таси Республика ва 1 таси хорижий журналларда нашр этилган.

**Диссертациянинг ҳажми ва тузилиши.** Диссертация кириш, тўрта боб, хулосалар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат бўлиб, унинг ҳажми 138 бетни ташкил этади.

## **ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ**

Диссертация ишининг **кириш қисмида** мавзунинг долзарблиги, мақсад ва вазифалар, шунингдек, тадқиқот объекти ва предмети шакллантирилган, тадқиқотларнинг Ўзбекистон Республикаси илмий ва технология ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги келтирилган, илмий янгилик ва тадқиқотларнинг амалий натижалари баён этилган, олинган натижаларнинг назарий ва амалий аҳамияти очиқ берилган, тадқиқот натижаларини амалий тиббиётга жорий қилиш, нашр этилган ишлар ва диссертациянинг тузилиши ҳақида маълумот берилган.

Диссертациянинг **“Бўлмачалар фибрилляцияси эпидемиология, патогенези, диагностикаси ва даволашнинг замонавий жиҳатлари”** деб номланган адабиётлар шарҳи бобида юрак ритми бузилишлари эпидемиологияси, патогенези ва даволашнинг муҳим жиҳатларини ёритади. Махсус эътибор бу патологияларнинг жаҳон миқёсидаги кенгайишига қаратилган бўлиб, бу ҳар йили ортиб бораётган ҳолат бўлиб, ҳам эркаклар, ҳам аёллар орасида кенг тарқалмоқда. Ёш, жинс ва турмуш тарзи каби хавф омилларининг таъсири ЮРБ ривожланиш эҳтимолини сезиларли даражада оширади. Ушбу бобда, ЮРБнинг асосий механизмлари, жумладан, тромбоцитар микровезикулалар ва тромбоэмболик асоратларнинг ривожланишидаги рол ўйнайдиган бошқа биомаркерларнинг аҳамияти кўриб чиқилган.

Диссертациянинг **иккинчи боби “Тадқиқот материаллари ва усуллари”**да ишнинг методологияси атрофлича ёритилган бўлиб, тадқиқот 2021 йилдан 2024 йилгача Республика Кардиология илмий амалий тиббиёт маркази Самарқанд филиалида амалга оширилган. Тадқиқотга юрак ритми бузилишлари (ЮРБ)нинг турли шакллари, жумладан, БФ, суправентрикуляр ва қоринчалар аритмиялари, шунингдек, ҳамроҳ касаллиги ЮИК бўлган 250 нафар бемор киритилган. Тадқиқотнинг асосий мақсади ЮРБда реал амалиётдаги антитромботик терапиянинг миллий ва халқаро тавсияларга мувофиқлигини баҳолаш, тромбоэмболик асоратлар ривожланишида тромбоцитар микровезикулаларнинг (ТМВ) прогностик аҳамиятини таҳлил қилишдан иборат эди.

Беморлар иккита асосий гуруҳга бўлинган. Биринчи гуруҳга ЮРБ билан мураккаблашган ишемик юрак касаллигига чалинган 250 нафар бемор киритилган. Назорат гуруҳини клиник белгилари бўйича ЮИК ёки аритмияга эга бўлмаган 50 нафар соғлом ихтиёрийлар ташкил этган. Тадқиқотда клиник, лаборатор ва инструментал усуллар қўлланилди.

Диссертациянинг **«Халқаро регистрларга мувофиқ юрак ритм бузилишларида антитромботик терапияни таҳлили»** деб номланган

учинчи бобида ЮРБ бўлган беморларнинг бошланғич клиник кўрсаткичлари тақдим этилган. Беморларнинг клиник-демографик маълумотлари, AFNET, ATRIUM, GLORIA-AF халқаро регистрларига киритилган ҳолда, 1-жадвалда келтирилган.

**1-жадвал**

**БФ бўлган беморларнинг AFNET, ATRIUM, GLORIA AF халқаро регистрларидаги клиник-анамнестик маълумотлари**

Кўрсаткичлар	Асосий группа n=250 (2020 й.)	Регистр номи		
		AFNET (n=9545)	ATRIUM (n=3163)	GLORIA- AF (n=1063)
Демографик маълумотлар				
Ўртача ёш, йил	58,7±7,4*	67.3±13.2	71,9±9,2	70.2±10.3
Эркаклар, %	38,8*	60,9	57,9	54,3
Анамнезда юрак-қон томир тизими асоратлари				
Ишемик инсульт	1.7*	5,8	10	10,3
ТИА	-	2,8	10	-
МИ	7.6	-	-	9,3
Тизимли тромбоэмболиялар	-	-	-	-
Ҳамроҳ касалликлар				
ЮИК	100*	25,4	34,5	24,1
АГ	54.4*	69,3	83,6	74,8
Қандли диабет 2-тип	6.4*	21,7	35,1	22,6
ТЭО ва қон кетиш асоратлари хавфи				
CHADS2, ўртача балл	2.7±0.7*	3,7±0,8	2,2±0,7	2,0±0,4
CHADS2DS2-VASc	3.6±0.9	-	3,8±0,7	3,0±0,6

1-жадвалда келтирилган маълумотларга кўра, халқаро регистрлардаги беморларнинг клиник ҳолати ва демографик маълумотлари ўртасида сезиларли фарқ йўқ. CHADS2 шкаласи бўйича ўртача балл AFNET регистрида (3,7±0,8) ATRIUM (2,2±0,7) ва GLORIA-AF (2,0±0,4) регистрларига нисбатан юқориқ бўлган. ATRIUM регистридаги беморлар ўртача энг катта ёшда (71,9 ±9,2 йил) бўлиб, уларда юқори қон босими (83,6%) ва қандли диабет (35,1%) энг кўп учраган. AFNET регистридаги беморлар эса ёшроқ (67,3 ±13,2 йил) бўлиб, уларда CHADS2 баллари бўйича энг юқори тромбоэмболик хавф (3,7±0,8) қайд этилган. GLORIA-AF регистридаги беморлар эса ўртача кўрсаткичларга эга бўлган бўлсада, улар орасида ишемик инсульт (10,3%) ва миокард инфаркти (9,3%) каби асоратларнинг юқори даражада учраганлиги аниқланган.

Қиёслаш натижасида фақат ИЮК бўлган беморлардан иборат асосий гуруҳимиз ва хорижий регистрлар кўрсаткичлари ўртасида фарқлар кузатилди. Асосий гуруҳдаги беморлар ёши ўртача 58,7 ёш бўлиб, хорижий регистрлардаги беморлар ёшидан (67-73 ёш) сезиларли даражада паст бўлган.

Асосий гуруҳдаги эркаклар улуши ҳам 38,8%ни ташкил этган, чет эл маълумотларида эса бу кўрсаткич 54-61%ни ташкил этган. Артериал гипертензия 54,4%, қандли диабет 6,4%, анамнезда инсульт эса 1,7% беморларда кузатилди. Шу билан бирга, тромбоземболик асоратлар хавфи юқори бўлиб CHADS<sub>2</sub> шкаласи бўйича 2,7 балл ва CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc бўйича эса 3,6 баллни ташкил этган. Бу натижалар ишемик юрак касаллиги билан кечувчи БФ беморларида тромбоземболия хавфи юқори даражада сақланиб қолишини ва жаҳон регистрлари маълумотлари билан мувофиқлигини кўрсатади.

Халқаро регистрлар маълумотларини, жумладан GARFIELD-AF, ORBIT-AF I ва ORBIT-AF II, юрак ритмининг бузилиши бўлган беморларнинг клиник-анамнестик маълумотларини перорал антикоагулянтлар қўлланилишини ҳисобга олган ҳолда ўргандик. Бу тромбоземболик асоратларни олдини олиш бўйича ёндашувларни стандартлаштириш имконини берди. CHADS<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc шкаласи ТЭО хавфини баҳолаш учун асосий инструментга айланган бўлиб, юқори хавфли ( $\geq 2$ ) беморлар ҳиссаси энг кўп ORBIT-AF I регистрида қайд этилган (90,8%).

Беморларнинг ўртача ёши GARFIELD-AF регистрида 69,7 ёшдан ORBIT-AF I регистрида 73,5 ёшгача бўлган, эркаклар улуши эса барқарор (55,8%-58,4%) қолган. Ишемик инсульт энг кўп ORBIT-AF I регистрида (15,1%) кузатилган. Артериал гипертензия барча регистрларда энг кенг тарқалган ҳамроҳ касаллик бўлиб (76,3%-83%), ИЮК эса ORBIT-AF I регистрида нисбаттан кўпроқ беморларда учраган (36%). Шу билан бирга, HAS-BLED шкаласига кўра, аксарият беморларда геморрагик асоратлар хавфи паст ( $\leq 3$  балл) бўлган.

## 2-жадвал

**Юрак ритми бузилишлари бўлган беморларнинг GARFIELD-AF, ORBIT-AF I ва II халқаро регистрларидаги клиник-анамнестик маълумотлари.**

Кўрсаткичлар	Асосий гурух n=250 (2020 й.)	Регистр номи		
		GARFIELD- AF (n=51270)	ORBIT-AF I (n=10132)	ORBIT- AF II (n=11602)
Демографик маълумотлар				
Ўртача ёш, йил	58,7±7,4*	69,7	73,5	70,3
Эркаклар, %	38,8*	55,8	57,6	58,4
Ҳамроҳ касалликлар				
ЮИК	100*	19,4	36	26,6
АГ	54.4*	76,3	83	79,6
Қандли диабет 2-тип	6.4*	22,1	29,4	26,2
Ишемик инсульт	1.7*	11,4	15,1	10,8
ТЭО ва қон кетиш асоратлари хавфи				
CHADS2DS2-VASc=0	11.2*	2,8	2,2	4,1
CHADS2DS2-VASc=1	25.6*	12,2	7	10,9
CHADS2DS2-VASc≥2	63.2*	85	90,8	85
HAS-BLED<3	65.6	88,8	75,7	85

Халқаро регистрлар билан таққослаганда, бизнинг тадқиқотга фақат ИЮК бўлган беморлар киритилгани туфайли сезиларли фарқ кузатилди. Беморларимиз ўртача ёши, эркаклар улуши, ёндош касалликлар яъни артериал гипертензия, қандли диабет, инсульт анамнезида сезиларли фарқлар кузатилди. Шу билан бирга, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc шкаласи бўйича 63,2% беморларда юқори тромбоэмболик хавф аниқланган. Бу ИЮК ва бўлмачалар фибрилляцияси билан кечувчи беморларда тромбоэмболик асоратлар хавфи юқори сақланиб қолишини кўрсатади. Шундай қилиб, регистрлардаги ва асосий гуруҳимиздаги деярли барча беморлар антикоагулянт терапиясига мухтож бўлишган аммо етарли даражада қабул қилишмаган. Бу тромбоэмболия ва геморрагик асоратлар хавфини бир вақтнинг ўзида ҳисобга олувчи персоналлаштирилган ёндашув зарурлигини кўрсатади, бу эса самарали профилактика ва даволашни таъминлайди.

Юрак ритми бузилишларида антитромботик терапиянинг фармакоэпидемиологик таҳлили учта босқичда ўтказилди: госпитализациядан олдинги амбулатор босқичда, стационар даволаш босқичида, шунингдек, беморларни амбулатор босқичга чиқаришда тавсия этиладиган босқичда. Таҳлил CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc шкаласи бўйича ТЭО ривожланиш хавфига мувофиқ олиб борилди. Қўлга киритилган маълумотлар юрак ритми бузилишларини ташхислаш ва даволаш бўйича долзарб клиник тавсияларга мувофиқлиги жиҳатидан текширилди.

Тадқиқот натижасида CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc шкаласи бўйича турли хавф даражаси аниқланган беморларда антитромботик терапия тайинлашда госпитализациядан олдинги босқичда жиддий камчиликлар кузатилди. Жумладан, инсульт хавфи паст бўлган беморларнинг (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc = 0) 62,7% антиагрегант қабул қилган бўлиб, бу замонавий тавсияларга зид ҳисобланади. Чунки бу гуруҳда антитромботик терапия тавсия этилмаган. Инсульт хавфи юқори бўлган беморларда (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc > 2) ОАК қўлланилиши паст даражада қолган бўлсада, ПОАК қўлланилиши ўсган. Шу билан бирга, ушбу гуруҳда антиагрегантлар қўлланилиши ижобий ҳолда пасайган. Умуман, Шундай қилиб БФ беморларда ОАК қабул қилиш даражаси етарли эмас аниқланган ва бу клиник тавсияларга тўлиқ мос эмаслигини кўрсатади.

3-жадвалда CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc шкаласи бўйича хавф даражаси ва кузатув даврига боғлиқ ҳолда госпитал босқичдаги ФП бўлган беморларга антитромботик терапия тайинлаш динамикаси кўрсатилган.

Жадвалда БФ бўлган беморларга госпитализация босқичида тайинланган антитромботик терапия маълумотлари, тромбоэмболик асоратлар хавфи даражасига мувофиқ (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc шкаласи бўйича) тақсимланган ҳолда акс эттирилган. Жумладан, инсульт хавфи паст бўлган беморлар гуруҳида (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc = 0) замонавий тавсияларга зид ҳолда, барча беморларга антиагрегант терапия тайинланган. Бундан ташқари, инсульт хавфи ўртача бўлган беморлар гуруҳида (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc = 1) барча беморларга антитромботик терапия тайинланган. Бироқ ОАК монотерапиясини тайинлаш частотаси нисбатан паст бўлган.

**Госпитал босқичда CHA2DS2-VASc шкаласи бўйича хавф даражасига мувофиқ равишда амалга оширилган анти тромботик терапия**

Препаратлар	CHA2DS2-VASc (баллар)					
	Балл=0 (n=10)	Балл=1 (n=18)		Балл≥2 (n=222)		
	2020-2021 (n=10)	2020- 2021 (n=12)	2022- 2023 (n=6)	2018- 2019 (n=79)	2020- 2021 (n=82)	2022- 2023 (n=61)
Хар қандай АТ терапия	10 (100,0)	12 (100,0)	6 (100,0)	79 (100,0)*	79 (96,3)*	60 (98,4)
АСК	10 (100,0)	10 (83,3)*	4 (66,7)	66(83,5)*	46 (56,1)*	21 (34,4)
Клопидогрел	0	2 (16,7)*	4 (66,7)	61 (77,2)*	8 (9,8)*	7 (11,5)
АСК+клопидогрел	0	0	0	0	1 (1,2)*	0
Тикагрелор	8 (80,0)	8 (66,7)*	0	5 (6,4)*	36 (43,9)*	14 (23,3)
АСК+тикагрелор	0	0	0	0	0 (0)	0
ОАК	2 (20,0)	0	0	0	1 (1,2)*	0
Варфарин	0	2 (16,7)*	2 (33,3)	13 (16,5)*	33 (40,2)*	39 (65,0)
Дабигатран	0	0*	1 (16,7)	13 (16,5)*	11 (13,4)*	3 (4,9)
Ривароксабан	0	2 (16,7)*	0	0*	15 (18,3)	15 (24,5)
Апиксабан	0	0	0	0*	7 (8,5)*	16 (26,2)
<b>Изоҳ:</b> * - $p < 0,05$ -2022-2023 йилги кўрсаткичларга нисбатан фарқлар						

Олинган маълумотлар БОАК қўлланилишида ўсиш тенденциясини кўрсатмоқда, аммо госпитализация босқичидаги анти тромботик терапияни тайинлаш тўлиқ клиник стандартларга мувофиқ эмас. Паст ва ўртача хавфли беморларда антиагрегантларнинг тез-тез қўлланиши, шунингдек, ВКА ва антиагрегантлар комбинациясининг асосиз тайинланиши даволаш тактикасининг етарли даражада эмаслигидан далолат беради.

Хулоса қилиб айтганда, ЮРБда ТЭА профилактикасига қаратилган анти тромботик терапия реал клиник амалиётда амалдаги клиник тавсияларга тўлиқ мувофиқ эмаслигича қолмоқда.

Юрак ритми бузилишлари бўлган беморларнинг терапияга риоя қилиш даражасини баҳолаш мақсадида БФ булган 250 нафар бемор кузатилди, улар кардиология бўлимида даволанган ёки кардиолог шифокори томонидан амбулатор кузатувда бўлган. Тадқиқотга киритиш пайтида барча беморларга орал антикоагулянт (ОАК) тайинланган бўлиб, уларнинг 127 нафарига (50,8%) ривароксабан, 38 нафарига (15,2%) апиксабан ва 5 нафарига (2%) варфарин тайинланган (4-жадвал).

Амбулатор кузатувнинг 6-ойига келиб беморларнинг 5,2% кузатувдан чиқиб кетган. Шунингдек, 16,6% беморлар ОАКдан антиагрегантларга

ўтишган, уларнинг аксарият қисми ривароксабан (12%) ёки апиксабан (6,7%) қабул қилишган.

#### 4-жадвал

##### Орал антикоагулянт терапиясига риоя қилиш динамикаси

Орал антикоагулянт	1 ой (n=250)	6 ой (n=237)	12 ой (n=219)
Ривароксабан	127 (50.8%)	113 (47.7%)	106 (48.4%)
Апиксабан	38 (15.2%)	23 (9.7%)	13 (5.9%)
Дабигатрана этексилат	7 (2.8%)	2 (0.8%)	3 (1.4%)
Варфарин	5 (2.0%)	5 (2.1%)	3 (1.4%)

Бутун кузатув давомида беморларнинг 14% ОАК қабул қилишни бутунлай тўхтатган, шу жумладан ривароксабан учун 5,7%, апиксабан учун 2% ва дабигатран учун 1,1%. Шундай қилиб, олти ойдан кейин беморларнинг 47,7% ривароксабан, 9,7% апиксабан, 2,1% варфарин ва 0,8% дабигатран этексилатини қабул қилишни давом эттирдилар. Ривароксабан бошланғич босқичда энг кўп қўлланилган препарат бўлган бўлсада, кейинги 12 ой давомида терапияга риоя қилиш даражаси сезиларли даражада камайган. Бу пасайиш беморларнинг кузатувдан чиқиб кетиши ёки антиагрегантлар ва варфаринга ўтиш ҳолатлари билан боғлиқ.(4-жадвал)

12 ойлик кузатув давомида 219 бемор (87,6%) билан алоқа ўрнатилди, 31 бемор (12,4%) кузатувдан чиқиб кетган, шулардан 2,3% ривароксабан, 3,2% антиагрегантлар қабул қилган, 5,2% эса ҳар қандай антитромботик препаратларни қабул қилишдан воз кечган. 12 ойлик телефон алоқаси давомида 3,5% респондентлар бир ПОАКни бошқасига алмаштирганлигини маълум қилишди: 1% беморлар дабигатран этексилатдан ривароксабанга ўтган, 1,5% эса апиксабандан ривароксабанга ўтган. Барча ҳолларда препаратни алмаштириш сабаби икки марта қабул қилишни талаб қилувчи ноқулай схема бўлган.

Ижобий жиҳати шундаки, тадқиқот давомида ишемик инсульт ёки ўткир коронар синдром ҳолатлари қайд этилмаган, бу дастлабки ойларда ОАК терапиясининг самарадорлигини тасдиқлайди. Бироқ, терапияга риоя қилиш даражасининг пасайиши беморларнинг антикоагулянт терапия аҳамияти ҳақида етарлича маълумотга эга эмаслиги ва узоқ муддатли риоя қилишни таъминлаш учун қўшимча таълим дастурлари зарурлигини кўрсатади.

5-жадвалда бўлмачалар фибрилляцияси бўлган беморларнинг ОАК терапиясига риоя қилиш даражасини Мориски-Грин шкаласи асосида баҳолаш натижалари келтирилган.

Мориски-Грин шкаласи бўйича терапияга риоя қилиш 1 ойлик кузатув давомида баҳоланганда, беморларнинг 43,2% терапияга тўлиқ риоя қилган деб топилган (4 балл тўплаган). Беморларнинг 24,4% 3 балл тўплаган бўлиб, улар етарли даражада риоя қилмаган ва терапияга тўлиқ риоя қилмаслик хавфи гуруҳига киритилган. Сўралган беморларнинг 32,4% эса 2 ёки ундан кам балл тўплаган бўлиб, терапияга тўлиқ риоя қилмаган деб баҳоланган. Мориски-Грин шкаласи бўйича 1 ойлик кузатувда ўртача балл  $2,607 \pm 1,68$  ни ташкил

қилган. 12 ойлик кузатув давомида беморларнинг 46,1% ривароксабан, 21,9% апиксабан, 32% варфарин ва 2% дабигатран этексилат қабул қилишни давом эттирган. Мориски-Грин шкаласи бўйича таҳлилда 31,8% беморлар терапияга тўлиқ риоя қилган, 22% етарли даражада риоя қилмаган, ва 46,1% риоя қилмаган деб топилган.

#### 5-жадвал.

#### Мориск-Грин шкаласи бўйича бевосита орал антикоагулянт (БОАК) терапиясига риоя қилиш даражасини баҳолаш натижалари

Мориск-Грин шкаласи	(n=250) 1 ой	(n=237) 6 ой	(n=219) 12 ой
0-2 балл	81 (32.4%)*	106 (44.7%)*	101 (46.1%)
3 балл	61 (24.4%)	58 (24.5%)	48 (21.9%)
4 балл	108 (43.2%)*	73 (30.8%)	70 (32.0%)
Мориск-Грин шкаласи ўртача балл	2.607±1.68*	2.129±0.202	2.103±0.224

Беморлар билан уч, олти ва ўн икки ойлик кузатув давомидаги телефон суҳбатлари натижасида терапияга риоя қилмасликнинг асосий сабаблари аниқланди. Жумладан, 3 ойдан кейин ОАКдан воз кечишнинг асосий сабаби препаратларнинг юқори нархи бўлган (21,9%), кейин эса ОАК қабул қилиш аҳамиятини тушунмаслик (17,4%) ва терапиянинг сезиларли таъсирининг йўқлиги (10,3%) қайд этилган. Олти ойдан кейин препаратлар нархининг юқори эканлиги кўрсатилиши деярли ўзгармаган (21,5%), аммо ОАК қабул қилиш аҳамиятини тушунмаслик 15,8% гача пасайган. Бошқа сабаблар орасида қўллашнинг ноқулайлиги, ножўя таъсирлар ва терапиянинг сезиларли самарадорлигининг йўқлиги кўрсатилган.

Шунингдек, респондентларнинг тахминан 10% ОАК қабул қилишнинг сезиларли самарадорлигини сезмаганлигини таъкидлашди. Бу ҳолат беморлар томонидан самарадорликнинг белгиси сифатида қабул қилинадиган симптомлар йўқлиги билан боғлиқ бўлиши мумкин. ЮРБнинг патофизиологик механизмлари, масалан, юрак ичидаги гемодинамика ва чап бўлмача қулоғида тромблар шаклланиши, етарли даражада тушунтирилмаганлиги ОАК аҳамиятини нотўғри тушунишга олиб келади. Шу сабабли, аниқланган муаммолар беморлар учун таълим дастурларини яхшилаш ва кардиологлар ҳамда терапевтларнинг ЮРБ асоратларининг профилактикаси бўйича малакасини ошириш зарурлигини таъкидлайди.

Диссертациянинг “**Антитромботик терапиянинг фармако-эпидемиологик жиҳатлари ва юрак ритми бузилиши билан оғриган беморларда тромбоцитар микровезикулларининг прогностик роли**” деб номланган тўртинчи бобида антитромботик терапия таҳлили натижалари келтирилган.

Тромбоцитар микровезикулаларнинг юрак ритми бузилишлари бўлган беморларда тромботик асоратлар ривожланишидаги роли урганилди, бунда микровезикулаларнинг тромбоцитлар активлашуви ва тромботик жараёнлардаги роли ўрганилди. Тромбоцитларнинг агрегацион қобиляти адиназин фосфат (АДФ), коллаген ва адреналин каби стимуляторлар таъсирида баҳоланди. Юрак ишими касаллиги (ЮИК) ва коронар ангиография

(КАГ) бўлган беморларда бу реакция назорат гуруҳига нисбатан сезиларли даражада кучайгани аниқланди, бу микровезикулаларнинг фаол роли билан изоҳланади.

Тадқиқотда тромбоцитларнинг агрегацион қобилятини баҳолаш учун ёруғлик ўтказувчи агрегация ва тромбоэластография методлари қўлланилди. Умумий қондан центрифугалаб олинган тромбоцитар-бойитилган плазма (ТБП) стандарт концентрациядаги агонистлар билан ишлов берилди ва агрегация даражаси миллиметрларда баҳоланди (6-жадвал).

**6-жадвал.**

**Назорат гуруҳи ва тромбоз гуруҳида тромбоцитларнинг агрегациясининг ифодаланиши, Ме (25%-75%)**

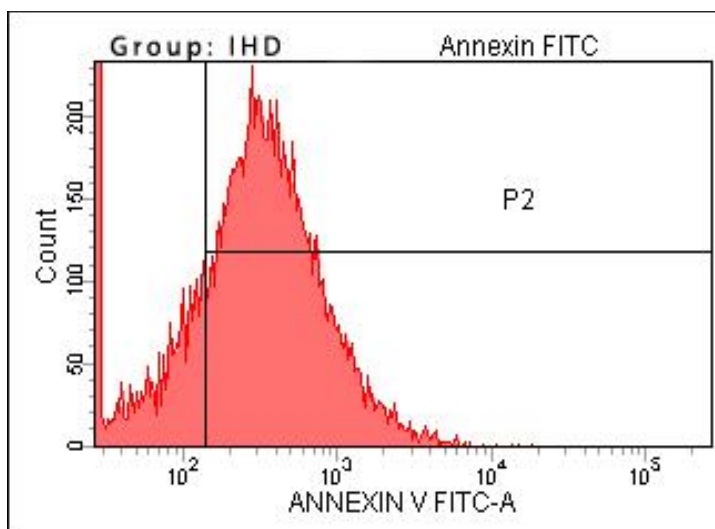
Гуруҳлар	Назорат гуруҳи (n=50)	ЮИК (n=250)
MCV, x10 <sup>6</sup> в мл	26,9 (24,3-31,8)	43,8 (40,2-45,8)**
АДФ, мм	46,5 (36,3-54,1)	71,4 (69,1-74,7)**
Коллаген, мм	43,2 (38,5-54,7)	69,8 (65,3-75,1)*
Адреналин, мм	41,5 (37,2-51,3)	71,1 (68,1-75,4)*
МА ТЭГ, мм	48,9 (37,5-53,6)	73,2 (70,2-76,4)**
СИ ТЭГ, %	0,1 (0,0-1,2)	2,4 (1,9-2,7)**
<i><b>Изоҳ:</b> * - <math>p \leq 0,001</math>, ** - <math>p \leq 0,01</math> - назорат гуруҳи билан солиштирилганда.</i>		

Тадқиқот натижалари ЮИК бўлган беморларда операциядан олдин периферик қонда микровезикулалар миқдорининг сезиларли ошганлигини кўрсатди (43,8x10<sup>6</sup> мл плазмада vs 26,9x10<sup>6</sup> соғлом гуруҳда,  $p=0,001$ ). Микровезикулалар активлашган тромбоцитлардан ажралади, уларнинг ҳажми эса тромбоцитларнинг ўлчами ва функционал фаоллигига боғлиқ. ЮИК гуруҳида MCVнинг юқори кўрсаткичлари активлашган тромбоцитлар сонининг ортишини ва микровезикулаларнинг кўпроқ ишлаб чиқарилишини кўрсатиши мумкин. Бу микровезикулалар фосфатидилсерин ва тўқима факторини ўз ичига олиб, прокоагулянт хоссаларини кучайтиради ва тромб ҳосил бўлишига ёрдам беради.

ФСнинг микровезикулалардаги экспрессияси беморларда фоиз миқдор ва флуоресценция интенсивлиги бўйича сезиларли даражада фарқ қилди, бу проток цитофлуориметрия усули ёрдамида аниқланди (1-расм).

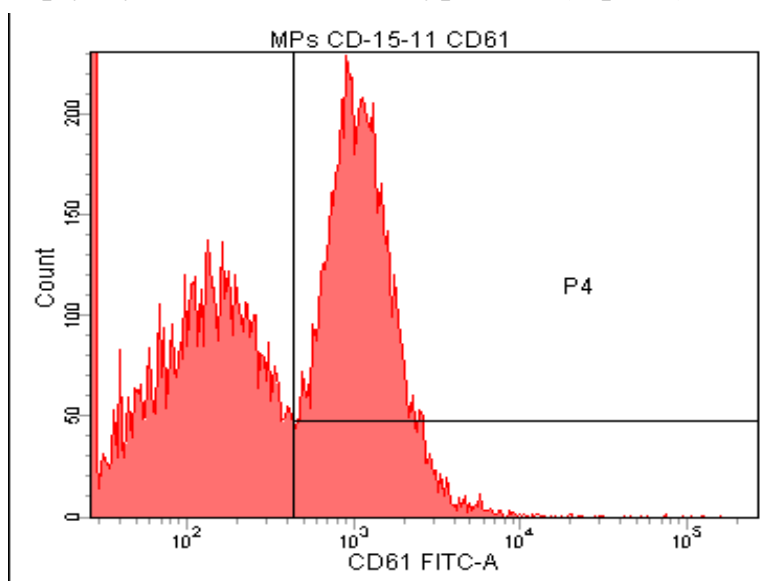
1-расмда микровезикулалар юзасидаги фосфатидилсерин (ФС) экспрессиясини таҳлил қилиш натижалари келтирилган, улар проток цитометрия усули ва FITC билан белгиланган Annexin V ёрдамида баҳоланган. Ушбу маълумотлар назорат гуруҳи ва ЮИК ҳамда юрак ритми бузилишлари бўлган беморлар гуруҳини солиштириш учун ишлатилади. Графикларни маълум бир гуруҳлар билан боғлаш тўғрилигини баҳолаш P2-популяция интенсивлигини таҳлил қилишга асосланади, бу Annexin V-позитив микровезикулалар миқдорини акс эттиради. P2 худуд катта ва флуоресценция интенсивлиги юқорилигини кузатиш мумкин. Бу Annexin V-позитив микровезикулалар сонининг сезиларли ошганлигини кўрсатади, бу ҳолат ЮИК ва юрак ритми бузилишлари бўлган беморлар гуруҳи учун хосдир. Ушбу ҳолда микровезикулалар популяциясининг кўпайиши тромбоцитлар,

эндотелиал хужайралар активлашуви ёки апоптоз жараёнлари билан изоҳланади, бу одатда ишемик ва аритмоген жараёнларни кузатади.



**1-расм. Юрак ритми бузилган ЮИК гуруҳида микровезикулаларда ФС экспрессияси**

Протромботик эффект тўғридан-тўғри шиш хужайралари ва томир эндотелийсидаги ТФ экспрессияси орқали амалга оширилиши мумкин, айниқса яллиғланиш жараёнида. Баъзи тадқиқотчилар томонидан периферик қонда ТФ-позитив хужайралараро везикулалар циркуляцияси қайд этилган. Хужайралараро везикулалар орасида прокоагулянт фаолликка эга бўлган микровезикулалар ажралиб туради. Биз ЮИК фонида юрак ритми бузилишлари бўлган беморларда микровезикулаларнинг фенотипини проток цитофлуориметрия усули билан ўргандик. Тадқиқот натижалари периферик қонда CD41 ва CD61 тромбоцитар маркерлари экспрессиясига эга бўлган микровезикулалар устунлик қилганини кўрсатди (2-расм).



**2-расм. CD61 (FITC-A) маркерларининг гистограммаси**

2-расмда CD61 маркеридан (FITC-A) фойдаланган ҳолда проток цитометрия усули билан микровезикулалар таҳлили келтирилган. Расмда сигнал флуоресценция интенсивлиги (CD61 FITC-A) ва воқеалар тақсимоти

(Count) тасвирланган. P4-худуд CD61 сигнали юқори бўлган микровезикулалар субпопуляциясини ажратиб кўрсатади. Бу активлашган тромбоцитлардан ажралган микровезикулалар миқдорининг кўплигини кўрсатади. P4- худуддаги юқори интенсивликли пик тромбоцитларнинг ортиши билан боғлиқ CD61-позитив микровезикулалар миқдорининг кўплигини кўрсатади, бу тромбоцит ёки яллиғланиш жараёнлари учун хосдир. Бундай ҳолларда микровезикулалар ҳужайралараро ўзаро таъсир ва коагуляциянинг воситачи сифатида фаол роль ўйнайди.

Олинган маълумотлар ишемик юрак касаллиги ва юрак ритми бузилишлари бўлган беморларда тромбоэмболик асоратлар патогенезида ТФ ташувчи микровезикулаларнинг асосий ролини кўрсатади. ТФ-позитив микровезикулаларнинг периферик қонда пайдо бўлиши уларнинг прокоагулянт фаолияти сабабли тромбоцит ҳолатлар ривожланишининг эҳтимоллий хавфини кўрсатади.

Тадқиқот натижалари ЮИК фонида юрак ритми бузилишлари бўлган беморларда тромб ҳосил бўлиши патогенезида микровезикулаларнинг марказий ролини тасдиқлади. Жадвал ва гистограмма маълумотлари микровезикулалар, хусусан, тромбоцитлар, лейкоцитлар ва эритроцитлар келиб чиқишига эга бўлган микровезикулалар ўз юзасида фосфатидилсерин ва ТФ сақлашини ва уларнинг юқори прокоагулянт потенциалини кўрсатади.

Гистограммалар ишемик миокард шикастланиши гуруҳларида, айниқса P2- худуддаги юқори сигнал интенсивлиги зонасида, микровезикулалардаги фосфатидилсерин ва ТФ экспрессиясининг юқори эканлигини кўрсатади. Бу яллиғланиш, гипоксия ва томир эндотелийси шикастланиши билан боғлиқ микровезикулаларнинг кучайтирилган ажралолиши гиперкоагуляцион ҳолат шаклланишига ёрдам бериши мумкинлигини кўрсатади.

Прокоагулянт фаолликка эга бўлган микровезикулаларнинг юқори концентрациясини аниқлаш уларнинг коагуляция каскадини фаоллаштиришда ва тромбоэмболик асоратлар хавфини оширишда марказий ролини тасдиқлайди. Ушбу маълумотлар микровезикулалар фенотипини, уларнинг миқдорий ва сифатий хусусиятларини чуқурроқ ўрганиш, ишемик ва аритмоген ҳолатларда тромбоцит асоратларнинг олдини олиш ва даволаш бўйича янги стратегияларни ишлаб чиқиш зарурлигини таъкидлайди.

Юрак ритми бузилишлари бўлган беморларда тромбоцитар микровезикулаларни аниқлашнинг прогностик аҳамияти урганилди. Тадқиқот тромбоцит асоратларнинг ривожланишига миқдори мвс аниқлашнинг прогностик аҳамиятини баҳолаш билан яқунланди. Лаборатория баҳолаш натижаларига кўра, тадқиқот қатнашчилари гуруҳларга тақсимланди (7-жадвал).

Биринчи гуруҳга MCV даражаси паст бўлган беморлар (<25 млн/мл) киритилди; иккинчи гуруҳ MCV даражаси 25-35 млн/мл бўлган беморлардан иборат эди; учинчи гуруҳга MCV даражаси юқори (>35 млн/мл) бўлган беморлар киритилди.

Аниқландики, микровезикулалар (МКВ) миқдори гиперагрегацияланган тромбоцитлар билан яққол корреляцияга эга. Тромбоцитлар агрегациясининг паст кўрсаткичлари микровезикулалар миқдорининг паст даражаларига мос

келади ( $r = 0,943$ ,  $r^2 = 0,89$ ,  $p = 0,001$ ), бу параметрлар ўртасидаги яқин ўзаро боғлиқликни кўрсатади. Олинган маълумотлар тромбоцитлар келиб чиқишига эга микровезикулаларнинг активация ва коагуляция жараёнларидаги асосий ролини тасдиқлайди.

#### 7-жадвал

##### Тромбоцитар микровезикулалар миқдорига кўра беморларнинг тақсимланиши

Кўрсаткичлар	I гуруҳ, ( $<25$ млн/мл) n=120	II гуруҳ, (25-35 млн/мл) n=79	III гуруҳ, ( $>35$ млн/мл) n=51
Ўш ± SD, йил	52,8±7,4	58,2±9,1*	53,9±7,2
Эркак жинси (%)	24 (20,0)	28 (35,4)	45 (88,2)*
Келгандаги диагноз, n (%)			
Соғлом	21(17,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ўткир коронар синдром коронар ангиография билан	5 (4,2)	19 (24,1)	5 (9,8)
ЎТ-тош касаллиги	61 (50,8)	34 (43,0)	5 (9,8)
ЮИК билан ЮРБ	1 (0,8)	2 (2,5)	12 (23,5)

Аниқланишича, диагностика тестининг сезгирлик медианаси 86,9% ни, специфиглиги эса 31,2% ни ташкил қилади. Ижобий натижанинг прогностик қиймати 97,8% ни ташкил қилди (MCV даражаси юқори бўлган беморларда тромбоз ривожланиш эҳтимоли), салбий натижанинг прогностик қиймати эса 26,3% ни ташкил қилди (MCV даражаси паст бўлган беморларда тромбоз ривожланиш эҳтимоли). (8-жадвал).

#### 8-жадвал

##### Тромбоцитар микровезикулалар даражасининг тромботик асоратларни аниқлашдаги прогностик қийматини баҳолаш.

Кўрсаткич	Натижа
Диагностик сезувчанлик, %	86,9 (78,3-95,2)
Диагностик спецификлик, %	31,2 (25,3-47,9)
Ижобий натижанинг прогностик қиймати, %	97,8 (91,5-98,7)
Салбий натижанинг прогностик қиймати, %	26,3 (21,1-34,5)

Шундай қилиб, юрак ишемик шикастланиши фонида юрак ритми бузилишлари бўлган беморларда айланиб юрувчи прокоагулянт микровезикулаларнинг юқори даражаси кузатилади, бу тромбоз хавфи билан корреляция қилади. Микровезикулаларнинг прокоагулянт фаоллиги, эҳтимол, уларда фосфатидилсерин ва тўқима омилининг мавжудлиги билан боғлиқ. Микровезикулалар бутун системали қон айланишида прокоагулянт фаолликни олиб юрувчига айланади. Айланиб юрувчи прокоагулянт микровезикулаларнинг миқдори рақ билан боғлиқ тромбоз хавфи билан боғлиқ ва ушбу асоратларнинг ривожланишининг мустақил предиктори ҳисобланади.

## ХУЛОСАЛАР

1. Таҳлил қилинган ЮРБ билан боғлиқ регистрлар маълумотларига кўра, тромбозмиқ асоратларнинг ривожланиш частотаси 15% ни ташкил қилган, ўрта ва юқори асоратлар хавфига эга беморларда антиагрегантлар антикоагулянтларга нисбатан устун бўлган ҳолатлар 53,7% гача қайд этилган, БОАК қўлланиши эса сўнгги 5 йилда ўртача 1,9% дан 47,6% гача ўсган.

2. Антитромботик фармакотерапия барча даволаш босқичларида клиник тавсияларга мувофиқ эмас. Инсулт ривожланиш хавфи паст бўлган гуруҳда кузатувнинг барча босқичларида фақат 80% ( $p<0.05$ ) беморларга антикоагулянтлар тайинланган, стационарда эса бу гуруҳ беморларига антиагрегантлар тайинланган, бу ҳолат замонавий клиник тавсияларга зид. Ўртача хавф гуруҳида дуал антиагрегант терапиянинг юқори кўрсаткичлари қайд этилган бўлиб, бу 62,5% ( $p<0.05$ ) ни ташкил қилган, фақат 12,5% ( $p<0.05$ ) беморлар БОАК қабул қилиш бўйича тавсиялар билан чиқарилган. Юқори хавфли гуруҳда БОАК тайинланиш частотаси фақат 2023 йилга келиб 50,8% ( $p<0.05$ ) га етган.

3. 12 ойлик кузатувдан сўнг фақат 32% беморлар БОАК терапиясига тўлиқ риоя қилган, 46,1% беморлар терапияга риоя қилмаган, 21,9% эса етарли даражада риоя қилмаган деб топилган. БОАК терапиясига риоя қилмасликнинг асосий сабаблари препарат нархининг юқорилиги, беморларнинг асоратлар ҳақида етарли даражада хабардор эмаслиги ва БОАК қабул қилишдан сезиларли самарани ҳис қилмасликдан иборат бўлган.

4. Юрак ишемик касаллиги фонида юрак ритми бузилган беморларда прокоагулянт микровезикулаларнинг циркуляциядаги даражасининг ишончли равишда ошиши кузатилган (микровезикул даражаси  $MCVX106$ /мл, норма 26,9 (24,3-31,8) га нисбатан ЮРБ билан 43,8 (40,2-45,8)). Позитив прогностик қиймат (97,8%, 91,5-98,7) юқори даражадаги микровезикулаларнинг тромбоз ривожланиши хавфи билан корреляцияга эга эканлигини кўрсатади. Микровезикулларнинг прокоагулянт фаоллиги уларда фосфатидилсерин ва тўқима факторининг борлиги билан боғлиқ.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/30.04. 2022.Tib.93.02 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ  
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ ИМЕНИ АБУ АЛИ ИБН СИНО**

---

**САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ**

**ТУРАЕВ ХИКМАТУЛЛА НЕГМАТОВИЧ**

**ОПТИМИЗАЦИЯ ФАРМАКОТЕРАПИИ НАРУШЕНИЙ РИТМА  
СЕРДЦА НА ОСНОВАНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ КЛИНИКО-  
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО АНАЛИЗА**

**14.00.05- Внутренние болезни**

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

**Бухара-2025**

**Тема докторской диссертации зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за номером B2024.2.DSc/Tib1085.**

Диссертация выполнена в Самаркандском государственном медицинском университете.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекском, русском, английском (резюме)) размещен на сайте Научного совета ([www.bsmi.uz](http://www.bsmi.uz)) и на Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» ([www.ziyo.net](http://www.ziyo.net)).

**Научные консультант:**

**Зиядуллаев Шухрат Худойбердиевич**  
доктор медицинских наук, профессор

**Официальные оппоненты:**

**Нурбаев Формон Эргашевич**  
тиббийёт фанлари доктори, доцент

**Байдурин Серик Амангельдинович**  
доктор медицинских наук, профессор

**Ведущая организация:**

**Кыргызская государственная медицинская академия имени И.К. Ахунбаева**

Защита диссертации состоится 30 декабря 2025 г. в 13<sup>30</sup> часов на заседании Научного совета DSc.04/.30.04.2022.Tib.93.02 при Бухарском государственном медицинском институте. (Адрес: 200118, г.Бухара, ул.Гиждувон 23. Тел./факс: (+99865) 223-00-50; e-mail: buhme@mail.ru).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Бухарского государственного медицинского института (зарегистрированный под номером 114). (Адрес: 200118, г.Бухара, ул.Гиждувон 23. Тел./факс: (+99865) 223-00-50).

Автореферат диссертации разослан 23 декабря 2025 года.

(Протокол рассылки № 40 от 23 декабря 2025 года.)

**Д.Т. Ходжиева**

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

**Н.Ш. Ахмедова**

Ученый секретарь Научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, доцент

**Г.А. Ихтиярова**

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

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

**Актуальность и необходимость темы диссертации.** Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, ишемическая болезнь сердца и обусловленная ею фибрилляция предсердий ишемического генеза являются одними из наиболее распространенных заболеваний среди населения. Фибрилляция предсердий, связанная с ишемической болезнью сердца, встречается примерно в 20-25% случаев и характеризуется высоким риском тромбоэмболических осложнений. Данное заболевание часто поражает трудоспособное население, что может приводить к развитию инсульта, инфаркта миокарда и инвалидности. Следует отметить, что у пациентов с фибрилляцией предсердий ишемического генеза риск инсульта увеличивается в 5-6 раз, что подчеркивает необходимость совершенствования методов диагностики и лечения ишемических аритмий. Кроме того, у таких пациентов наблюдается высокий риск тромбоэмболических осложнений, что требует разработки эффективной тактики антикоагулянтной терапии для их профилактики.

В мире уровень антитромботической терапии у больных с фибрилляцией предсердий ишемического генеза тесно связан с эффективностью клинических исходов и риском осложнений. Исследования показывают, что у данной группы пациентов риск инсульта повышается в 5,1 раза, а риск тромбоэмболических осложнений - в 6,3 раза, что подчеркивает важность оптимизации терапевтических стратегий. Современные пероральные антикоагулянты в настоящее время рекомендуется использовать как эффективное средство профилактики тромбоэмболических осложнений. Однако в последние годы отмечается тенденция к росту фибрилляции предсердий ишемического генеза, которая в настоящее время встречается у 0,5-1% населения мира, а среди пожилых людей этот показатель достигает 10%. Разрыв между клиническими рекомендациями и практическим применением снижает эффективность лечения у значительной части пациентов<sup>3</sup>.

В нашей стране среди масштабных мер по совершенствованию системы здравоохранения выделяются задачи по диагностике, профилактике и лечению различных соматических заболеваний. В рамках новой стратегии развития Узбекистана на 2022-2026 годы, включающей семь приоритетных направлений, предусматривается повышение уровня медицинского обслуживания населения на новый этап. В частности, одной из задач является улучшение качества квалифицированной медицинской помощи в первичном звене здравоохранения. Исходя из этого, особое значение приобретают улучшение качества медицинских услуг, создание здоровой среды, оптимизация фармакотерапии аритмий и снижение заболеваемости.

Настоящее диссертационное исследование в определенной степени служит реализации задач, определенных в Указах Президента Республики Узбекистан №УП-60 «О Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026

---

<sup>3</sup> Fanaroff, A. C., et al. (2021). Atrial fibrillation and coronary artery disease: a long-term perspective on the need for combined antithrombotic therapy. *Circulation: Cardiovascular Interventions*, 14(12), e011232.

годы»<sup>4</sup> от 28 января 2022 года, № УП-6110 «О мерах по внедрению принципиально новых механизмов в деятельность учреждений первичной медико-санитарной помощи и дальнейшему повышению эффективности проводимых в системе здравоохранения реформ» от 12 ноября 2020 года, в Постановлениях Президента Республики Узбекистан №ПП-3071 «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению республики узбекистан на 2017 - 2021 годы» от 20 июня 2017 года, № ПП-4891 «О дополнительных мерах по обеспечению общественного здоровья путем дальнейшего повышения эффективности работ по медицинской профилактике» от 12 ноября 2021 года и в других нормативно-правовых документах.

**Соответствие темы диссертации приоритетным направлениям исследований в республике Узбекистан.** Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий республики - VI. «Медицина и фармакология».

**Степень изученности проблемы.** Изучение эффективности и безопасности фармакотерапии в условиях реальной клинической практики требует проведения фармакоэпидемиологических исследований и создания регистров пациентов с нарушениями сердечного ритма. На мировом уровне рандомизированные клинические исследования широко признаны "золотым стандартом" доказательной медицины и служат основным источником для оценки эффективности и безопасности лекарственных препаратов (Kannel W. Lip G., 2018). Однако регистры пациентов в реальной клинической практике предоставляют более полное представление о фармакотерапии благодаря сбору долгосрочных и обширных данных.

В международной практике регистры зарекомендовали себя как эффективный метод долгосрочного наблюдения и сбора данных (Chugh S., 2016; Hosseini S., 2018). Например, в США и странах Европы регистры играют важную роль в сравнении эффективности различных протоколов лечения, выявлении недостатков в применении лекарств и их устранении (Zulkifly H., 2018). Эффективность антитромботической терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий ишемического генеза была изучена в ряде международных исследований (Golwala H.B., 2018).

В Узбекистане исследования, посвященные фармакоэпидемиологии и изучению эффективности применения прямой оральный антикоагулянт (ПОАК) в амбулаторных условиях, ограничены, и существует необходимость их расширения. Международные исследования фармакокинетики пероральных антикоагулянтов в основном проводились среди здоровых добровольцев, однако количество исследований среди пациентов с нарушениями сердечного ритма остается ограниченным. После внедрения ПОАК в клиническую практику в Узбекистане наблюдалось повышение эффективности антитромботической терапии у впервые выявленных случаев аритмий в соответствии с современными рекомендациями. Однако уровень

---

<sup>4</sup> Указ Президента Республики Узбекистан № ПФ-60 от 28 января 2022 года «О стратегии развития нового Узбекистана на 2022–2026 годы»

приверженности терапии на амбулаторном этапе остается низким.

Для более глубокого изучения этих аспектов и решения существующих проблем в местных условиях требуется проведение масштабных фармакоэпидемиологических исследований в Узбекистане. Такие исследования позволят изучить эффективность и безопасность не только ПОАК, но и других видов фармакотерапии. Сравнительные исследования с учетом международного опыта внесут вклад в дальнейшее развитие фармакотерапии в Узбекистане.

**Цель исследования:** улучшить качество оказания медицинской помощи оптимизацией антитромботической фармакотерапии фибрилляции предсердий на основании результатов клинико-фармакологического анализа.

**Задачи исследования:**

изучить особенности реальной клинической практики антитромботической терапии нарушений ритма по данным международных регистров пациентов;

исследовать структуру и динамику антитромботической терапии нарушений ритма до госпитализации в специализированные кардиологические стационары, на этапе стационарного лечения и при выписке на амбулаторный этап, оценить ее соответствие клиническим национальным и международным рекомендациям;

проанализировать приверженность пациентов с нарушениями ритма сердца антикоагулянтной терапии и выявить основные факторы, влияющие на приверженность терапии ПОАК;

определить роль тромбоцитарных микровезикул в реализации тромбоэмболических осложнений пациентов с нарушением ритма сердца.

**Объект исследования.** В исследование включены международные регистры аритмий, медицинские карты и проспективное наблюдение 250 стационарных пациентов, пациенты с диагнозом фибрилляция предсердий ишемического генеза, установленным в период с 2021 по 2024 годы, а также 50 здоровых добровольцев.

**Предмет исследования.** Исследование было направлено на оптимизацию фармакотерапии у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) на фоне ишемической болезни сердца. Оценка количества и активности тромбоцитарных микровезикул проводилась методом лазерной тромбоцитарной агрегации. Основное внимание уделялось изучению приверженности антитромботической терапии, факторов, влияющих на ее эффективность, а также сравнительной эффективности прямых пероральных антикоагулянтов и антагонистов витамина К в профилактике тромбоэмболических осложнений. Также исследовалось соответствие терапии международным и национальным клиническим рекомендациям и роль микровезикул в прогнозировании тромбоэмболических осложнений.

**Методы исследования:** Исследование проводилось в три этапа. На первом этапе был проведен анализ пациентов с ФП по данным международных регистров. На втором этапе выполнен ретроспективный фармакоэпидемиологический анализ медицинских карт и проспективное

наблюдение 250 пациентов с ФП ишемического генеза. На третьем этапе проспективно изучалась прогностическая роль тромбоцитарных микровезикул с применением методов проточной цитометрии, тромбоэластографии, анализа тромбоцитарной агрегации и лабораторных методов.

**Достоверность результатов:** Достоверность выводов, заключений и рекомендаций обеспечена использованием достаточного количества наблюдений и материалов. Для статистической обработки данных применялись соответствующие методы с использованием программы «R-studio версии 2023.09.1».

**Научная новизна:**

систематизированы данные международных регистров пациентов с нарушениями сердечного ритма, которые были сопоставлены с клиническими рекомендациями, выявив основные сходства и различия в схемах лечения;

оценены клинические особенности и динамика назначения ОАК на амбулаторном и стационарном этапах терапии и обоснованы несоответствия фактической практики современным национальным и международным рекомендациям по лечению нарушений сердечного ритма;

определена степень приверженности к антикоагулянтной терапии пациентов с нарушениями сердечного ритма в амбулаторных условиях, а также оценены основные факторы, снижающие уровень приверженности к антикоагулянтной терапии;

доказано, что развитие тромбоэмболии микровезикул у пациентов с нарушениями сердечного ритма связано с прокоагулянтными свойствами и риском тромбоза и имеет высокую прогностическую значимость.

**Практические результаты исследования.**

Показана значимость проведения фармакоэпидемиологического анализа среди пациентов с ФП ишемического генеза для оптимизации фармакотерапии. Выявлены случаи несоответствия фармакотерапии ФП ишемического генеза основным клиническим рекомендациям в реальной клинической практике. Анализ объемов потребления антитромботических препаратов позволил изучить динамику их назначения на протяжении нескольких лет. Результаты исследования приверженности пациентов антикоагулянтной терапии служат основой для разработки эффективной тактики лечения пациентов с ФП ишемического генеза. Эта тактика направлена на повышение осведомленности пациентов о значении регулярного приема антикоагулянтов для профилактики тромбоэмболических осложнений.

Результаты исследования позволили выявить дополнительное патогенетическое звено в развитии тромбоэмболических осложнений, связанное с тромбоцитарными микровезикулами, и разработать клинко-фармакологические подходы к повышению качества фармакотерапии ФП ишемического генеза. Также созданы предпосылки для формирования национального регистра пациентов с нарушениями ритма сердца в Узбекистане на уровне региона или города.

**Теоретическая и практическая значимость результатов исследования.** Проведенное исследование способствовало глубокому изучению клинико-фармакологических аспектов лечения ФП ишемического генеза. Всесторонне изучена эффективность антитромботической терапии, анализирован фармакоэпидемиологические данные и изучены тромбоцитарные микровезикулы как прогностический маркер осложнений. Это способствовало глубокому пониманию механизмов развития аритмий и обосновало подходы к персонализированной фармакотерапии.

Результаты исследования расширили знания в области патогенеза аритмий, создали научную базу для разработки точных лечебных стратегий на основе клинико-фармакологических данных. Практическая значимость заключалась в прямом применении результатов данного исследования в оптимизации лечения пациентов с ФП, создании рекомендаций комбинированной терапии, усилении контроля за приверженностью пациентов назначенной терапии что повысило клиническую эффективность и улучшило качество жизни пациентов.

Идентификация роли тромбоцитарных микровезикул в развитии тромбоэмболических осложнений предоставляет дополнительные инструменты для мониторинга и коррекции терапии, что позволяет более точно прогнозировать развитие осложнений и обеспечивает персонализированный подход в лечении.

#### **Внедрение результатов исследования в практику.**

Согласно письму Самаркандского государственного медицинского университета № 11401 от 17 октября 2024 года, были достигнуты следующие научные инновации и эффективность:

*первая научная новизна:* были систематизированы данные международного регистров пациентов с нарушениями сердечного ритма, которые были сопоставлены с клиническими рекомендациями, выявив основные сходства и различия в схемах лечения; *Внедрение научной инновации в практику:* Республиканский научно-прикладной медицинский центр кардиологии Самаркандского филиала введен в действие приказом № 19 от 24 марта 2024 года, Республиканский научный центр неотложной медицинской помощи Самаркандского филиала приказом № 9 от 24 марта 2024 года. *Социальная эффективность научных инноваций:* результаты работы не только развивают научные знания, но и непосредственно влияют на здоровье и благополучие общества, помогая улучшить качество жизни пациентов с ФП ишемического генеза. *Экономическая эффективность научных инноваций:* разработанные на основе полученных результатов рекомендации улучшили раннюю диагностику тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП ишемического генеза, позволили вовремя скорректировать терапию и снизить риск осложнений. *Заключение:* в связи с сокращением продолжительности пребывания пациентов в стационаре и уменьшением количества обращений в стационар средняя стоимость 3-дневного лечения для каждого пациента составляет 405 000 сумов.

*вторая научная новизна:* оценены клинические особенности и динамика назначения ОАК на амбулаторном и стационарном этапах терапии и основаны

на несоответствии практической практики современным национальным и международным рекомендациям по лечению нарушений сердечного ритма. *Внедрение научных инноваций в практику:* Республиканский научно-прикладной медицинский центр кардиологии Самаркандского филиала введен в действие приказом № 19 от 24 марта 2024 года, Республиканский научный центр неотложной медицинской помощи Самаркандского филиала приказом № 9 от 24 марта 2024 года. *Социальная эффективность научных инноваций:* результаты помогают улучшить диагностику и лечение за счет оценки клинических особенностей и динамики назначения ОАК при ФП ишемического генеза, выявления несоответствий между современными национальными и международными рекомендациями и практикой на амбулаторном и стационарном этапах терапии. *Экономическая эффективность научных инноваций:* было доказано, что эти рекомендации повышают осведомленность пациентов, улучшают приверженность к терапии и помогают снизить количество тромбоэмболических осложнений. Внедрение рекомендаций по использованию микровезикул позволило сократить количество госпитализаций, связанных с тромбоэмболическими осложнениями, сократив среднюю продолжительность лечения в стационаре на 3 дня и сэкономив государственный бюджет на 235 000 сумов (стоимость койко-дня в терапевтическом отделении составляет 135 000 сумов). Оптимизация схем антикоагулянтной терапии сократила потребность в дополнительных лабораторных и инструментальных исследованиях (на сумму 125 000 сумов), обеспечив экономию в размере 375 000 сумов на пациента в год. *Заключение:* эффективность терапии была повышена за счет оценки клинических особенностей назначения ОАК при нарушениях сердечного ритма. Внедрение современных рекомендаций повысило осведомленность пациентов, улучшило приверженность к терапии и снизило количество тромбоэмболических осложнений. В результате оптимизации схем антикоагулянтной терапии бюджетные средства в размере 375 000 сумов в год были сэкономлены на каждом пациенте.

*третья научная новизна:* определена степень приверженности к антикоагулянтной терапии пациентов с нарушениями сердечного ритма в амбулаторных условиях, а также оценены основные факторы, снижающие уровень приверженности к антикоагулянтной терапии. *Внедрение научных инноваций в практику:* Республиканский научно-прикладной медицинский центр кардиологии Самаркандского филиала введен в действие приказом № 19 от 24 марта 2024 года, Республиканский научный центр неотложной медицинской помощи Самаркандского филиала приказом № 9 от 24 марта 2024 года. *Социальная эффективность научных инноваций:* результаты работы помогли повысить уровень приверженности к антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП ишемического генеза, позволили улучшить прогноз тромбоэмболических осложнений, повысить эффективность терапии и организовать лечебные мероприятия в соответствии с международными клиническими рекомендациями. *Экономическая эффективность научных инноваций:* за счет повышения уровня приверженности к антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП ишемического генеза снизилось количество

тромбоэмболических осложнений, повысилась эффективность лечения и сократилось общее время пребывания в стационаре. В результате было сэкономлено 270 000 сумов средств государственного бюджета за счет сокращения продолжительности лечения в стационаре в среднем на 2 дня. *Заключение:* за счет оптимизации антикоагулянтной терапии была повышена эффективность терапии и было инвестировано 270 000 сумов.

*четвертая научная новизна:* установлено, что развитие тромбоэмболии микровезикул у пациентов с нарушениями сердечного ритма связано с прокоагулянтными свойствами и риском тромбоза и имеет высокую прогностическую значимость. *Внедрение научных инноваций в практику:* Республиканский научно-прикладной медицинский центр кардиологии Самаркандского филиала введен в действие приказом № 19 от 24 марта 2024 года, Республиканский научный центр неотложной медицинской помощи Самаркандского филиала приказом № 9 от 24 марта 2024 года. *Социальная эффективность научных инноваций:* результаты работы помогли усовершенствовать меры по профилактике этих осложнений за счет выявления взаимосвязи микровезикул с прокоагулянтными свойствами и риском тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП ишемического генеза, а также позволили улучшить качество жизни пациентов, повысить эффективность лечения и внедрить целенаправленные методы лечения. профилактические мероприятия в соответствии с международными клиническими рекомендациями. *Экономическая эффективность научной инновации:* в результате снижения осложнений за счет раннего выявления риска тромбоэмболических осложнений и оптимизации схем антикоагулянтной терапии на основе оценки микровезикул продолжительность лечения в стационаре сократилась в среднем на 3 дня, что позволило сэкономить средства из бюджета в размере 405 000 сумов. Также в результате отказа от неэффективной антикоагулянтной терапии был сэкономлен бюджет в размере 270 000 сумов и 375 000 сумов в год в результате сокращения потребности в дополнительных лабораторных и инструментальных исследованиях. *Заключение:* благодаря оценке микровезикул и оптимизации схем антикоагулянтной терапии снизился риск тромбоэмболических осложнений, сократилась продолжительность лечения в стационаре, отмена неэффективной антикоагулянтной терапии, а также уменьшилась потребность в инструментальных исследованиях, всего было сэкономлено 1 050 000 сумов в год.

На основании протокола заседания №7/38 Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан от 22 октября 2024 года получено заключение о внедрении результатов научных исследований в практику.

**Утверждение результатов исследования.** Результаты исследования обсуждались на 3-х республиканских и 2-х зарубежных научно-практических конференциях.

**Публикация результатов исследований.** По теме данной диссертации опубликовано 17 научных работ, из которых 5 статей размещены в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики

Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций. Среди них 4 статьи опубликованы в республиканских журналах, а 1 в зарубежном издании.

**Объем и структура диссертации.** Диссертация состоит из введения, четырех глав, выводов и списка использованной литературы. Общий объем работы составляет 138 страниц.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ**

Во **введении** обоснована актуальность и востребованность темы диссертации, сформированы цель и задачи, а также объект и предмет исследования, приведено соответствие исследований приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан, изложены научная новизна и практические результаты исследований, раскрыты теоретическая и практическая значимость полученных результатов, даны сведения по внедрению результатов исследований в практическую медицину, по опубликованным работам и о структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Современные аспекты эпидемиологии, патогенеза, диагностики и лечения фибрилляции предсердий»** освещаются ключевые аспекты эпидемиологии, патогенеза и лечения нарушений ритма сердца (НРС). Особое внимание уделено глобальному увеличению распространенности этих патологий, что ежегодно становится все более актуальной проблемой как среди мужчин, так и среди женщин. Возраст, пол и образ жизни рассматриваются как значимые факторы риска, существенно повышающие вероятность развития НРС. В данной главе анализируются основные механизмы развития НРС, включая роль тромбоцитарных микровезикул и других биомаркеров, играющих важную роль в патогенезе и развитии тромбоэмболических осложнений.

Вторая глава, **«Материал и методы исследований»**, диссертации подробно освещает методологию работы. Исследование проводилось в период с 2021 по 2024 годы на базе Кардиологического диспансера города Самарканда и включало 250 пациентов с различными формами НРС, включая ФП, суправентрикулярные и желудочковые аритмии, а также ишемическую болезнь сердца (ИБС). Основной целью исследования было оценить эффективность фармакотерапии при НРС, изучить роль антитромботической терапии и проанализировать прогностическое значение тромбоцитарных микровезикул (ТМВ) в развитии тромбоэмболических осложнений.

Пациенты были разделены на три основные группы. В первую группу вошли 100 пациентов с ИБС, осложненной НРС, которым назначалась комбинированная антитромботическая терапия. Во вторую группу включили 100 пациентов с впервые выявленным нарушением ритма сердца, получавших стандартную антикоагулянтную терапию. Контрольную группу составили 50 здоровых добровольцев без клинических признаков ИБС или аритмии. В исследовании использовались клинические, лабораторные и инструментальные методы.

В третьей главе **«Анализ антитромботической терапии и при нарушениях ритма сердца по данным международных регистров»**

диссертации представлены исходные клинические показатели пациентов.

**Таблица 1.**

**Клинико-анамнестические данные пациентов с нарушением ритма сердца в международных регистрах AFNET, ATRIUM, GLORIA-AF**

Показатель	Основная группа n=250 (2020 г.)	Название регистра		
		AFNET (n=9545)	AFNET (n=9545)	AFNET (n=9545)
Демографические данные пациентов				
Средний возраст, лет	58,7±7,4*	67.3±13.2	71,9±9,2	70.2±10.3
Мужчины, %	38,8*	60,9	57,9	54,3
Сердечно-сосудистые осложнения в анамнезе				
Ишемический инсульт	1.7*	5,8	10	10,3
ТИА	-	2,8	10	-
ИМ	7.6	-	-	9,3
Системные тромбоэмболии	-	-	-	-
Сопутствующие заболевания				
ИБС	100*	25,4	34,5	24,1
АГ	54.4*	69,3	83,6	74,8
СД 2 тип	6.4*	21,7	35,1	22,6
Риск ТЭО и геморрагических осложнений				
CHADS2, средний балл	2.7±0.7*	3,7±0,8	2,2±0,7	2,0±0,4
CHADS2DS2-VASc	3.6±0.9	-	3,8±0,7	3,0±0,6

Клинико-демографические данные пациентов, включенных в международные регистры AFNET, ATRIUM, GLORIA-AF представлены в таблице 1. Согласно данным, приведенным в таблице 1, клиническое состояние и демографические характеристики пациентов из международных регистров существенно не отличаются.

Средний балл по шкале CHADS2 в регистре AFNET (3,7±0,8) был выше, чем в регистрах ATRIUM (2,2±0,7) и GLORIA-AF (2,0±0,4). Пациенты из регистра ATRIUM были в среднем старше (71,9 ±9,2 года) и чаще страдали артериальной гипертензией (83,6%) и сахарным диабетом (35,1%). В регистре AFNET пациенты были моложе (67,3 ±13,2 года), но у них был зафиксирован самый высокий тромбоэмболический риск по баллам CHADS2 (3,7±0,8). В то же время в регистре GLORIA-AF, несмотря на средние показатели, отмечалась высокая частота осложнений, таких как ишемический инсульт (10,3%) и инфаркт миокарда (9,3%). В результате сравнения были выявлены различия между нашей основной группой, состоящей исключительно из пациентов с ИБС, и данными зарубежных регистров. Средний возраст пациентов основной группы составил 58,7 года, что значительно ниже, чем в зарубежных регистрах, где возраст варьировал от 67 до 73 лет. Доля мужчин в основной группе составила 38,8%, тогда как в зарубежных исследованиях этот показатель находился в пределах от 54 до 61%. Артериальная гипертензия наблюдалась у 54,4% пациентов, сахарный диабет у 6,4%, инсульт в анамнезе

у 1,7%. При этом риск тромбоэмболических осложнений оставался высоким, по шкале CHADS<sub>2</sub> средний балл составил 2,7, а по CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 3,6. Эти результаты показывают, что у пациентов с ишемической болезнью сердца и фибрилляцией предсердий сохраняется высокий риск тромбоэмболий, что соответствует данным международных регистров.

Клинико-анамнестические данные пациентов, включенных в международные регистры GARFIELD-AF, ORBIT-AF I и II представлены в таблице 2.

На основании данных международных регистров, включая GARFIELD-AF, ORBIT-AF I и ORBIT-AF II, изучены клинико-анамнестические характеристики пациентов с нарушениями ритма сердца с учетом применения пероральных антикоагулянтов (ПОАК). Это позволило стандартизировать подходы к профилактике тромбоэмболических осложнений (ТЭО). Шкала CHADS<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc стала ключевым инструментом для оценки риска ТЭО, причем доля пациентов с высоким риском ( $\geq 2$ ) была максимальной в регистре ORBIT-AF I (90,8%).

Средний возраст пациентов варьировал от 69,7 лет в GARFIELD-AF до 73,5 лет в ORBIT-AF I, доля мужчин оставалась стабильной (55,8%-58,4%). Ишемический инсульт чаще всего наблюдался в ORBIT-AF I (15,1%). Артериальная гипертензия была наиболее распространенным сопутствующим заболеванием (76,3%-83%), тогда как ишемическая болезнь сердца чаще встречалась у пациентов ORBIT-AF I (36%). Согласно шкале HAS-BLED, у большинства пациентов риск геморрагических осложнений оставался низким ( $\leq 3$  баллов).

**Таблица 2.**

**Клинико-анамнестические данные пациентов с нарушением ритма сердца в международных регистрах GARFIELD-AF, ORBIT-AF I и II**

Показатель	Основная группа n=250 (2020г.)	Регистр номи		
		GARFIELD- AF (n=51270)	ORBIT-AF I (n=10132)	ORBIT- AF II (n=11602)
Демографические данные пациентов				
Средний возраст, лет	58,7±7,4*	69,7	73,5	70,3
Мужчины, %	38,8*	55,8	57,6	58,4
Сопутствующие заболевания				
ИБС	100*	19,4	36	26,6
АГ	54.4*	76,3	83	79,6
СД 2 тип	6.4*	22,1	29,4	26,2
Ишемический инсульт	1.7*	11,4	15,1	10,8
Риск ТЭО и геморрагических осложнений				
CHADS2DS2-VASc=0	11.2*	2,8	2,2	4,1
CHADS2DS2-VASc=1	25.6*	12,2	7	10,9
CHADS2DS2-VASc≥2	63.2*	85	90,8	85
HAS-BLED<3	65.6	88,8	75,7	85

В сравнении с международными регистрами в нашей когорте, включавшей только пациентов с ишемической болезнью сердца, отмечены различия по возрасту, полу и сопутствующим заболеваниям. У 63,2% пациентов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc выявлен высокий тромбоэмболический риск, что подтверждает сохраняющуюся угрозу осложнений при сочетании ишемической болезни сердца и фибрилляции предсердий. Почти все пациенты нуждались в антикоагулянтной терапии, однако получали её недостаточно, что подчёркивает необходимость персонализированного подхода для оптимальной профилактики и лечения.

Анализ антитромботической терапии НРС проводился на трех этапах: на амбулаторном этапе, предшествующем госпитализации в стационар, на этапе стационарного лечения, а также на этапе рекомендаций при выписке пациентов на амбулаторный этап в соответствии с риском развития ТЭО по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. Полученные данные проверялись на соответствие актуальным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению нарушений ритма сердца.

В результате исследования были выявлены серьезные недостатки в назначении антитромботической терапии пациентам с различными уровнями риска, определёнными по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. В частности, 62,7% пациентов с низким риском инсульта (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc = 0) принимали антиагреганты, что противоречит современным рекомендациям, так как для этой группы антитромботическая терапия не рекомендуется. У пациентов с высоким риском инсульта (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc > 2) использование ОАК оставалось низким, однако наблюдался рост применения ПОАК. При этом частота применения антиагрегантов в этой группе снизилась, что является положительной тенденцией. В целом было выявлено, что уровень применения ОАК у пациентов с БФ остаётся недостаточным, что свидетельствует о несоответствии клинической практики современным рекомендациям.

Таблица 3 демонстрирует динамику назначения антитромботической терапии на госпитальном этапе у пациентов с ФП в зависимости от уровня риска по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc и периода наблюдения.

Таблица отражает данные о назначении антитромботической терапии пациентам с ФП на этапе госпитализации, распределенные в зависимости от уровня риска тромбоэмболических осложнений по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. Данные свидетельствуют о значительных отклонениях от клинических рекомендаций.

В группе пациентов с низким риском (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc = 0) всем пациентам была назначена антиагрегантная терапия, что не соответствует современным рекомендациям. Согласно актуальным клиническим стандартам, антитромботическая терапия пациентам с низким риском не требуется. Такое несоответствие может быть связано с устаревшими клиническими подходами или ошибочной оценкой риска.

В группе с умеренным риском инсульта (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc = 1) антитромботическая терапия была назначена всем пациентам, однако частота назначения монотерапии ОАК была низкой.

Таблица 3

**Проводимая антитромботическая терапия в соответствии с риском по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc на госпитальном этапе**

Назначаемые ЛП, абс (%)	CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc (баллы)					
	(n=10) Балл=0	(n=18) Балл=1		(n=222) Балл≥2		
	2020- 2021 (n=10)	2020- 2021 (n=12)	2022- 2023 (n=6)	2018- 2019 (n=79)	2020- 2021 (n=82)	2022- 2023 (n=61)
<b>Любая АТ терапия</b>	<b>10 (100,0)</b>	<b>12 (100,0)</b>	<b>6 (100,0)</b>	<b>79 (100,0)*</b>	<b>79 (96,3)*</b>	<b>60 (98,4)</b>
<b>Антиагреганты</b>	<b>10 (100,0)</b>	<b>10 (83,3)*</b>	<b>4 (66,7)</b>	<b>66 (83,5)*</b>	<b>46 (56,1)*</b>	<b>21 (34,4)</b>
АСК	0	2 (16,7)*	4 (66,7)	61 (77,2)*	8 (9,8)*	7 (11,5)
Клопидогрел	0	0	0	0	1 (1,2)*	0
АСК+клопидогрел	8 (80,0)	8 (66,7)*	0	5 (6,4)*	36 (43,9)*	14 (23,3)
Тикагрелор	0	0	0	0	0 (0)	0
АСК+тикагрелор	2 (20,0)	0	0	0	1 (1,2)*	0
<b>ОАК</b>	<b>0</b>	<b>2 (16,7)*</b>	<b>2 (33,3)</b>	<b>13 (16,5)*</b>	<b>33 (40,2)*</b>	<b>39 (65,0)</b>
Варфарин	0	0*	1 (16,7)	13 (16,5)*	11 (13,4)*	3 (4,9)
Дабигатран	0	2 (16,7)*	0	0*	15 (18,3)	15 (24,5)
Ривароксабан	0	0	0	0*	7 (8,5)*	16 (26,2)
Апиксабан	0	0	0	0*	0*	5 (8,19)
<b>Антиагреганты+ ОАК</b>	<b>0</b>	<b>0*</b>	<b>1 (16,7)</b>	<b>12 (15,2)</b>	<b>9 (11,0)*</b>	<b>10 (16,4)</b>
<i><b>Примечания:</b> * - <math>p &lt; 0,05</math> при сравнении показателей с 2022-2023гг.</i>						

В заключение следует отметить, что антитромботическая терапия для профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП в реальной клинической практике по-прежнему не соответствует действующим клиническим рекомендациям.

Для оценки приверженности пациентов с нарушением ритма сердца терапии, в исследовании было включено 250 пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП), которые проходили лечение в кардиологическом отделении или находились под амбулаторным наблюдением у кардиолога. На момент включения всем пациентам была назначена пероральная антикоагулянтная терапия, из них 127 пациентов (50,8%) получали ривароксабан, 38 пациентов (15,2%) - апиксабан, и 5 пациентов (2%) - варфарин (таблица 4).

Таблица 4

**Динамика приверженности ОАК в зависимости от терапии  
(% от общего количества опрошенных больных НРС)**

ОАК	1 мес (n=250)	6 мес (n=237)	12 мес (n=219)
Ривароксабан	127 (50.8%)	113 (47.7%)	106 (48.4%)
Апиксабан	38 (15.2%)*	23 (9.7%)	13 (5.9%)
Дабигатрана этексилат	7 (2.8%)*	2 (0.8%)	3 (1.4%)
Варфарин	5 (2.0%)	5 (2.1%)	3 (1.4%)
<i><b>Примечания:</b> * - <math>p &lt; 0,05</math> по сравнению с данными 12 мес. по критерию Фишера.</i>			

К шести месяцам наблюдения телефонный контакт сохранился с 237 пациентами, при этом 10,1% выбыли. Замену ОАК на антиагреганты провели у 16,6% пациентов, включая 12% на ривароксабане, 6,7% на апиксабане и 1% на дабигатране. От терапии ривароксабаном в пользу варфарина отказались 1,7%. Полный отказ от ОАК зафиксирован у 14%, включая 5,7% на ривароксабане, 2% на апиксабане и 1,1% на дабигатране. Таким образом, через полгода ривароксабан продолжали принимать 47,7% пациентов, апиксабан - 9,7%, варфарин - 2,1%, дабигатран этексилат - 0,8%. (Таблица 4)

Положительным моментом является то, что в ходе исследования не были зафиксированы случаи ишемического инсульта или острого коронарного синдрома, что подтверждает эффективность ОАК-терапии в первые месяцы. Однако снижение уровня приверженности терапии свидетельствует о недостаточной осведомленности пациентов о важности антикоагулянтной терапии и необходимости дополнительных образовательных программ для обеспечения долгосрочной приверженности.

В таблице 5 приведены результаты оценки приверженности к ОАК-терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий по шкале Мориски-Грина. Через один месяц наблюдения 43,2% пациентов полностью соблюдали терапию (набрали 4 балла), 24,4% пациентов набрали 3 балла, что свидетельствует о недостаточной приверженности, а 32,4% пациентов набрали 2 и менее баллов, что указывает на отсутствие приверженности. Средний балл по шкале Мориски-Грина через один месяц составил  $2,607 \pm 1,68$ .

**Таблица 5**

**Данные оценки приверженности терапии ОАК по шкале Мориски-Грина (% от общего количества больных НРС)**

<b>Число баллов по шкале Мориски-Грина</b>	<b>1 мес (n=250)</b>	<b>6 мес (n=237)</b>	<b>12 мес (n=219)</b>
0-2 балла	81 (32.4%)*	106 (44.7%)*	101 (46.1%)
3 балла	61 (24.4%)	58 (24.5%)	48 (21.9%)
4 балла	108 (43.2%)*	73 (30.8%)	70 (32.0%)
Средний балл по шкале Мориски-Грина	$2.607 \pm 1.68^*$	$2.129 \pm 0.202$	$2.103 \pm 0.224$
<b>Примечания:</b> * - $p < 0,05$ при сравнении с показателями на 12 месяце по критерию Фишера.			

В течение 12-месячного наблюдения связь была установлена с 219 пациентами (87,6%), 31 пациент (12,4%) выбыл из исследования. Среди них 2,3% продолжали принимать ривароксабан, 3,2% - антиагреганты, а 5,2% полностью отказались от приема антитромботических препаратов. В ходе телефонного опроса выяснилось, что 3,5% респондентов сменили один ПОАК на другой: 1% перешли с дабигатрана этексилата на ривароксабан, 1,5% - с апиксабана на ривароксабан. Причиной смены препарата в большинстве случаев была неудобная схема приема, требующая двукратного применения в сутки.

Телефонные интервью через три, шесть и двенадцать месяцев выявили основные причины несоблюдения терапии. Через три месяца основными причинами отказа от ОАК были высокая стоимость препаратов (21,9%),

недостаточная осведомленность о важности терапии (17,4%) и отсутствие заметного эффекта (10,3%). Через шесть месяцев доля жалоб на стоимость оставалась практически неизменной (21,5%), но осведомленность пациентов несколько повысилась, что снизило этот показатель до 15,8%. Среди других причин отмечались неудобство применения, побочные эффекты и отсутствие ощутимой эффективности терапии.

Примерно 10% респондентов сообщили, что не чувствовали значительной пользы от приема ОАК. Это могло быть связано с отсутствием очевидных симптомов, воспринимаемых пациентами как признак эффективности. Неполное понимание патофизиологических механизмов ЮРБ, таких как внутрисердечная гемодинамика и образование тромбов в ушке левого предсердия, могло способствовать неправильному представлению о важности ОАК. Выявленные проблемы подчеркивают необходимость улучшения образовательных программ для пациентов, а также повышения квалификации кардиологов и терапевтов в области профилактики осложнений ЮРБ.

В четвертой главе **“Фармако-эпидемиологические аспекты антитромботической терапии и прогностическая роль тромбоцитарных микровезикул у пациентов с нарушением ритма сердца”** представлены анализ антитромботической терапии.

В исследовании была изучена роль микровезикул в активации тромбоцитов и тромботических процессах. Агрегационная способность тромбоцитов оценивалась под воздействием стимуляторов, таких как АДФ, коллаген и адреналин. Установлено, что эта реакция была значительно усилена у пациентов с ИБС и коронарным атеросклерозом (КАГ) по сравнению с контрольной группой, что объясняется активной ролью микровезикул.

Для оценки агрегационной способности тромбоцитов применялись методы светопропускающей агрегометрии и тромбоэластографии. Тромбоцитарно-обогащенная плазма (ТОП), полученная центрифугированием цельной крови, подвергалась обработке стандартными концентрациями агонистов, а уровень агрегации измерялся в миллиметрах.

Количество и качество микровезикул были изучены, а показатели гемостаза у пациентов представлены в таблице 6.

Результаты исследования показали значительное увеличение количества микровезикул в периферической крови у пациентов с ИБС до операции ( $43,8 \times 10^6$  на мл плазмы против  $26,9 \times 10^6$  в контрольной группе,  $p=0,001$ ). Микровезикулы выделяются активированными тромбоцитами, их количество зависит от размеров и функциональной активности тромбоцитов. Высокий уровень MCV у пациентов с ИБС может указывать на увеличение числа активированных тромбоцитов и повышенное образование микровезикул. Эти микровезикулы содержат фосфатидилсерин и тканевой фактор, усиливая прокоагулянтные свойства и способствуя формированию тромбов.

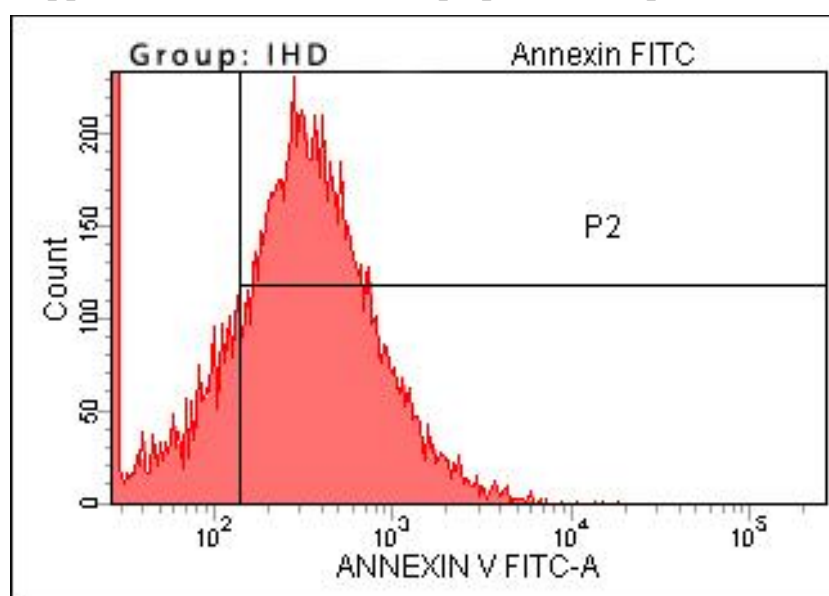
Динамическое наблюдение показало снижение уровня MCV в периферической крови после коронарной ангиографии, достигавшее  $39,1 \times 10^6$  частиц/мл к 7-му дню.

Таблица 6

**Выраженность агрегации тромбоцитов в контрольной и в группе  
тромбоза, Ме (25%-75%)**

Группа	Контроль (n=50)	ИБС (n=250)
MCV, x106 в мл	26,9 (24,3-31,8)	43,8 (40,2-45,8)**
АДФ, мм	46,5 (36,3-54,1)	71,4 (69,1-74,7)**
Коллаген, мм	43,2 (38,5-54,7)	69,8 (65,3-75,1)*
Адреналин, мм	41,5 (37,2-51,3)	71,1 (68,1-75,4)*
МА ТЭГ, мм	48,9 (37,5-53,6)	73,2 (70,2-76,4)**
CI ТЭГ, %	0,1 (0,0-1,2)	2,4 (1,9-2,7)**
<p><b>Примечание:</b> *<math>-p \leq 0,001</math>, **<math>-p \leq 0,01</math> - в сравнении с контрольной группой.  MCV - средний объем тромбоцитов; МА ТЭГ - максимальная амплитуда в тромбоэластографии; CI ТЭГ - индекс свертывания в тромбоэластографии.</p>		

Экспрессия ФС на микровезикулах существенно отличалась по процентному содержанию и интенсивности флуоресценции у пациентов, что было выявлено методом проточной цитофлуориметрии (рисунок 1). На рисунке представлены результаты анализа экспрессии фосфатидилсерина (ФС) на поверхности микровезикул, оцененные с использованием метода проточной цитометрии и Annexin V, меченного FITC. Эти данные использовались для сравнения контрольной группы с пациентами, имеющими ИБС и нарушения ритма сердца. Анализ интенсивности популяции P2, отражающей количество Annexin V-позитивных микровезикул, служит основой для корректного соотнесения графиков с определёнными группами.



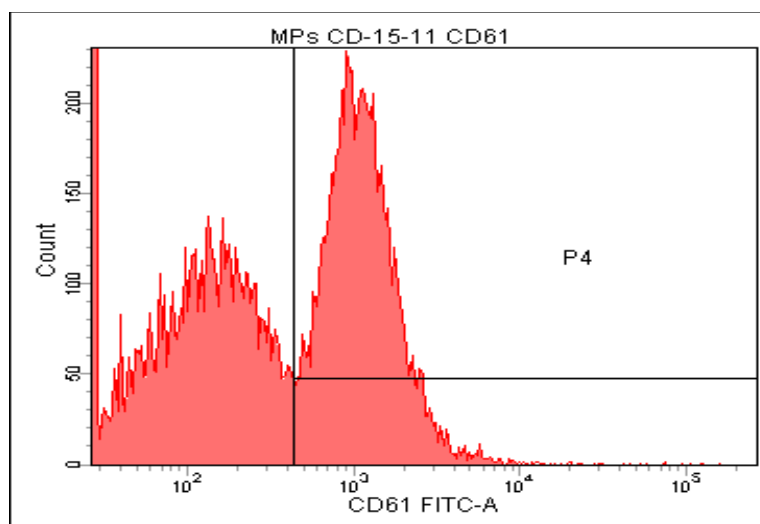
**Рисунок 1. Экспрессия ФС на микровезикулах в группе с ИБС с  
нарушением ритма сердца**

На рисунке 1 можно наблюдать увеличенный регион P2 с высокой интенсивностью флуоресценции, что свидетельствует о значительном увеличении количества Annexin V-позитивных микровезикул. Этот феномен характерен для группы пациентов с ИБС и нарушениями сердечного ритма. Увеличение популяции микровезикул в данном случае связано с активацией

тромбоцитов, эндотелиальных клеток или апоптозом, которые обычно сопровождают ишемические и аритмогенные процессы.

Протромботический эффект может реализовываться непосредственно через экспрессию тканевого фактора (ТФ) на тучных клетках и эндотелии сосудов, особенно в условиях воспалительного процесса. Ряд исследований отмечает циркуляцию ТФ-позитивных внеклеточных везикул в периферической крови. Среди таких внеклеточных везикул особое место занимают микровезикулы с прокоагулянтной активностью.

В нашем исследовании с использованием метода проточной цитофлуориметрии был изучен фенотип микровезикул у пациентов с нарушениями сердечного ритма на фоне ИБС. Результаты продемонстрировали доминирование в периферической крови микровезикул, экспрессирующих тромбоцитарные маркеры CD41 и CD61 (рисунок 2).



**Рисунок 2. Гистограммы маркеров CD61 (FITC-A) на MCV пациентов с ИБС с нарушением ритма сердца**

На рисунке 2 представлен анализ микровезикул с использованием метода проточной цитометрии с маркером CD61 (FITC-A). График отображает интенсивность флуоресценции (CD61 FITC-A) и распределение событий (Count). Область P4 выделяет субпопуляцию микровезикул с высоким уровнем сигнала CD61, что свидетельствует о значительном количестве микровезикул, выделяющихся из активированных тромбоцитов.

Высокий пик интенсивности в области P4 связан с увеличением CD61-позитивных микровезикул, что характерно для тромботических или воспалительных процессов. В таких ситуациях микровезикулы играют активную роль в межклеточном взаимодействии и выступают посредниками коагуляции. Полученные данные подтверждают центральную роль микровезикул, несущих ТФ, в патогенезе тромбоэмболических осложнений у пациентов с ИБС и нарушениями сердечного ритма. Появление ТФ-позитивных микровезикул в периферической крови свидетельствует об их прокоагулянтной активности и возможном риске развития тромботических состояний.

Результаты исследования подтверждают ключевую роль микровезикул в патогенезе тромбообразования у пациентов с ИБС и нарушениями ритма

сердца. Таблицы и гистограммы демонстрируют, что микровезикулы, происходящие из тромбоцитов, лейкоцитов и эритроцитов, содержат на своей поверхности фосфатидилсерин и ТФ, что указывает на их высокий прокоагулянтный потенциал.

Гистограммы показывают, что в группах с ишемическим повреждением миокарда наблюдается усиленная экспрессия фосфатидилсерина и ТФ, особенно в зоне высокой интенсивности сигнала области R2. Усиленное высвобождение микровезикул, связанное с воспалением, гипоксией и повреждением сосудистого эндотелия, может способствовать формированию гиперкоагуляционного состояния.

Определение высокой концентрации микровезикул с прокоагулянтной активностью подтверждает их центральную роль в активации каскада свертывания и повышении риска тромбоэмболических осложнений. Эти данные подчеркивают необходимость углубленного изучения фенотипа микровезикул, их количественных и качественных характеристик, а также разработки новых стратегий профилактики и лечения тромботических осложнений при ишемических и аритмогенных состояниях.

**Таблица 7**

**Распределение пациентов по содержанию тромбоцитарных микровезикул у пациентов ИБС с НРС**

<b>Характеристика</b>	<b>I группа, (&lt;25 млн/мл) n=120</b>	<b>II группа, (25-35 млн/мл) n=79</b>	<b>III группа, (&gt;35 млн/мл) n=51</b>
Возраст $\pm$ SD, годы	52,8 $\pm$ 7,4	58,2 $\pm$ 9,1*	53,9 $\pm$ 7,2
Мужской пол (%)	24 (20,0)	28 (35,4)	45 (88,2)*
<b>Диагноз на момент поступления, n (%)</b>			
Здоров	21(17,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
ОКС с КАГ	5 (4,2)	19 (24,1)	5 (9,8)
ЖКБ	61 (50,8)	34 (43,0)	5 (9,8)
Летальность, n (%)	1 (0,8)	2 (2,5)	12 (23,5)
<b>Примечание:</b> *- $p \leq 0,001$ , **- $p \leq 0,01$ - в сравнении с контрольной группой.			

Завершили исследование оценкой прогностической роли определения MCV в реализации тромботических осложнений. На основании лабораторной оценки MCV все участники исследования перераспределялись в группы исследования (таблица 9). В первую группу вошли пациенты с низким значением MCV <25 млн/мл; во вторую группу - пациенты с промежуточным значением уровня MCV, равным - 25-35 млн/мл; третью группу составили пациенты с высоким уровнем MCV > 35 млн/мл.

Установлено, что уровень содержания микровезикул (MCV) демонстрирует выраженную корреляцию с гиперагрегацией тромбоцитов. Низкие показатели агрегации тромбоцитов сопоставимы с низкими уровнями содержания микровезикул ( $r = 0,943$ ,  $r^2 = 0,89$ ,  $p = 0,001$ ), что указывает на тесную взаимосвязь между этими параметрами. Полученные данные подтверждают гипотезу о том, что микровезикулы, происходящие из тромбоцитов, играют ключевую роль в процессах активации и коагуляции.

Таблица 8

**Оценка прогностической ценности уровня тромбоцитарных  
микровезикул в диагностике развития тромботических осложнений**

<b>Показатель</b>	<b>Значение</b>
Диагностическая чувствительность, %	86,9 (78,3-95,2)
Диагностическая специфичность, %	31,2 (25,3-47,9)
Прогностическая ценность положительного результата, %	97,8 (91,5-98,7)
Прогностическая ценность отрицательного результата, %	26,3 (21,1-34,5)

Установлено, что медиана чувствительности диагностического теста соответствует 86,9%, а специфичности 31,2%. Прогностическая ценность положительного результата составила 97,8% (вероятность развития тромбоза у пациента с высоким содержанием MCV), а прогностическая ценность отрицательного результата - 26,3% (вероятность развития тромбоза у пациентов с низким содержанием MCV).

Таким образом, у пациентов с нарушением ритма сердца на фоне ишемического поражения миокарда наблюдаются повышенные уровни циркулирующего прокоагулянтных микровезикул, что коррелирует с риском тромбоза. Прокоагулянтная активность микровезикул, по-видимому, заключается в наличии на них фосфатидилсерина и тканевого фактора. Микровезикулы становятся носителями прокоагулянтной активности во всем системном кровообращении. Содержание циркулирующих прокоагулянтных микровезикул коррелируют с риском тромбоза, связанного с раком, и являются независимым предиктором развития данных осложнений.

### **ВЫВОДЫ**

1. По данным проанализированных регистров больных с НРС установлена частота развития тромбоэмболических осложнений в 15%, доминирование антиагрегантов над антикоагулянтами у пациентов с умеренным и высоким рисками развития осложнений до 53,7%, частота использования ПОК в среднем возрастает с 1,9% до 47,6% за последние 5 лет.

2. Антитромботическая фармакотерапия не соответствует клиническим рекомендациям во всех этапах терапии. В группе низкого риска развития инсульта лишь 80% ( $p < 0.05$ ) пациентов получали антикоагулянты на всех этапах наблюдения, а в стационаре пациентам данной группы назначались антиагреганты, что не соответствует современным клиническим рекомендациям. В группе умеренного риска отмечен высокий процент назначения дуальной антиагрегантной терапии, достигающей 62,5% ( $p < 0.05$ ), и лишь 12,5% ( $p < 0.05$ ) пациентов выписаны с рекомендациями принимать ОАК. В группе высокого риска частота назначения ОАК лишь к 2023 году увеличилась до 50,8% ( $p < 0.05$ ).

3. Через 12 месяцев наблюдения только 31,8% пациентов остались приверженными терапии ОАК, тогда как 46,1% были признаны неприверженными, а 22,0% имели недостаточную приверженность. Наиболее

частыми причинами снижения приверженности к терапии ОАК являлись высокая стоимость препаратов, недостаточное информированность пациентов о потенциальных осложнениях и отсутствие ощутимого эффекта от приема ОАК.

4. У пациентов с нарушением ритма сердца на фоне ишемического поражения миокарда наблюдаются достоверное повышение уровня циркулирующего прокоагулянтных микровезикул ( $MCV \times 10^6/\text{мл}$  в норме 26,9 (24,3-31,8) vs 43,8 (40,2-45,8) НРС). Положительная прогностическая ценность имеет (97,8%, 91,5-98,7) свидетельствует о том, что высокий уровень микровезикул коррелирует с риском развития тромбоза. Прокоагулянтная активность микровезикул, заключается в наличии на них фосфатидилсерина и тканевого фактора.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04/30.04. 2022.Tib.93.02 ON AWARDING  
SCIENTIFIC DEGREES AT BUKHARA STATE MEDICAL INSTITUTE  
NAMED AFTER ABU ALI IBN SINO**

---

**SAMARKAND STATE MEDICAL UNIVERSITY**

**TURAYEV XIKMATULLA NEGMATULLAYEVICH**

**OPTIMIZATION OF PHARMACOTHERAPY FOR CARDIAC RHYTHM  
DISORDERS BASED ON THE RESULTS OF CLINICAL AND  
PHARMACOLOGICAL ANALYSIS**

**14.00.05 - Internal medicine**

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

**Bukhara - 2025**

**The theme of the Doctor of Science (DSc) dissertation was registered under No.B2022.4.PhD/Tib.3129 by the Higher Attestation Commission under the Ministry Higher education, science and innovations of the Republic of Uzbekistan.**

The dissertation has been accomplished at Samarkand State Medical University.

The dissertation abstract in three languages (Uzbek, Russian, English (resume)) has been placed on the website of the Scientific Council ([www.bsmi.uz](http://www.bsmi.uz)) and on the Information and education portal "ZiyoNet" ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)).

**Scientific advisor:**

**Ziyadullayev Shuxrat Xudoyberdiyevich**  
Doctor of Medical Sciences, Professor

**Official opponents:**

**Nurbayev Farmon Ergashevich**  
Doctor of Medical Sciences, Associate Professor

**Baydurin Serik Amangel'dinovich**  
Doctor of Medical Sciences, Professor

**Leading organization:**

**Kyrgyz State Medical Academy named after K.I.Axunbayev**

The dissertation defense will be held on December 30, 2025 at 13<sup>30</sup> o'clock at the meeting of the Scientific Council DSc.04/.30.04.2022.Tib.93.02 at Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino (Address: 200118, 23. Gijduvon street, Bukhara. Tel./fax: (+99865) 223-00-50; e-mail: [buhme@mail.ru](mailto:buhme@mail.ru) ).

The dissertation is available at the Information Resource Center of Bukhara State Medical Institute (registered with number 114). (Address: 200118, 23. Gijduvon street, Bukhara. Tel./fax: (+99865) 223-00-50.

The dissertation abstract was distributed on December 23, 2025.

(Mailing report No. 40 on December 23, 2025.)

**D.T. Khodzhieva**

Chairman of the Scientific Council on awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

**N.Sh. Akhmedova**

Scientific secretary of the Scientific Council on awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor

**G.A. Ikhtiyarova**

Chairperson of the Scientific Seminar under the Scientific Council on awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

## INTRODUCTION (abstract of the PhD dissertation)

**Purpose of the study:** To improve the quality of medical care by optimizing antithrombotic pharmacotherapy for atrial fibrillation based on the results of a clinical and pharmacological analysis.

**Study objectives:** examine the characteristics of real-world clinical practice in antithrombotic therapy for rhythm disorders based on data from international patient registries;

investigate the structure and dynamics of antithrombotic therapy for rhythm disorders before hospitalization in specialized cardiology centers, during inpatient treatment, and upon discharge for outpatient management, assessing its compliance with national and international clinical guidelines;

analyze patient adherence to anticoagulant therapy for cardiac rhythm disorders and identify key factors influencing adherence to direct oral anticoagulants (DOACs);

determine the role of platelet microvesicles in the development of thromboembolic complications in patients with cardiac rhythm disorders.

**Scientific novelty:** the data from international registries of patients with cardiac rhythm disorders were systematized and compared with clinical guidelines, identifying the main similarities and differences in treatment regimens;

the clinical characteristics and the dynamics of oral anticoagulant (OAC) prescription at the outpatient and inpatient stages of therapy were evaluated and were based on the inconsistency of real-world practice with current national and international guidelines for the treatment of cardiac rhythm disorders;

the degree of adherence to anticoagulant therapy among patients with cardiac rhythm disorders in outpatient settings was determined, and the main factors reducing the level of adherence to anticoagulant therapy were assessed;

established that the development of thromboembolism of microvesicles in patients with cardiac rhythm disorders is associated with procoagulant properties and the risk of thrombosis and has high prognostic significance.

**Implementation of the results of the study into practice.** According to the letter of Samarkand State Medical University No. 11401 dated October 17, 2024, the following scientific innovations and efficiencies have been achieved:

*the first scientific novelty:* the data from international registries of patients with cardiac rhythm disorders were systematized and compared with clinical guidelines, identifying the main similarities and differences in treatment regimens;

*Implementation of scientific innovations in practice:* The Republican Scientific and applied medical centre for cardiology of the Samarkand Branch was put into operation by Order No. 19 of 24 March 2024, and the Republican Scientific Centre for Emergency Medical Care of the Samarkand Branch was put into operation by Order No. 9 of 24 March 2024. *Social effectiveness of scientific innovations:* the results of the work not only develop scientific knowledge, but also directly affect the health and well-being of society, helping to improve the quality of life of patients with AF of ischemic origin. *Cost-effectiveness of scientific innovations:* the

recommendations developed on the basis of the results improved the early diagnosis of thromboembolic complications in patients with AF of ischemic origin, made it possible to adjust therapy in time and reduce the risk of complications. *Conclusion:* due to a reduction in the length of hospital stay and a decrease in the number of hospital visits, the average cost of 3-day treatment for each patient is 405,000 soums.

*the second scientific novelty:* the clinical characteristics and the dynamics of oral anticoagulant (OAC) prescription at the outpatient and inpatient stages of therapy were evaluated and were based on the inconsistency of real-world practice with current national and international guidelines for the treatment of cardiac rhythm disorders. *Social effectiveness of scientific innovations:* results help to improve diagnosis and treatment by evaluating the clinical features and dynamics of OAC prescribing for AF of ischemic origin, identifying discrepancies between current national and international recommendations and practice at outpatient and inpatient stages of therapy. *Cost-effectiveness of scientific innovations:* These recommendations have been proven to increase patient awareness, improve adherence to therapy, and help reduce the number of thromboembolic complications. The introduction of recommendations on the use of microvesicles has reduced the number of hospitalizations associated with thromboembolic complications, reducing the average duration of hospital treatment by 3 days and saving the state budget by 235,000 soums (the cost of a bed per day in the therapeutic department is 135,000 soums). Optimization of anticoagulant therapy regimens has reduced the need for additional laboratory and instrumental studies (in the amount of 125,000 soums), providing savings of 375,000 soums per patient per year. *Conclusion:* the effectiveness of therapy was improved by evaluating the clinical features of the appointment of OAC in patients with AF of ischemic origin. The introduction of modern guidelines has increased patient awareness, improved adherence to therapy, and reduced the number of thromboembolic complications. As a result of optimization of anticoagulant therapy schemes, budget funds in the amount of 375,000 soums per year were saved for each patient.

*the third scientific novelty:* the degree of adherence to anticoagulant therapy among patients with cardiac rhythm disorders in outpatient settings was determined, and the main factors reducing the level of adherence to anticoagulant therapy were assessed. *Social effectiveness of scientific innovations:* the results of the work helped to increase the level of adherence to anticoagulant therapy in patients with AF of ischemic origin, improved the prognosis of thromboembolic complications, increased the effectiveness of therapy and organized therapeutic measures in accordance with international clinical guidelines. *Cost-effectiveness of scientific innovations:* by increasing the level of adherence to anticoagulant therapy in patients with AF of ischemic origin, the number of thromboembolic complications decreased, the effectiveness of treatment increased and the total hospital stay decreased. As a result, 270,000 soums of state budget funds were saved by reducing the duration of hospital treatment by an average of 2 days. *Conclusion:* due to the optimization of anticoagulant therapy, the effectiveness of therapy was increased and 270,000 soums were invested.

*the fourth scientific novelty:* established that the development of thromboembolism of microvesicles in patients with cardiac rhythm disorders is associated with procoagulant properties and the risk of thrombosis and has high prognostic significance. *Social effectiveness of scientific innovations:* the results of the work helped to improve measures to prevent these complications by identifying the relationship of microvesicles with procoagulant properties and the risk of thromboembolic complications in patients with AF of ischemic origin, and also allowed to improve the quality of life of patients, increase the effectiveness of treatment and introduce targeted treatment methods. preventive measures in accordance with international clinical guidelines. *Cost-effectiveness of scientific innovation:* as a result of reduced complications due to early detection of the risk of thromboembolic complications and optimization of anticoagulant therapy regimens based on microvesicle assessment, the duration of hospital treatment was reduced by an average of 3 days, which saved funds from the budget in the amount of 405,000 soums. Also, as a result of the rejection of ineffective anticoagulant therapy, the budget was saved in the amount of 270,000 soums and 375,000 soums per year as a result of reducing the need for additional laboratory and instrumental studies. *Conclusion:* due to the assessment of microvesicles and optimization of anticoagulant therapy regimens, the risk of thromboembolic complications decreased, the duration of hospital treatment was reduced, ineffective anticoagulant therapy was discontinued, and the need for instrumental studies decreased, a total of 1,050,000 soums per year were invested.

Based on the minutes of the meeting No. 7/38 of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan dated October 22, 2024, a conclusion was received on the implementation of the results of scientific research into practice.

**Publications.** A total of 17 scientific papers have been published based on the topic of this dissertation, including 5 articles in journals recommended by the Higher Attestation Commission of the Republic of Uzbekistan for publishing key scientific findings of dissertations. Among them, 4 articles were published in national journals, and 1 in an international journal.

**Scope and structure of the dissertation.**

The dissertation consists of an introduction, four chapters, conclusions, and a list of references. The total length of the work is 138 pages

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

**I бўлим (I часть; I part)**

1. Turayev Kh.N., Ibragimov Kh.I., Ziyadullayev Sh.X. The Significance and Prognostic Role of Platelet Microvesicles in the Development of Thrombotic Complications in Patients with Cardiac Rhythm Disorders. // American Journal of Medicine and Medical Sciences. 14(9). 2024. P. 2195-2201 (14.00.00; №2)

2. Тураев Х.Н., Султонов И.И., Зиядуллаев Ш.Х. Ўзбекистонда юрак аритмияларининг эпидемиологияси ва уни даволаш: муаммо ва истиқболлар. // Тиббиётда янги кун. №10 (72), 2024. Б. 2-9. (14.00.00; №22)

3. Тураев Х.Н., Зиядуллаев Ш.Х. Клинические проблемы лечения желудочковых аритмий: обновленная информация о фармакологической терапии // Проблемы биологии и медицины - 2024. № 5. С. 176-179. (14.00.19; №3)

4. Тураев Х.Н., Зиядуллаев Ш.Х. Современные взгляды на консервативную антиаритмическую терапию при желудочковых аритмиях. // Проблемы биологии и медицины. №5 (156). 2024. С. 398-401. (14.00.00, №19)

5. Turayev H.N. Modern solutions for rational treatment of left ventricular fibrillation // 2025. Vol. 5 No. 2: European Journal of Modern Medicine and Practice ISSN: 2795-921X / Articles. 92-96 p.

**II бўлим (II часть; II part)**

6. Хасанова Р.Ю., Ибрагимова Г.Я., Иксанова Г.Р., Зиядуллаев Ш.Х., Тураев Х.Н., Абдурахмонов И.Р., Корунас В.И., Крылова И.Д., Самородов А.В. Возможности организации фармацевтической помощи при первичной профилактике ишемического инсульта при нарушениях ритма сердца. // Современные проблемы науки и образования. №4. 2023. С. 1-17.

7. Turayev Kh.N. Mécanismes des troubles du rythme, interprétation moderne de l'étiologie de l'arythmie. // "Modern Science and Research" international scientific journal. (October 2024), P. 252-258.

8. Turayev Kh.N. Modern Solutions for the Rational Treatment of Pericarditis // Journal of Pediatric Medicine and Health Sciences. - 2024. Vol. 3. No. 2. ISSN E: 2993-2149, P. 146-151.

9. Turayev Kh.N. Study of cardiovascular status and risk of heart failure in chronic obstructive pulmonary disease. // Asian journal of Pharmaceutical and biological research. - 2024. №2. P. 134-140.

10. Turayev Kh.N. Mechanisms of rhythm disturbances, modern interpretation of etiology of arrhythmia. // "Modern Science and Research" international scientific journal. - October 2024. P. 479-484.

11. Turayev Kh.N., Ziyadullayev Sh.X. Organization of pharmaceutical care for cardiac rhythm disorders. // New renaissance international scientific and practical conference - April 2025. Volume 2. Issue 4. P. 251-253.

12. Turayev Kh.N. Организация фармацевтической помощи при нарушениях ритма сердца. // Sajam international scientific medical conference. 12-сентября 2024. С. 254-259.

13. Тураев Х.Н. Зиядуллаев Ш.Х. Оптимизация фармакотерапии нарушений ритма сердца на основе клинико-фармакологического анализа // Development Of Science. 2025. ISSUE 3. Volume 2. С. 164-169.

14. Тураев Х. Н. Клинико-фармакологические подходы к оптимизации терапии нарушений ритма сердца // Development Of Science. 2025 / 3 Issue 3. Volume 2. С. 170-174.

15. Turayev Kh.N. Реестр пациентов с нарушениями ритма. ЭХМ дастур. № DGU 33176. 2024.

16. Тураев Х.Н., Зиядуллаев Ш.Х. Методы оптимизации диагностики, профилактики и терапии нарушений ритма сердца. Методическая рекомендация // Издательство СамГИИЯ. 2024. 25 стр.

17. Тураев Х.Н., Зиядуллаев Ш.Х. Методы оптимизации антитромботической терапии при нарушениях ритма сердца. Методическая рекомендация // Издательство СамГИИЯ. 2024. 25 стр.

**Avtoreferatning o‘zbek, rus va ingliz tilidagi matnlari  
“IPAKYO‘LI” nashriyotida tahrirdan o‘tqizildi.**

**Bosishga ruxsat etildi: 22.12.2025.  
Qog‘oz bichimi 60x84 1/16.  
Times New Roman garniturasida chop etildi.  
Hajmi 3,25 bosma taboq. Adadi 100 nusxa. Buyurtma № 350.**

**“West Media Express” MCHJ bosmaxonasida chop etildi.  
Bosmaxona manzili: Buxoro shahri,  
Qayum Murtazoyev ko‘chasi 15A uy.  
Tel: +998 93 080 39 00**