

AZƏRBAYCAN RESPUBLİKASI

Əlyazması hüququnda

B VƏ C HEPATİTLİ XƏSTƏLƏRİN VİRUS ƏLEYHİNƏ MÜALİCƏSİNİN MÜASİR PROQRAMLARININ KOMPLEKS MÜQAYİSƏLİ QIYMƏTLƏNDİRİLMƏSİ

İxtisas: 2420.01 – Virusologiya

Elm sahəsi: Tibb

İddiaçı: **Nigar Məmməd qızı Nağıyeva**

Fəlsəfə doktoru elmi dərəcəsi almaq üçün
təqdim edilmiş dissertasiyanın

AVTOREFERATI

Bakı 2021

Dissertasiya işi Azərbaycan Tibb Universitetinin Tibbi mikrobiologiya və İmmunologiya kafedrasında yerinə yetirilmişdir.

Elmi rəhbər: RTEA-nın akademiki, tibb elmləri doktoru, professor
Murad Qiyas oğlu Məmmədov

Elmi məsləhətçi: AMEA-nın müxbir üzvü, tibb elmləri doktoru, professor
Zakir Ömər oğlu Qarayev

Rəsmi opponentlər: REA-nın müxbir üzvi, tibb elmləri doktoru, RTEA-nın akademiki, professor
Mixail İvanoviç Mixailov

İMZANI TƏSDİQ EDİRƏM
Azərbaycan Tibb Universitetinin
ELMI KATIBI
Tibb elmləri doktoru, professor
Nazim Adil oğlu Pənahov

Əməkdar elm xadimi, tibb elmləri doktoru, professor
Fərxəndə Əmir qızı Sadıxova

tibb üzrə fəlsəfə doktoru
Sevinc Ələkbər qızı Qurbanova

Azərbaycan Respublikasının Prezidenti yanında Ali Attestasiya Komissiyasının Azərbaycan Tibb Universitetinin nəzdində fəaliyyət göstərən FD 2.28 Dissertasiya şurasının bazasında BFD 2.28 Birləşmiş Dissertasiya şurası

Dissertasiya şurasının sədri: Əməkdar elm xadimi, tibb elmləri doktoru, professor
İbadulla Əliağa oğlu Ağayev

Dissertasiya şurasının elmi katibi: tibb üzrə fəlsəfə doktoru, dosent
Şəhla Murad qızı Balayeva

Elmi seminarın sədri: tibb elmləri doktoru, professor
Həqiqət Əbdül qızı Qədirova

PROBLEMİN AKTUALLIĞI

Xroniki B hepatit xəstələrinin (XBH) virus əleyhinə terapiyası (VƏT) üçün tövsiyə edilən ilk dərman preparatı insan interferonu (İFN) olmuşdur. İnyeksiyon yeridilən rekombinant interferon (r-İFN) preparatları 1985-ci ildən XBH xəstələrinin VƏT üçün, 1990-cı ildən isə həmçinin Xroniki C hepatit (XCH) xəstələrinin VƏT-sı üçün istifadə edilməyə başlandı ^{1,2}.

r-İFN preparatlarından istifadə müəyyən qism həm XBH, həm də XCH (90-cı illərin sonundan r-İFN ribavirinlə kombinasiyada təyin edilirdi) xəstələrinin sağalmasına nail olmağa imkan verdi. Lakin bu preparatların istifadəsi bir sıra əks-göstərişlərlə məhdudlaşdı, uzun müddətli yeridilməsi isə yan effektlərlə müşayiət olunurdu. Beləliklə, VƏT üsullarının təkmilləşdirilməsinin axtarışları davam edirdi.

1999-2000-ci illərdə daha yüksək effektivliyi, aşağı reagentliyi və rahat istifadəsi ilə fərqlənən “pegilə olunmuş” İFN (PEG-İFN) preparatları kəşf edildi. Bu preparatlar qısa zamanda həm XBH həm də XCH xəstələrinin VƏT proqramlarında r-İFN preparatlarını “əvəz” etdi. Lakin onların praktikaya daxil olması xəstələrinin VƏT qiymətini ən azı 2 dəfə yüksəldərək xəstələr arasında geniş istifadə imkanlarını azaltdı ^{3,4}.

XXI əsrin ilk illəri ərzində XBH xəstələrinin müalicəsi üçün r-İFN və PEG-İFN preparatları ilə yanaşı nukleozid analoqları (NA) əsasında peroral virus əleyhinə preparatlar (PVƏP) da tətbiq edilməyə başlandı. Onların bir ildən bir neçə ilə qədər uzunmüddətli təyini VƏT qiymətinin yüksəlməsinə və istifadəsinin məhdudlaşmasına səbəb oldu.

1. Ершов Ф.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015, -466 с.

2. Viral hepatitis. Eds. H.Thomas et al. 4-th ed. Malden-Oxford-Victoria: Blackwell Publ., 2013, -988 p.

3. Мамедов М.К., Кадырова А.А. Интерфероны и их применение в клинической медицине. М.: Кристалл, 2005, -288 с.

4. Shiff's Diseases of the Liver. Eds. E.Shiff, W.Maddrey, M.Sorrell. 11th edition, Wiley-Blackwell, 2012, -1250 p.

2013-cü ildən başlayaraq XCH xəstələrinin VƏT-sı üçün “virus proteazalarının inhibitoru” əsasında VƏBTP (virus əleyhinə birbaşa təsirli preparatlar) tətbiq edilməyə başlandı ki, bu da müalicə imkanlarının genişlənməsinə və terapiya üçün əks-göstərişlərin sayının azalmasına səbəb oldu. Lakin eyni vaxtda VƏT qiymətinin yüksəlməsinə və bu müalicənin tətbiqinin az təminatlı əhali üçün əlçatmaz olmasına gətirib çıxardı ⁵.

Bununla belə, ÜST-nin XBH və XCH xəstələrinin müalicə ilə təmin olunması sahəsindəki sosial siyasət məsələləri üzrə rəsmi mövqeyinə əsasən, hər bir ölkə üçün VƏT maliyyələşdirilməsinin strateji siyasəti həmin ölkənin real iqtisadi imkanı əsasında qurulmalı və ilk növbədə əhalinin əksəriyyətinin istifadəsinin mümkünlüyünə əsaslandırılmalıdır. Aydın ki, məhdud büdcəli ölkələrdə bu siyasət ən effektiv olmasa belə əsas əhali kütləsi üçün əlçatan olmasına yönəldilməlidir ^{6,7,8}.

Yuxarıdakı fikirləri nəzərə aldıqda, iqtisadiyyatı və ictimai səhiyyəsi müxtəlif səviyyələrdə olan inkişaf etmiş ölkələrdə XBH və XCH xəstələrinin müalicəsi üçün VƏT-nin müxtəlif proqramların tətbiqi məsələsinin tam həll edilməmiş olduğunu qeyd etməyə məcburuq. XBH və XCH xəstələrinin mövcud olan müalicə proqramlarının yalnız tətbiq imkanlarının genişliyi, terapeutik effektivliyi və yan təsirlərinin xüsusiyyətləri əsasında obyektiv müqayisə etmək olmur. Bu məsələnin həllində, ilk növbədə məhdud büdcəli ölkələrdə geniş əhali kütləsi arasında qiymət və əldə etmə mümkünlüyü kimi iqtisadi göstəricilər nəzərə alınmalıdır. Bu vəziyyət bizi hazırkı tədqiqatı aparmağa sövq etdi.

5. Мамедов М.К. Таргетная терапия вирусного гепатита С: вчера, сегодня и завтра // Биомедицина, 2015, N.1, с.3-8

6. WHO global hepatitis programme. Prevention and control of viral hepatitis infection: intern strategy for global action 2012 -2014. WHO: Geneve, 2013, 58 p.;

7. WHO Guidelines for the screening, care and treatment of person with hepatitis C infection (updated version). Geneva, 2016, 132 p.

8. WHO Hepatitis B treatment workshop. Geneve, 2010, 36 p.

Tədqiqatın məqsədi

XBH və XCH xəstələrində müxtəlif virus əleyhinə preparatları daxil edən terapiya proqramları ilə müalicə zamanı terapevtik effektivlik və yan təsirlərinin klinik müşahidələrdə müəyyən və müqayisə edilməsi, eləcə də iqtisadi məqsədəuyğunluğunun dəyərləndirilməsindən ibarətdir.

Tədqiqatın vəzifələri

1. XBH xəstələrinin müalicəsi üçün istifadə edilmiş rekombinant, pegilə olunmuş interferon və nukleozid analogları (NA) əsasında olan preparatların terapevtik effektivliyini müəyyən etmək və öz aralarında analogi göstəricilərlə müqayisə edilməsi.

2. XBH xəstələrinin müalicəsində interferon preparatlarının və nukleozid analogları əsasında olan preparatların ardıcıl tətbiqinin məqsədəuyğunluğunun qiymətləndirilməsi və bu müalicənin terapevtik effektivliyinin müəyyən edilməsi.

3. XCH xəstələrinin müalicəsində rekombinant, pegilə olunmuş interferon preparatlarının ribavirinlə birlikdə istifadəsinin və virus fermentlərinin inhibitorları əsasında olan preparatların terapevtik effektivliyinin müəyyən və müqayisə edilməsi.

4. XBH və XCH xəstələrinin müalicəsi zamanı istifadə edilmiş virus əleyhinə preparatların yan təsirlərinin xarakterinin, tezliyinin və təzahürlərinin müqayisə edilməsi.

Tədqiqatın nəticələrinin elmi yeniliyi

Xroniki B və C hepatit xəstələrinin virus əleyhinə müalicəsi üçün rekombinant və pegilə olunmuş İFN-ları, həmçinin həb şəkilli preparatları (XBH xəstələrinin müalicəsi zamanı NA və XCH xəstələrinin müalicəsi zamanı virus fermentlərinin inhibitorları) daxil edən müxtəlif VƏT proqramları mövcuddur. Bu proqramların nəticələri eyni klinik-laborator müşahidədə, laborator baza və metodoloji mövqedən retrospektiv analiz edilmiş və prospektiv olaraq müəyyən və müqayisə edilmişdir.

Həm XBH, həm də XCH xəstələrinin müalicəsi üçün r-İFN preparatlarından istifadə edərkən, hər bir xəstə üçün optimal dozanın

seçim mümkünlüyü göstərilmişdir. Onların dozasını artıraraq PEG-İFN preparatlarının istifadəsi zamanı əldə edilən effektivliyə müvafiq, müalicə effektivliyinin tezliyini əldə etmək olar. r-İFN preparatlarının dozasını azaltmaqla isə VƏT-nın yan toksiki effektlərinin təzahürünü zəiflətmək və qeyd edilmə tezliyini azaltmaq olar.

Həm XBH, həm də XCH xəstələrinin müalicəsi zamanı r-İFN preparatları üçün xarakter əksər yan toksiki təsirlərin spektri, qeyd edilmə tezliyi və ifadəliliyinin müəyyən edilmişdir. Daha sonra onların PEG-İFN preparatlarının tətbiqindən yaranan analogi effektlərdən statistik davamlı fərqə malik olmadığı göstərmişdir. Həmçinin, PEG-İFN preparatlarının immunotrop effektlərinin xarakter və təzahürləri müəyyən edilərək, onların r-İFN preparatları üçün xarakter olan analogi göstəricilərə nisbətdə çox da böyük fərqə malik olmadığı qeyd edilmişdir.

Eyni zamanda XBH və XCH xəstələrinin original r-İFN preparatları ilə aparılmış VƏT kursunun qiyməti, original PEG-İFN preparatları ilə aparılmış analogi terapiyanın qiymətindən, minimum olaraq iki dəfə aşağı olmasını göstərən hesablamalar da aparılmışdır. Bundan başqa, VƏT generik r-İFN preparatlarının istifadəsi ilə aparıldıqda, o zaman müalicə qiymətinin PEG-İFN preparatları ilə aparılmış müalicənin qiymətindən 3-4 dəfə az olacaq.

Tədqiqatın praktik dəyəri

Alınmış nəticələri ümumiləşdirərək müəllif belə qərara gəlmişdir ki, XBH və XCH xəstələrinin müalicəsində, PEG-İFN preparatlarının istifadəsi zamanı alınan effektdən qismən geridə qalan, lakin iqtisadi baxımdan müqayisə olunmayacaq dərəcədə az sərfiyyatlı olan r-İFN preparatları tətbiq edilə bilər.

XBH xəstələrinin müalicəsi üçün istifadə olunan nukleozid analoglarının əsasında preparatların, yalnız İFN preparatlarının təyininə əks-göstərişi olan və əvvəllər PEG-İFN preparatları ilə aparılan müalicə kifayət qədər effektiv olmayan xəstələrə təyininin məqsədəuyğunluğu göstərilmişdir. Son olaraq, iqtisadi nöqteyi-nəzərdən müəyyən edilmişdir ki, əvvəllər PEG-İFN preparatları ilə aparılan müalicə kifayət qədər effektiv olmayan XCH xəstələrinin

müalicəsi üçün virus fermentlərinin inhibitorları əsasında olan VƏBTP istifadə edilməlidir.

Yuxarıda qeyd olunanları nəzərə alaraq, XBH və XCH xəstələrinin müalicəsində əvvəllər olduğu kimi r-İFN preparatları istifadə oluna bilər. Belə ki, bu zaman alınan terapevtik effekt, PEG-İFN preparatlarının tətbiqi zamanı alınan effektdən qismən geridə qalan olacaq.

Müdafiyyə çıxarılan müddəalar

1. İlk XBH xəstələrinin müalicəsində əsas vasitə kimi və eləcə də XCH xəstələrinin müalicəsində təyininə əks göstəriş olmadığı hallarda PEG-İFN preparatlarına yararlı vasitə kimi baxıla bilər.

2. Effektivlik və yan təsirlərinə görə PEG-İFN preparatları ilə müqayisə edilə bilən r-İFN preparatlarına iqtisadi baxımdan daha əlçatan analoqlar kimi baxıla bilər.

3. r-İFN preparatlarından xroniki viruslu hepatit xəstələrinin müalicəsinin maliyyələşdirilməsinin məhdud iqtisadi imkanlarında, həm XBH xəstələrinin müalicəsində, həm də XCH xəstələrinin müəyyən qruplarının müalicəsində istifadə edilə bilər.

Nəticələrin dərc edilməsi və təcrübəyə daxil edilməsi

İşin əsasını təşkil edən vacib nəzəri vəziyyətlər və aparılan elmi tədqiqatların əsas nəticələri, Azərbaycanda dərc edilən elmi jurnalların 20 jurnal məqaləsində və Rusiya, Belorusiya, Ukrayna və Qazaxıstanda dərc edilən 5 elmi jurnallarının məqaləsində əks edilmişdir.

Bu tədqiqatın əsas nəticələri eyni zamanda 2015 və 2016-cı illərdə Azərbaycan Respublikasının Səhiyyə Nazirliyinin kollegiyası tərəfindən təsdiq olunmuş metodik tövsiyələrə daxil edilmişdir.

İşin aprobeasiyası

Hazırkı tədqiqatın nəticələri Bakı şəhərində 4 elmi-praktik konfransda (2014, 2015, 2016-cı illərdə) həmçinin, Azərbaycan Respublikasının Səhiyyə Nazirliyinin praktik həkimlər üçün təşkil edilmiş seminarlarda (2016 və 2017-ci illərdə) təqdim və müzakirə olunmuşdur.

Yekunlanmış dissertasiya işinin aprobeasiyası Azərbaycan Tibb Universitetinin FD 2.28 Dissertasiya şurasının bazasında BFD 2.28

Birdəfəlik Dissertasiya şurasının elmi seminarında 30.03.2021 tarixdə keçirilmişdir.

İşin həcmi və strukturu

Dissertasiya 154 səhifəlik mətn şəklində dərc edilərək, ədəbiyyat icmalı, şəxsi tədqiqatların 5 fəslə, xülasə, nəticələr və istifadə edilmiş ədəbiyyat siyahısından ibarətdir. Sonuncu 80-i xarici dildə olmaqla 150 işi əhatə edir. Dissertasiya 35 cədvəllə əyaniləşdirilmişdir.

TƏDQIQATLARIN KLİNİK MATERIALI VƏ TƏDQIQAT METODLARI

İşin gedişatında aşağıdakı materiallar istifadə edilmişdir:

- 1) əvvəllər VƏT alan XBH və XCH xəstələrinin arxiv məlumatlarının retrospektiv analizi zamanı alınan materiallar
- 2) müəllifin iştirakı ilə VƏT alan XBH və XCH xəstələrinin prospektiv müşahidəsi zamanı alınan materiallar

Retrospektiv analiz üçün iki tibb müəssisəsindən, 2001-2010-cu illərdə Mərkəzi Neftçilər Xəstəxanasının gastroenterologiya şöbəsindən və 2006-2015-ci illərdə N.Tusi adına Klinikanın klinik virusologiya bölməsindən əvvəllər VƏT alan XBH və XCH xəstələri haqqında məlumatlar götürülmüşdür.

Prospektiv tədqiqatlar isə, ambulator olaraq, 2011-2016-cı illər ərəfəsində MNX poliklinik şöbəsində müxtəlif proqramlarla VƏT alan 543 nəfər XBH və XCH xəstələrində aparılmışdır.

Müşahidə altında olan xəstələrin sayı: XBH xəstələri – 324 və XCH xəstələri – 219 nəfər təşkil etmişdir.

Bu müşahidələrin gedişatında xəstələr r-İFN (ukraferon) və PEG-İFN (peqasis), həmçinin ZD (zadaksin) preparatı formasında timozin-alfa1 və ribavirin (RV) təyin edilmişdir. Bundan başqa XBH xəstələrinin müalicəsi üçün lamivudin (LAM), telbivudin (TEL) və entekavir (ENT), XCH xəstələrinin müalicəsi üçün – boseprevir (BOS), telaprevir (TVR) və sofosbuvir (SOF) istifadə edilmişdir. Bütün preparatlar standart dozalarda təyin edilmişdir.

Hazırkı işdə istifadə edilən laborator tədqiqatların nəticələri MNX və B.Eyvazov adına Elmi Tədqiqat Hematologiya və Transfuziologiya İnstitutunun immunologiya laboratoriyasında (Bakı ş.) aparılmışdır.

Həm XBH, həm də XCH xəstələrinin VƏT terapeutik effektivliyi üçün son effektivlik göstəriciləri müəyyən edilmişdir. Effektivliyin əsas göstəricisi qismində, müalicə bitdikdən 6 ay sonra xəstənin qanında HBV DNT-sinin və ya HCV RNT-sinin aşkarlanmaması ilə müəyyən edilən “davamlı virusoloji cavab”ın (DVC) qeydiyyat tezliyindən istifadə edilmişdir.

Alınmış nəticələr “STATISTICA 6” kompüter proqramının istifadəsi ilə riyazi işlənmişdir.

XBH XƏSTƏLƏRİNİN MÜALİCƏSİ

r-İFN preparatlarının effektivliyini qiymətləndirərkən, 213 nəfər XBH xəstələrinin “həftədə 3 inyeksiya” proqramı üzrə 24 həftə müddətində müxtəlif r-İFN preparatları ilə müalicəsinin nəticələri retrospektiv analiz edilmişdir. 3 və daha çox kurabellik prediktoruna malik XBH xəstələri, 3 mln BV bir dəfəlik dozada r-İFN (intron A və ya reaferon) preparatı almışdır. Onlarda DVC qeydiyyat tezliyi $29,0 \pm 4,0\%$ təşkil etmişdir. Daha az sağalma şansına malik olan ikinci qrup xəstələr 5-6 mln BV dozada intron A və ya roferon A almışdır. Onlarda DVC qeydiyyat tezliyi $43,9 \pm 5,5\%$ -ə çatmışdır. Hər iki qrupda olan xəstələrin DVC səviyyəsi müalicə edilən r-İFN preparatından asılı olmamışdır. Eyni zamanda yeridilən r-İFN preparatının dozasının yüksəldilməsi zamanı, XBH xəstələrinin müalicə effekti yüksəltdiyi nəzərə çarpmışdır.

Həmçinin, generik r-İFN preparatlarından biri olan ukraferonla (UKR) 24 həftə müddətində, “həftədə 3 inyeksiya” rejimində müalicə alan 98 XBH xəstəsinin prospektiv müşahidəsini aparmışıq. UKR xəstələrə Səhiyyə Nazirliyi tərəfindən verilmişdir. 3 və daha çox kurabellik prediktoru olan 68 xəstəyə 3 mln BV dozada, daha az prediktor sayı olan digər xəstələrə isə 5 mln BV dozada ukraferon təyin edilmişdir. Bununla belə, həftədə 9 mln BV və 15 mln BV alan xəstələrdə DVC qeydiyyat tezliyi müvafiq olaraq $29,4 \pm 5,5\%$ və $33,3 \pm 8,6\%$ təşkil etmişdir. Nəticədə məlum olmuşdur ki, UKR alan xəstələrdə qeyd edilən DVC qeydiyyat tezliyi intron A, roferon A və ya reaferon alan xəstələrindəkindən ciddi fərqlənmirdi. Bu o demək idi ki, ukraferonun VƏT effekti ilə, original r-İFN preparatları ilə müalicə effekti müqayisə oluna bilər [1,7].

PEG-İFN preparatlarının terapeutik effektivliyi bizə təqdim edilmiş 78 XBH xəstəsi (o cümlədən, 22 HBeAg-neqativ XBH xəstəsi) haqqında materialların retrospektiv analizi vasitəsilə qiymətləndirilmişdir. Onlar “həftədə bir inyeksiya” monoterapiya rejimində birdəfəlik 180 mq dozada 24 həftə ərzində peqasis ilə VƏT almışdır. Bu xəstələrin qeyd edilən DVC qeydiyyat tezliyi $33,3 \pm 5,3\%$ təşkil etmişdir. Nəzərə alsaq ki, bu göstəricilər, r-İFN preparatının istifadəsi zamanı analogi göstəricilərdən etimadverici fərqə malik deyildir, güman etmək olar ki, XBH xəstələrinin müalicəsində PEG-İFN preparatlarının yerinə r-İFN preparatlarından istifadə müalicə effektinin nəzərə çarpacaq yüksəlməsini təmin etməmişdir.

Prospektiv müşahidədə biz 3 PEG-İFN preparatı ilə müalicə alan 128 XBH xəstəsinin VƏT-sının effektivliyini qiymətləndirdik: pegintron (150 mq dozada), peqasis və peqaferon ilə (hər ikisi 180 mq dozada). Bütün preparatlar həftədə bir dəfə yeridilmişdir. Baxmayaraq ki, bu xəstələrdə müalicə effekti müalicə üçün istifadə edilən PEG-İFN preparatlarından hansının istifadəsindən asılı olmamışdır, qeyd edilən DVC səviyyəsi $44,5 \pm 4,4\%$ təşkil etmişdir [3,7,8].

Beləliklə, PEG-İFN preparatı alan xəstələrdə DVC səviyyəsi, standart dozalarda r-İFN preparatlarını alan xəstələrin DVC səviyyəsindən bir qədər yüksək olmuşdur. Eyni zamanda, bu xəstələrdə DVC qeydiyyat tezliyi, daha yüksək dozalarda r-İFN preparatları ilə VƏT alan xəstələrin eyni göstəricilərindən çox fərqlənməmişdir. Bu göstəricilər XBH xəstələrinin müalicəsi üçün PEG-İFN preparatları ilə yanaşı r-İFN preparatları da istifadə edilə bildiyini göstərdi. Sonuncuların yüksəldilmiş dozalarda istifadəsi zamanı yaranan effektivlik PEG-İFN preparatlarının istifadəsi zamanı yaranan müalicə effektivliyindən fərqlənmirdi [9,21].

XBH xəstələrinin kombinə olunmuş VƏT proqramlarının effektivliyini qiymətləndirilməsi üçün, DVC 24 həftə ərzində 2 kombinə edilmiş proqramın tətbiqi zamanı təyin edilmişdir: 1) PEG-İFN preparatının yeridilməsi+peroral LAM qəbulu və 2) PEG-İFN+ZD preparatının yeridilməsi.

“PEG-İFN+LAM” proqramı 47 xəstənin (o cümlədən 15 nəfər HBeAg neqativ XBH xəstəsi) müalicəsində istifadə edilmişdir ki, onlara peqasis inyeksiyaları ilə yanaşı gündəlik 100 mq LAM təyin edilmişdir. Nəticələrə əsasən DVC qeydiyyat tezliyi $42,6 \pm 7,1\%$ təşkil etmişdir. Buradan belə bir nəticə çıxırdı ki, peqasislə monoterapiya rejimində aparılan standart VƏT proqramı ilə müqayisədə bu VƏT proqramı üstün deyildir [18,28].

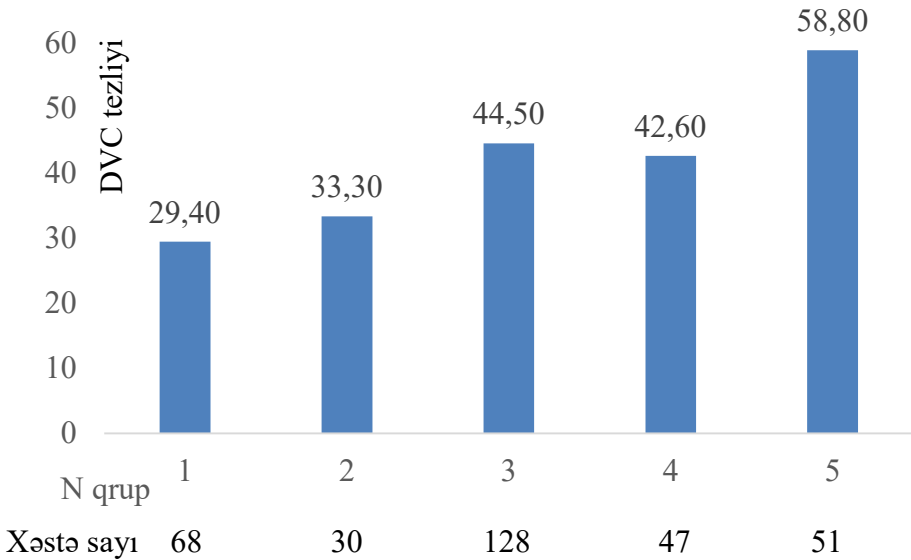
“PEG-İFN+ZD” proqramı 51 xəstənin (o cümlədən 16 nəfər HBeAg neqativ XBH xəstəsi) müalicəsində istifadə edilmişdir. Peqasisdən başqa onlara həftədə iki dəfə 1,6 mq ZD məhlulu yeridilmişdir. Nəticədə qeyd edilən DVC qeydiyyat tezliyi $58,8 \pm 6,8\%$ təşkil etdi, eyni zamanda, bu göstərici “PEG-İFN+LAM” proqramı üzrə VƏT alan xəstələrdən daha yüksək olmuşdur. Xüsusən HBeAg-neqativ XBH xəstələrində bu proqram daha effektiv olması və VƏT zamanı məhz bu proqrama üstünlük verilməsinin lazım olduğu göstərildi [12].

XBH xəstələrinin müalicəsi zamanı nukleozid analogları əsasında olan preparatların müqayisəli effektivliyi sona kimi qiymətləndirilmədiyindən, 86 XBH xəstəsinin bu preparatlardan 3-ü ilə (LAM, TEL və ENT) istifadə təcrübəsini retrospektiv analiz etdik. Onlara 18 ay ərzində LAM (35 xəstəyə gündə 100 mq), TEL (28 xəstəyə gündə 100 mq) və ya ENT (23 xəstəyə gündə 0,5 mq) təyin edilmişdir. Məlum olmuşdur ki, DVC qeydiyyat tezliyi LAM qəbul edən xəstələrdə - $68,6\%$; TEL qəbul edən xəstələrdə - $86,7\%$; ENT qəbul edən xəstələrdə - $86,9\%$ təşkil etmişdir. TEL və ENT təxminən eyni effektivlik göstərərək LAM effektivliyini nəzərə çarpacaq dərəcədə üstələnmişdir. Bu və onlar üçün xarakter olan dərman davamlılığının aşağı induksiya tezliyi İFN preparatlarına əks göstərişi olan və ya İFN preparatları ilə əvvəl aparılan müalicədən gözlənilən nəticəni verməyən XBH xəstələrinin adları çəkilən preparatlarla müalicəsini birinci sıra preparatları kimi tövsiyə etməyə imkan vermişdir [18].

Nəhayət, XBH xəstələrinin müalicəsində hər iki strategiyanın ardıcıl tətbiq nəticələrini qiymətləndirdik. İlkin olaraq PEG-İFN preparatları ilə müalicə olunan (“birinci” strategiya), effektin yoxluğu

təyin edildikdən sonra isə nukleozid analogları əsasında olan preparatlardan biri ilə müalicə alan (“ikinci” strategiya) XBH xəstələrinin VƏT-nin son effektivliyi qiymətləndirilmişdir [19,31].

Qrafik №1. 5 müxtəlif proqram ilə müalicə alan 324 XBH xəstəsində DVC qeyd edilmə tezliyi



1 - 3 mln BV birdəfəlik dozada UKR
 2 - 5 mln BV birdəfəlik dozada UKR
 3 - PEG-İFN

4 - PEG-İFN + LAM
 5 - PEG-İFN + ZD

Prospektiv müşahidələrdə müəyyən olunan XBH xəstələrinin müxtəlif preparatların istifadəsi ilə müalicəsinin əsas effektivlik göstəriciləri aşağıdakı qrafik 1-də təsvir olunmuş qrafikdə təqdim olunmuşdu

Yuxarıda adları çəkilən və əvvəl 6 ay ərzində PEG-İFN preparatlarından biri ilə müalicə alan 128 nəfər XBH xəstəsindən müalicə effekti olmayan 71 xəstəni ayırdıq. Onlardan 35 nəfərə - LAM, 28 nəfərə - TEL və 8 nəfərə - ENT təyin edilmişdir. Belə

müalicə 18 ay ərzində aparılmışdır. Terapiyanın bitməsindən 6 ay sonra müəyyən olunmuşdur ki, DVC qeydiyyat tezliyi LAM qəbul etmiş xəstələridə 80%, TEL qəbul etmiş xəstələrdə 96,4% və ENT qəbul etmiş xəstələrdə 100% təşkil etmişdir. Başqa sözlə desək, aparılan müalicə zamanı İFN preparatları ilə gözlənilən nəticə əldə olunmayan 71 xəstədən 63-ündə DVC (88,7%) qeyd edilmişdir. Beləliklə, hər iki “strategiyanın” ardıcıl tətbiqi ilə 128 nəfər XBH xəstəsindən 120 xəstədə DVC təmin olunduğunu müəyyən etdik və bu 93,7% təşkil etmişdir. Bu o demək idi ki, XBH xəstələrində hər iki strategiyasının ardıcıl istifadəsi ilə aparılan VƏT, qeyd edilmiş xəstələr kateqoriyasının əksəriyyətində DVC əldə etməyə imkan vermişdir.

XBH xəstələrinin müalicəsinə optimal yanaşmanı seçərkən, ÜST-nin rəsmi mövqeyini də nəzərə almışdıq. Bu mövqeyə əsasən hər bir ölkə VƏT-nin maliyyələşdirilmə siyasətində aşağıdakıları nəzərə almalıdır: 1) ölkənin iqtisadi imkanları əsasında qurulmalıdır və 2) əsas əhali kütləsi üçün daha əlçatan müalicə metodlarının istifadəsinə yönləndirilməlidir. Aydınır ki, məhdud büdcə şəraitində bu siyasət daha effektiv olmasa da, ilk növbədə əsas əhali kütləsi üçün əlçatandır [23].

Buradan iki tövsiyəyə riayət edilməsinin lazım olması aydın olur. Birinci növbədə, ən azı bir qisim xəstələrdə sağalmanı təmin edən və gələcəkdə onların virus əleyhinə terapiyaya ehtiyac yaratmayaraq daha əlçatan preparatlardan istifadə etmək. İkincisi, belə bahalı preparatlar, İFN preparatları ilə müalicəyə əks-göstərişləri olan və ya onların təyini zamanı qeyri-effektiv nəticə alan xəstələrə tətbiq edilməlidir. Bu o deməkdir ki, ilkin olaraq birinci “strategiya” VƏT, sonra ikinci “strategiya” təyin edilməlidir.

XCH XƏSTƏLƏRİNİN MÜALİCƏSİ

İlkin olaraq, hər iki cinsdən olan 237 nəfər XCH xəstəsinin (həmçinin, 138 nəfər 1-ci genotiplə törədilmiş XCH xəstəsinin) r-İFN preparatları – intron A və roferon A-nın istifadəsi ilə aparılan “r-İFN+RV” proqramının effektivliyini retrospektiv qiymətləndirdik. Bu xəstələrə VƏT proqramı üzrə həftədə 3 inyeksiya, 3-5 mln BV dozada r-İFN və gündəlik 800-1000 mq dozada RV təyin edilmişdir. Müalicə

1-ci genotip HCV tərəfindən törədilmiş XCH xəstələrində 48 həftə, digər genotip HCV tərəfindən törədilmiş XCH xəstələrində 24 həftə aparılmışdır. Bu xəstələrdə DVC qeydiyyat tezliyi, orta hesabla 1-ci genotip HCV tərəfindən törədilmiş XCH xəstələrdə $52,6 \pm 3,2\%$, digər genotip HCV tərəfindən törədilmiş XCH xəstələrində isə $61,2 \pm 4,9\%$ təşkil etmişdir. Aydındır ki, sonuncu göstərici birinci göstəricidən daha yüksək olmuşdur ($p < 0,05$). Bu da, 1-ci genotip HCV tərəfindən törədilmiş XCH xəstələrində bu VƏT proqramının effektivliyinin daha aşağı olmasını göstərirdi.

Daha sonra biz “r-İFN+RV” proqramı üzrə VƏT alan 43 nəfər XCH xəstəsinin prospektiv müşahidəsində iştirak etdik. Bu xəstələrə r-İFN preparatları qismində 3 mln BV dozada UKR istifadə edilmişdir. DVC-nın orta qeyd edilmə tezliyi $46,5 \pm 7,6\%$, 1-ci genotip HCV tərəfindən törədilmiş XCH xəstələrində $39,1 \pm 10,1\%$, digər genotip HCV tərəfindən törədilmiş XCH xəstələrində isə həmin göstərici $55,0 \pm 11,1\%$ təşkil etmişdir [2,24]. Qeyd edək ki, UKR ilə müalicə alan xəstələrdə DVC qeydiyyat tezliyi ilə, intron A və ya roferon A ilə müalicə alan xəstələrin eyni göstəricisi arasında fərq doğru olmamışdır.

Biz, standart doza RV qəbulu fonunda UKR dozasının 6 mln BV kimi artıraraq bu proqramın effektivliyinin yüksəldilməsi imkanını da tədqiq etdik. 39 xəstədə bu müşahidəni apararaq, müəyyən etdik ki, DVC-nın orta qeyd edilmə tezliyi $53,8 \pm 8,0\%$ təşkil etmiş və 3 mln BV dozada UKR alan xəstələrdəki DVC nəzərə çarpacaq dərəcədə üstələnmişdir. 1-ci genotip HCV tərəfindən törədilmiş XCH xəstələrində qeyd edilən DVC tezliyi isə $47,6 \pm 11\%$ təşkil etmişdir və daha aşağı dozalı UKR ilə müalicə alan xəstələrdəki analoji göstəricilərini nəzərə çarpacaq dərəcədə yüksəltmişdir. Digər genotip HCV tərəfindən törədilmiş XCH xəstələrində DVC qeydiyyat tezliyi $61,1 \pm 7,3\%$ təşkil etmişdir. Bu göstəricilər onu göstərirdi ki, XCH xəstələrində “yüksək dozalı” VƏT proqramlarının tətbiqi, ilk növbədə 1-ci genotip HCV tərəfindən törədilmiş XCH xəstələrində qeyd edilən DVC qeydiyyat tezliyini yüksəltmişdi [11].

“PEG-İFN+RV” VƏT proqramının effektivliyinin qiymətləndirilməsini MNX gastroenterologiya şöbəsinin həkimlərinin

əvvəllər müşahidəsi altında olan üç yüzdən yuxarı XCH xəstəsinin VƏT nəticələri haqqında məlumatları retrospektiv analiz etməklə başladıq. Bu məlumatların nəticələrinə əsasən DVC-ın orta qeyd edilmə tezliyi $63,8 \pm 8,0\%$, 1-ci genotip HCV tərəfindən törədilmiş XCH xəstələrində - $56,3 \pm 10,1\%$, digər genotip HCV tərəfindən törədilmiş XCH xəstələrində isə - $76,8 \pm 7,8\%$ təşkil etmişdir. Bu məlumatlar göstərirdi ki, peqasis daxil edilən proqram üzrə XCH xəstələrin müalicəsi terapevtik effektivlik, r-İFN preparatlarını daxil edən proqramlarla müalicəsi zamanı, alınan effektivlikdən daha nəzərə çarpandır.

Daha sonra 69 XCH xəstənin (onlardan 47 nəfərdə 1-ci genotip HCV tərəfindən törədilmiş XCH xəstə) müalicəsi üçün “PEG-İFN+RV” müalicə proqramı istifadə edilən prospektiv müşahidədə iştirak etdik. Məlum oldu ki, DVC-ın orta tezliyi $55,0 \pm 6,0\%$ təşkil etmişdir. 1-ci genotip HCV tərəfindən törədilmiş XCH xəstələrdə o $48,9 \pm 7,3\%$ -ə bərabər, digər genotip HCV tərəfindən törədilmiş XCH xəstələrdə isə $68,2 \pm 9,9\%$ təşkil etmişdir [10,23]. Buna əlavə olaraq, 1-ci genotip HCV tərəfindən törədilmiş 47 XCH xəstənin müayinəsi zamanı biz onlarda interleykin 28b geninin (İL28b) polimorfizm variantını müəyyən etdik və müşahidə bitdikdən sonra bu xəstələrdə DVC səviyyələrini müqayisə etdik.

Məlum oldu ki, bu genin CC-variantı olan xəstələrdə DVC $87,5\%$ halda qeyd edilmişdir, CT- və ya TT-variantı olan xəstələrdə isə qeyd edilən DVC tezliyi, müvafiq olaraq, $45,4\%$ və $16,6\%$ təşkil etmişdir. Göründüyü kimi, DVC-ın daha yüksək səviyyəsi İL28b geninin polimorfizminin CC-variantında daha yüksək səviyyədə, ən aşağı faiz göstəricisi isə eyni genin polimorfizminin TT-variantında olmuşdur.

Biz həmçinin, 47 nəfər hər iki cinsdən olan XCH xəstəsinin (o cümlədən, 27 nəfər 1-ci genotip HCV tərəfindən törədilmiş XCH xəstə) “peqasis+ZD” (RV yerinə) proqramı üzrə müalicəsinin müşahidəsində iştirak etdik. Bu xəstələrə “həftədə 1 inyeksiya” rejimində peqasis inyeksiyasını və “həftədə 2 inyeksiya” rejimində $1,6$ mq dozada ZD inyeksiyası təyin edilmişdir. Bununla belə, DVC-ın orta tezliyi $66,0 \pm 6,9\%$ təşkil etmişdir. 1-ci genotip HCV tərəfindən törədilmiş XCH xəstələrində - $59,3 \pm 9,5\%$, digər genotip HCV

tərəfindən törədilmiş XCH xəstələrində isə - $75,0 \pm 9,7\%$ təşkil etmişdir. Bütün bu nəticələri diqqətə alaraq, belə bir qərara gəldik ki, "peqasis+ZD" proqramı effektivliyinə görə, ən azından, "peqasis+RV" müalicə proqramından geri qalmır [12].

Son olaraq, XCH müalicə proqramlarının üçüncü komponenti qismində üç VƏBTP-dan biri – BOS, TVR və SOF istifadə təcrübəmizi ümumiləşdirdik. Belə müalicə "PEG-İFN+RV" proqramı ilə müalicəyə əvvəlcədən aşağı şansı olan xəstələrə (1-ci genotip HCV və IL28b geninin TT-variantı) təyin olunurdu.

Beləliklə, 3 xəstə "PEG-İFN+RV+BOS" (BOS 2,4 q birdəfəlik dozada təyin edilmişdir) proqramı üzrə 48 həftə müddətində terapiya almışdır. Bu xəstələrdə DVC qeydiyyat tezliyi 66,6% təşkil etmişdir [15,16].

6 xəstə "PEG-İFN+RV+TVR" (sonuncu 2,25 q birdəfəlik dozada təyin edilmişdir) proqramı üzrə 48 həftə müddətində terapiya almışdır. Bu xəstələrdə DVC qeydiyyat tezliyi 83,3% təşkil etmişdir [15,16].

12 xəstə "PEG-İFN+RV+SOF" (SOF 400 mq birdəfəlik dozada təyin edilmişdir) proqramı üzrə 12 həftə müddətində terapiya almışdır. Məlum olmuşdur ki, bu xəstələrdə DVC qeydiyyat tezliyi 91,7%-ə çatmışdır. Bu göstəricilər onu göstərirdi ki, XCH xəstələrinin standart 2 komponentli proqramı ilə müqayisədə onların virus fermentlərinin inhibitorlarını daxil edən 3 komponentli proqramlardan biri ilə müalicəsi bütün vəziyyətlərdə daha effektiv olmuşdur. Bununla belə, VƏBTP-dan birini daxil edən müalicə proqramları içərisində daha effektiv PEG-İFN+RV+SOF proqramı olmuşdur [5,15,16].

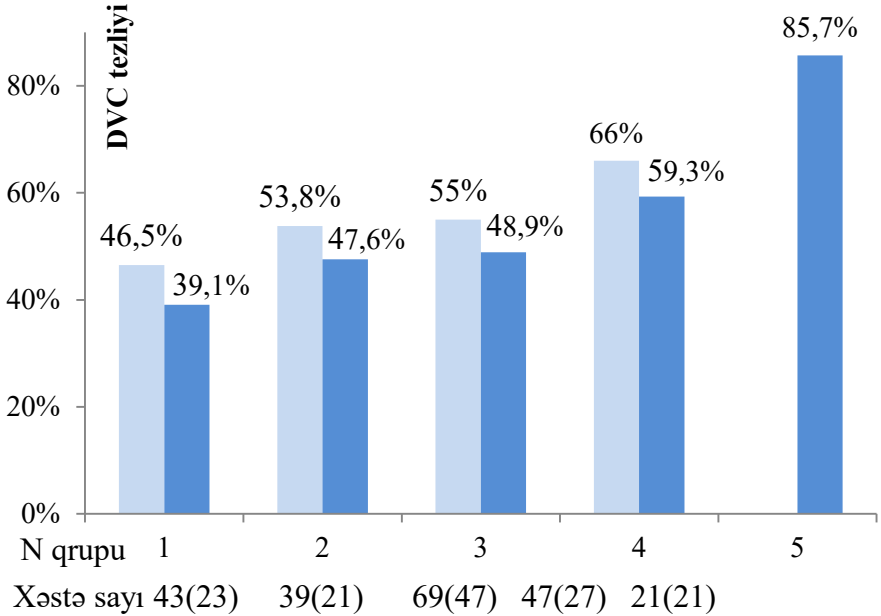
Prospektiv müşahidələrdə təyin olunan müxtəlif proqramların istifadəsi ilə XCH xəstələrinin müalicəsinin əsas effektivlik göstəriciləri qrafik 2-də təsvir olunan qrafikdə əks olunmuşdur.

Bu zaman alınan effekt PEG-İFN preparatlarının tətbiqi zamanı alınan effektdən qismən geri qalır. Sadalananları nəzərə alaraq, aşağıdakı iki tövsiyəyə riayət etmək məqsədəuyğundur.

Birincisi, ilkin olaraq, minimum bir qisim xəstələrdə sağalmanı təmin etmək qabiliyyətinə malik olan və gələcəkdə onların virus əleyhinə terapiya ehtiyacı olmayan xəstələr üçün daha əlçatan preparatlardan istifadə etmək.

İkincisi, VƏBTP-in istifadəsi ilə müalicə yalnız o xəstələrə aparılmalıdır ki, onlar İFN preparatlarına əks-göstərişlərə malikdir, həmçinin, onlarda əvvəl aparılan terapiya qeyri-effektivdir [14,22].

Qrafik № 2. 24 və ya 48 həftə müddətində 5 müxtəlif proqram üzrə müalicə alan 219 XCH xəstəsində DVC qeydiyyat tezliyi



■ XCH xəstələri ■ 1-ci genotip HCV ilə törədilən XCH xəstələri

Mötərizədə: 1-ci genotip tərəfindən törədilən XCH xəstələrin sayı

1 – UKR (3 mln BV) + RV

4 – PEG-İFN + ZD

2 – UKR (6 mln BV) + RV

5 - PEG-İFN + RV + VƏBTP

3 – PEG-İFN + RV

XƏSTƏ TƏRƏFİNDƏN MÜALİCƏNİN KEÇİRİLMƏSİ VƏ YAN TƏSİRLƏRİNİN QIYMƏTLƏNDİRİLMƏSİ

Prospektiv müşahidədə 67 nəfər XBH və 82 nəfər XCH xəstənin VƏT-sı üçün istifadə edilən UKR-nun əsas klinik-toksikoloji

xüsusiyyətlərini müəyyən etmişdik. Bu xəstələrə 3 mln BV birdəfəlik dozada UKR təyin edilmişdir. UKR yan təsirlərinin spektr və təzahürlərini müəyyən edərək, onları, əvvəllər 3 mln dozada roferon A almış 120 B hepatiti xəstəsinin müşahidəsi zamanı alınmış analoji göstəricilərlə retrospektiv müqayisə etdik.

Ukraferonun yan təsirlərinin “erkən” təzahürlərinin çoxunun qeydiyyat tezliyi, roferon A yeridilən xəstələrin analoji təzahürlərinin qeydiyyat tezliyindən az fərqlənirdi. UKR və roferon A-nın yan təsirlərinin bu təzahürlərinin qeydiyyat tezliklərini müqayisə etdik və bu fərq heç bir halda statistik davamlı xarakter daşımırdı. Hər iki İFN preparatının yan təsirlərinin “erkən” təzahürləri xəstələr tərəfindən qənaətbəxş keçirilirdi, onların mütədil təzahürləri fərdi dəyişikliklərə malik olsa da, hər hansı bir medikamentoz korreksiya tələb etmirdi. Bundan başqa, XBH xəstələrində bu “erkən” təzahürlərin tezliyi XCH xəstələrinin eyni göstəricilərindən az fərqlənirdi [4,20].

Sonra, preparatın 6 həftəlik istifadəsi zamanı yaranmış və xəstənin müalicədən imtina etməsi və ya yarımçıq qoyaraq, sona kimi çatdırmamasının əsas səbəbi olan yan təsirin “gecikmiş” təzahürlərinin spektri və tezliyi təyin edilmişdir.

Müalicə gedişatının üçüncü ayının sonunda hər iki preparat üçün yan təsirin tipik “gecikmiş” təzahürü leykopeniya və trombositopeniya olmuşdur. İFN preparatlarının yan təsirlərinin digər təzahürləri daha az təsadüf edilirdi. Eyni zamanda ukraferon alan xəstələrdə bu əlamətlərin rast gəlmə tezliyi, roferon A yeridilən xəstələrin eyni göstəricilərindən praktiki fərqlənmirdi, bu göstəricilər arasında fərq isə statistik davamlı xarakter daşımırdı.

Hər iki İFN preparatını alan xəstələrdə müalicənin yan təsirlərinin “gecikmiş” təzahürləri, müvafiq İFN preparatlarını istehsal edən istehsalçı firmaların qeyd etdiyi yan effektlər siyahısından kənara çıxmamışdır. Hər iki İFN preparatının yan təsirlərinin bütün “gecikmiş” təzahürləri az nəzərə çarpan olmaqla, preparatlar xəstələr tərəfindən qənaətbəxş keçirilirdi. Bu vəziyyət, ukraferonun yan təsirlərinin “gecikmiş” təzahürlərinin spektri və ifadəliliyinin roferon A-dan praktiki fərqlənmədiyini təsdiq etməyə imkan verirdi. Bu o demək idi ki, yan təsirlərin “gecikmiş” təzahürlərinin inkişaf riskinə

görə, ukraferon və roferon A-nın reaktogenlikləri bərabər hesab edilə bilər [6,20].

Peqasis preparatının yan təsirlərini qiymətləndirərək, 56 XBH (monoterapiya rejimində peqasis alan) və 69 XCH xəstənin (“peqasis+RV” proqramı üzrə müalicə alan) müşahidəsinin nəticələrini analiz etdik. Alınmış nəticələri, əvvəllər eyni müalicə almış 180 nəfər xroniki hepatit (nəzarət qrupu) xəstəsinin dərc edilmiş məlumatları ilə müqayisə etdik. Müəyyən olundu ki, müşahidə qrupunda qeyd edilən yan təsirlərin nə “erkən”, nə də “gecikmiş” təzahürləri kimi göstəricilərdən heç biri, nəzarət qrupundakı müvafiq göstəricilərdən statistik davamlı fərqə ($p<0,05$) malik deyildir. Bu da peqasisin yan təsirlərinin təzahürlərinin müəyyənləşdirilməsi üçün apardığımız klinik-toksikoloji müşahidənin nəticələrini obyektiv hesab etməyə güman verdi [29].

Sonda, standart doza və rejimində peqasis yeridilən 45 nəfər XCH xəstənin klinik-nevroloji müayinəsinin nəticəsini qeyd edək. Onlardan heç biri anamnezdə psixonevroloji və ya psixiki pozğunluğa malik deyildir. Müayinələr, müalicədən əvvəl və onun başlamasından 3 ay sonra aparılmışdır. Bu tədqiqatda, həmin xəstələrdə İFN-un “neyropsixiki” toksikliyinə qeyd edilən əlamətləri müəyyən edilmişdir. Psixosomasiyal vəziyyət sorğu yolu ilə, mərkəzi və periferik sinir sisteminin vəziyyəti isə ənənəvi klinik metodlar kompleksinin köməklili ilə qiymətləndirilirdi. Bu əlamətlərin qeyd edilmə tezliklərini, əvvəllər roferon A preparatı ilə müalicə alan 42 XCH xəstənin müşahidəsinin dərc edilən analoji əlamətləri ilə müqayisə etdik. Bu qrup xəstələri nəzarət qrupu kimi qeyd etdik. Müşahidə dövründə neyropsixiki toksiklik əlamətləri PEG-İFN yeridilən 62,2% xəstədə qeyd edilmişdir. Nəzarət qrupunda bu göstərici 73,8% təşkil etmişdir, onlar arasında $p<0,05$ intervalında fərq olmamışdır. Bu onu göstərirdi ki, PEG-İFN preparatları r-İFN preparatlarından prinsipial farmako-toksikoloji fərqə malik deyil [13].

Nəzərə alsaq ki, virus əleyhinə terapiyanın terapevtik təsirinin həyata keçməsində mühüm rolunu immun sistemin vəziyyəti oynaya bilər, biz, B. Eyvazov adına Elmi Tədqiqat Hematologiya və Transfuziologiya İnstitutunun immunologiya laboratoriyasının

əməkdaşları ilə birgə müxtəlif müalicə proqramlarının immunoqram göstəricilərinin - CD3 (T-limfositlər), CD4 (T-helper limfositlər), CD8 (T-supressor limfositlər), CD19 (B-limfositlər) və CD16/56 (NK-limfositlər) qanda tərkibinə təsir xarakterinin təyininə həsr edilmiş tədqiqat da apardıq. Lazer şırnaqlı sitometri istifadə edərək, iki dəfə - müalicədən əvvəl və onun başlamasından 1 ay keçdikdən sonra – 55 nəfər XCH xəstənin qan nümunələrinin immunoloji tədqiqini apardıq. Bu xəstələrin 20 nəfəri “r-İFN+RV”, 20 nəfər “PEG-İFN+RV” və 15 nəfər “PEG-İFN+RV+VƏBTP” proqramı üzrə müalicə almışdır. Aydın olmuşdur ki, immunoqram göstəricilərinin dəyişiklik təzahürləri r-İFN preparatları daxil edilən proqram üzrə virus əleyhinə müalicə alan xəstələrdə daha yüksək olmuşdur. PEG-İFN preparatları isə daha az təzahürlü immunotrop təsir göstərmişdir [30].

NƏTİCƏLƏR

1. Hazırda Xroniki B və C viruslu hepatitlərin müalicəsi nəinki ənənəvi insan interferonların (İFN) həmçinin, bir çox digər virus əleyhinə preparatların istifadəsi ilə də həyata keçirilə bilər [5,8,11].

2. XBH xəstələrin müalicəsində həm İFN preparatları ilə həm də, nukleozid analoqları ilə aparıla bilməsinə baxmayaraq, İFN preparatları birinci sıra dərman preparatları olaraq öz əhəmiyyətini qoruyub saxlayır [7,25].

3. İFN preparatları və nukleozid analoqları əsasında virus əleyhinə preparatların ardıcıl tətbiqi virus əleyhinə terapiyanın son effektivliyini yüksəltməyə imkan verir [16,17].

4. Hazırda XCH xəstələrin müalicəsi bir neçə virus əleyhinə preparatın müştərək istifadəsinə əsaslanmışdır ki, onlar arasında 1-ci genotipə aid olmayan virus tərəfindən törədilən XCH xəstələrin müalicəsində ribavirinlə birgə İFN preparatları yüksək effektivliklə tətbiq edilə bilər [9,13,14].

5. r-İFN preparatları terapevtik effektivliyinə görə PEG-İFN preparatlarından qismən geri qalır və yan təsirlərinin spektri və təzahürlərinə görə bu preparatlardan ciddi fərqlənir [4,6,12,18].

6. Müalicənin məhdud maliyyələşdirilməsi şəraitində XBH və XCH xəstələrin müalicəsində pəgiləndilmiş İFN preparatlarının əvəzinə rekombinant İFN preparatları istifadə edilə bilər [19,20,22].

PRAKTİKİ TÖVSIYƏLƏR

1. Müalicəyə ehtiyacı olan və müvafiq əks-göstərişlərə malik olmayan ilkin XBH xəstələrin virus əleyhinə terapiyası, onlara PEG-İFN və ya r-İFN preparatlarının təyininədən başlanmalıdır.

2. İFN preparatları ilə aparılan müalicə qeyri-effektiv olduğu və pis keçirildiyi hallarda XBH xəstələrin müalicəsi nukleozid analoqları qrupundan olan virus əleyhinə preparatlar ilə davam etdirilə bilər.

3. İFN preparatlarının təyininə əks-göstəriş olan hallarda XBH xəstələrin müalicəsini nukleozid analoqları qrupundan olan virus əleyhinə preparatlarının təyini ilə başlamaq lazımdır.

4. Hazırda, XCH xəstələrin ən effektiv müalicəsi virus inhibitorlarının fermentləri qrupundan olan preparatların kombinasiyalı tətbiqidir. Lakin, məhdud imkanlar şəraitində müalicəyə ehtiyacı olan və müvafiq əks-göstərişlərə malik olmayan XCH xəstələrinin terapiyası RV ilə kombinasiyada PEG-İFN və ya r-İFN preparatlarının təyini ilə aparıla bilər.

5. İFN preparatlarının RV ilə müştərək ilkin terapiyası qeyri-effektiv olan və ya pis keçirildiyi vəziyyətlərdə, XCH xəstələrin sonrakı müalicəsi virus inhibitorlarının fermentləri qrupundan olan virus əleyhinə preparatlarla aparılmalıdır.

6. İFN preparatlarının təyininə əks-göstəriş olan və ya “İFN+RV” proqramı ilə müvəffəqiyyətli müalicəyə aşağı şansları olan (1-ci genotip virus tərəfindən törədilən XCH) XCH xəstələrin müalicəsinə virus fermentlərinin inhibitorları qrupundan olan preparatların təyin edilməsi ilə başlamaq lazımdır.

Dissertasiyanın mövzusu üzrə dərc olunmuş elmi işlərin siyahısı

1. Нагиева Н.М. Препараты рекомбинантных альфа-интерферонов и опыт их применения в лечении вирусного гепатита В в Азербайджане // – Bakı: Sağlamlıq Jurnalı, – 2011. № 4, – s. 197-201.

2. Нагиева Н.М. Опыт применения препаратов

рекомбинантных альфа-интерферонов в лечении вирусного гепатита С в Азербайджане // – Bakı: Sağlamlıq Jurnalı, – 2012. № 1, – s. 122-126.

3. Нагиева Н.М. Препараты пегилированных альфа-интерферонов и опыт их применения в лечении больных трансфузионными гепатитами в Азербайджане // – Bakı: Sağlamlıq Jurnalı, – 2012. № 3, – s. 122-125.

4. Нагиева Н.М., Ахмедбейли Х.Ф., Пашабейли С.Э. Сравнительная оценка "ранних" проявлений побочного действия препаратов рекомбинантных и пегилированных интерферонов у больных вирусными гепатитами // – Bakı: Azərbaycan Onkologiya və Hematologiya Jurnalı, – 2012. № 2, – s. 107 - 110.

5. Нагиева Н.М., Мамедов М.К. Применение лекарственных препаратов на основе ингибиторов вирусных ферментов, как возможность совершенствования этиотропной терапии больных вирусным гепатитом С // – Bakı: Azərbaycan Təbabətinin Müasir Nailiyyətləri, – 2013. № 1, – s. 52-54.

6. Нагиева Н.М., Ахмедбейли Х.Ф. Сравнительная оценка некоторых "поздних" проявлений побочного действия препаратов рекомбинантных и пегилированных интерферонов // – Bakı: Azərbaycan Onkologiya və Hematologiya Jurnalı, – 2014. № 2, – s. 98 - 99.

7. Мамедов М.К., Дадашева А.Э., Сафарова С.М., Нагиева Н.М., Ахмедбейли Х.Ф. Оценка эффективности рекомбинантных и пегилированных интерферонов, использованных в режиме монотерапии при лечении больных хроническим вирусным гепатитом В // – Баку: Биомедицина, – 2014. № 3, – с. 13-15.

8. Нагиева Н.М., Мамедов М.К. Сравнительная оценка эффективности трех программ противовирусной терапии больных хроническим вирусным гепатитом В // – Bakı: Azərbaycan Təbabətinin Müasir Nailiyyətləri, – 2014. № 4, – s. 28-31.

9. Мамедов М.К., Дадашева А.Э., Сафарова С.М., Нагиева Н.М., Ахмедбейли Х.Ф. Оценка эффективности разных программ противовирусного лечения больных хроническим вирусным

гепатитом С, включающих лекарственные препараты рекомбинантных и пегилированных интерферонов // - Баку: Биомедицина, - 2014. № 4, - с.18-20;

10. Мамедов М.К., Дадашева А.Э., Сафарова С.М., Нагиева Н.М. Возможности противовирусной терапии некоторых категорий больных хроническим гепатитом С, проводимой с использованием "средних" и "высоких" доз рекомбинантного альфа-интерферона // – Bakı: Azərbaycan Təbabətinin Müasir Nailiyyətləri, – 2015. № 1, – s. 35-39.

11. Нагиева Н.М., Дадашева А.Э., Сафарова С.С., Мамедов М.К. Опыт применения задаксина и включающих его комбинированных программ лечения больных вирусными гепатитами в Азербайджане // – Bakı: Sağlamlıq Jurnalı, – 2015. № 2, – s. 147-152.

12. Мамедова Т.Ш., Сафарова С.М., Нагиева Н.М., Мамедов М.К. Показатели психоневрологического статуса у лиц, получавших лечение препаратами рекомбинантных и пегилированных интерферонов // – Bakı: Azərbaycan Onkologiya və Nematologiya Jurnalı, – 2015. № 1, – s. 136 - 137.

13. Нагиева Н.М., Мамедов М.К. Сравнительная оценка эффективности четырех комбинированных программ противовирусной терапии больных хроническим гепатитом С // – Баку: Биомедицина, - 2015. № 1, - с. 14-16.

14. Мамедов М.К., Дадашева А.Э., Нагиева Н.М. Непосредственные результаты применения трехкомпонентных программ антивирусной терапии больных хроническим гепатитом С // – Bakı: Azərbaycan Təbabətinin Müasir Nailiyyətləri, – 2015. № 2, – s. 39-41.

15. Нагиева Н.М., Мамедов М.К., Мамедова Т.Н., Таги-заде Р.К. Алиева Р.А. Иммунотропные эффекты трех различных комбинированных программ антивирусной терапии больных хроническим вирусным гепатитом С// – Баку: Биомедицина, - 2015. № 2, - с.13-15.

16. Мамедов М.К., Нагиева Н.М., Ахмедбейли Х.Ф. Оценка эффективности лечения больных хроническим гепатитом В по

программам, включавшим противовирусные препараты на основе аналогов нуклеозидов // – Bakı: Azərbaycan Onkologiya və Hematologiya Jurnalı, – 2015. № 2, – s. 103 - 105.

17. Нагиева Н.М., Мамедов М.К. О перспективах преемственного применения двух стратегий этиотропного лечения больных хроническим гепатитом В // – Баку: Биомедицина, - 2015. №.4, - с.57-58.

18. Нагиева Н.М., Мамедов М.К. О "ранних" и "поздних" проявлениях побочного действия двух различных препаратов рекомбинантного альфа-интерферона человека у больных хроническими вирусными гепатитами // - Воронеж: Врач-аспирант, - 2015. №.2.2, - с.230-234.

19. Мамедов М.К., Дадашева А.Э., Нагиева Н.М. Фармакотерапевтическая и экономическая оценка лекарственных препаратов рекомбинантных и пегилированных интерферонов, как средств для лечения больных хроническим гепатитом С // - Астана: Фармация Казахстана, - 2015. №.6, - с.33-35.

20. Мамедов М.К., Нагиева Н.М., Дадашева А.Э. Сравнительная фармакотерапевтическая оценка различных программ противовирусной терапии больных хроническим гепатитом С // - Минск: Медицинские новости, - 2015. №9, - с.59-60.

21. Мамедов М.К., Нагиева Н.М., Ахмедбейли Х.Ф., Дадашева А.Э. Фармакотерапевтическая характеристика различных двухкомпонентных программ противовирусной терапии больных хроническим гепатитом С // - Киев: Лики Украины, - 2015. №2. - с.67-69.

22. Нагиева Н.М., Мамедов М.К., Дадашева А.Э. О фармакотерапевтических и экономических критериях рационального выбора программ противовирусной терапии больных гепатитом В // – Bakı: Azərbaycan Təbabətinin Müasir Nailiyyətləri, – 2016. № 3, - s. 4-6.

23. Нагиева Н.М. О месте лекарственных препаратов интерферонов в современных программах противовирусного лечения больных хроническими вирусными гепатитами // – Баку:

Биомедицина, - 2016. № 3, - с.3-6.

24. Нагиева Н.М., Мамедов М.К. О результатах последовательного применения двух "стратегий" противовирусной терапии больных хроническим гепатитом В // - Киев: Семейная медицина, - 2016. № 5, - с. 158-160.

25. Nağıyeva N.M. Xroniki B virus hepatitli xəstələrin VƏT proqramlarının rasiional seçimi haqqında // - Bakı: Azərbaycan təbabətinin müasir nailiyyətləri, - 2019, № 2, - s. 79-81

Tezislər

26. Nağıyeva N.M. Bizim xroniki transfuzion hepatitli xəstələrin müalicə təcrübəmiz // - Bakı: Ümummilli lider H.Əliyevin doğum gününə həsr olunmuş elmi-praktik konfransın materialları, - 2014, - s. 89-91.

27. Нагиева Н.М., Мамедов М.К., Дадашева А.Э. Современные возможности терапии больных вирусным гепатитом С, резистентных к стандартной программе антивирусного лечения // – Bakı: 1941-1945-ci illər Böyük Vətən Müharibəsində qələbənin 70 illik yubileyinə həsr edilmiş elmi konfransın materialları, - 2015, - s. 52-54.

28. Нагиева Н.М., Кадырова А.А., Дадашева А.Э., Мамедов М.К. Применение препаратов альфа-интерферона, как 1-й этап реализации современного подхода к лечению больных хроническим гепатитом В // – Bakı: V.Y.Axundovun 100 illik yubileyinə həsr edilmiş elmi-praktik konfransın tezislər toplusu, - 2016, - s.140.

29. Nağıyeva N.M. Xroniki B və C hepatitli xəstələrin müxtəlif VƏT proqramlarının effektivlik və yanaşı təsirinin qiymətləndirilməsi // – Bakı: Milli dirçəliş gününə həsr olunmuş MOM gənc alimlərinin konfransı, - 2017, - s.39

30. Нагиева Н.М., Мамедов М.Г., Таги-заде Р.К., Алиева Р.А. Иммуотропные эффекты двух различных программ антивирусной терапии больных Хроническим вирусным гепатитом В // - Москва: Вирусные гепатиты – достижения и новые перспективы, - 2019, - с. 60

Metodik tövsiyələr

31. Nağıyeva N.M., Məmmədov M.Q., Qədirova H.Ə., Hidayətov Ə.Ə., Dadaşeva A.E. Xroniki B viruslu hepatit xəstələrinin müalicəsində rekombinant alfa-İFN dərman preparatları // – Bakı: Metodik tövsiyələr. - 2015, - 32 s.;

32. Nağıyeva N.M., Məmmədov M.Q., Qədirova H.Ə., Hidayətov Ə.Ə., Dadaşeva A.E. Xroniki C viruslu hepatit xəstələrinin müalicəsində rekombinant alfa-İFN dərman preparatları // – Bakı: Metodik tövsiyələr. - 2016, - 36 s.;

ŞƏRTİ İXTİSARLAR

BV – beynəlxalq vahidlər
BOS – boseprevir
DVC – davamlı virusoloji cavab
DNT – dezoksiribonuklein turşusu
ENT – entekavir
XBH – xroniki viruslu B hepatiti
XCH – xroniki viruslu C hepatiti
İFN – insan alfa-interferonu
LAM – lamivudin
PZR – polimeraz zəncirvari reaksiya
PEG-İFN – pegilə olunmuş interferon
r-İFN – rekombinant alfa-interferon
RNT – ribonuklein turşusu
RV – ribavirin
SOF – sofosbuvir
TEL – telbivudin
TVR – telaprevir
UKR – ukraferon
VƏT – virus əleyhinə terapiya
VƏBTP – virus əleyhinə birbaşa təsirli preparatlar
ZD – zadaksin



Dissertasiyanın müdafiəsi 27 may 2021-il tarixində saat 14:00 Azərbaycan Tibb Universitetinin nəzdində fəaliyyət göstərən BFD 2.28 Birdəfəlik Dissertasiya şurasının iclasında keçiriləcək.

Ünvan: AZ 1007, Bakı ş., Ə.Qasımsadə küç., 14

Dissertasiya ilə Azərbaycan Tibb Universitetinin kitabxanasında tanış olmaq mümkündür.

Dissertasiya və avtoreferatın elektron versiyalar Azərbaycan Tibb Universitetinin rəsmi internet saytında yerləşdirilmişdir.

Avtoreferat 22 aprel 2021-il tarixində zəruri ünvanlara göndərilmişdir.

Çapa imzalanıb: 12.04.2021
Kağızın formatı: 60x84 ¹/₁₆
Həcm: 37986 işarə
Tiraj:100