

**XRONİKİ C VİRUSLU HEPATİT XƏSTƏLƏRİNİN  
MÜALİCƏSİNDƏ REKOMBİNANT ALFA-İNTERFERON  
DƏRMAN PREPARATLARI**

**Metodik tövsiyələr**

**Bakı - 2015**

Resenzzent: Əməkdar elm xadimi, prof. F.E. Sadıxova

Hazırkı metodik tövsiyələr professor M.Q.Məmmədov, professor H.Ə.Qədirova, tibb üzrə fəlsəfə doktoru A.E.Dadaşova və həkim N.M.Nağıyeva tərəfindən tərtib olunmuşdur.

Metodik tövsiyələr Bakı şəhərinin bir sıra tibb müəssisələrində aparılan klinik müşahidələrin və klinik-biokimyəvi, seroloji və molekulyar-genetik tədqiqatların nəticələrinin analizi və ümumiləşdirilməsi əsasında tərtib olunmuşdur. Metodik tövsiyələr həkim qastroenteroloqlar və terapevtlər üçün nəzərdə tutulmuşdur.

## GİRİŞ

Məlum olduğu kimi, xroniki C hepatitli (XCH-li) xəstələrin etiotrop müalicəsi, ilkin olaraq xəstələrə insan alfa-interferonunun (İFN) mütəmadi və uzun müddətli parenteral yeridilməsi yolu ilə aparılırdı. Bu interferon iki növ dərman preparatı - insan leykositlərindən alınmış təbii İFN və gen mühəndisliyi vasitəsilə alınmış “rekombinant” İFN (r-İFN) şəkilində istifadə edilirdi [1, 2].

r-İFN preparatları bioloji baxımından daha təhlükəsiz (digər viruslarla kontaminasiyasına görə), eyni zamanda onların istehsalı iqtisadi baxımdan daha əlverişli olduğundan, artıq XX əsrin 90-cı illərinin başlanğıcında xroniki C viruslu hepatitin (XCH) etiotrop müalicəsində ən populyar vasitələr r-İFN preparatları, ilk növbədə ABŞ-nin istehsalı olan “intron A” və İsveçrə istehsalı olan “roferon-A” olmuşdur [3, 4].

XCH zamanı istifadəsinə başlanıldığı bir neçə il ərzində interferonlar monoterapiya rejimində istifadə edilirdi, 1997-ci ildən sonra isə İFN ilə yanaşı virus əleyhinə geniş təsir spektri olan ribavirin preparatının peroral qəbulu istifadə olunmağa başlandı. Preparatların belə müştərək qəbulu kombinə olunmuş virus əleyhinə terapiya (VƏT) adını almışdır.

1999-cu ildə r-İFN molekulunun polietilenqlikol ilə konyuqasiya yolu ilə alınmış və “pegilə olunmuş” İFN (PEG-İFN) adlandırılmış yeni növ İFN preparatları yaradıldı. Bu cür preparatlar ABŞ-da intron A-nın pegiləşdirilməsi yolu ilə alınan “pegintron” və İsveçrədə roferon-A-nın əsasında alınan “peqasis” oldu. Məlum oldu ki, PEG-İFN preparatlarının tətbiqi XCH xəstələrinin müalicə effektivliyinin yüksəlməsinə imkan verir [5].

r-İFN və PEG-İFN preparatlarını müqayisə edərkən onu qeyd etmək lazımdır ki, hər ikisinin təsir başlanğıcını eyni maddə - alfa-İFN təşkil etdiyinə görə, hər ikisi demək olar ki, eyni farmakoloji və klinik-toksikoloji xüsusiyyətlərə malikdir.

Eyni zamanda PEG-İFN preparatlarının r-İFN preparatlarından əsas fərqi ondan ibarətdir ki, onlar yeridilmə yerindən davamlı absorbsiya qabiliyyətinə malik olmaqla, həm uzun müddətli yarımparçalanma dövrünə, həm də daha kiçik klirensə malikdirlər. Ona görə də orqanizmə yeridildikdən sonra qanda və toxumalarda daha uzun müddət qalırlar. Belə ki, əgər r-İFN preparatlarının

terapevtik konsentrasiyada qanda sirkulyasiya müddəti 20 saati ötmürsə, PEG-İFN preparatları 168 saat, yəni 7 sutka ərzində kifayət qədər yüksək konsentrasiyada qalırlar. Bu, PEG-İFN preparatlarını həftədə 1 dəfə yeritməyə imkan verərək, onlara daha rahat istifadə imkanı kimi üstünlük verir [5].

Baxmayaraq ki, bütün inkişafetmiş ölkələrdə bu gün də XCH-li xəstələrin VƏT-i üçün vasitələr siyahısında r-İFN preparatları qalmaqdadır, PEG-İFN preparatları yuxarıda sadalanan üstünlüklər hesabına tez bir zamanda VƏT proqramlarında r-İFN preparatlarını əvəz etmişdir. Nəticədə, artıq 2003-cü ildən etibarən “PEG-İFN + ribavirin (RV)” proqramı XCH xəstələrinin müalicəsində “qızıl standart” olaraq qəbul edilmişdir [6, 7].

Bununla belə, qeyd etmək lazımdır ki, PEG-İFN preparatlarının tətbiqi ilə müalicənin dəyəri ən azı 2 dəfə yüksəlmiş və xəstələr üçün onu əldə etmək imkanı azalmışdır.

2011-ci ildən başlayaraq müalicə məqsədilə tabletləşdirilmiş virusəleyhinə: 2011-ci ildən “virus proteazasının inhibitorları”, 2013-cü ildən isə “virus polimerazasının inhibitorları” qrupundan preparatlar tətbiq edilməyə başlandı. Bu preparatların istifadəsi nəinki müalicənin effektivliyini və imkanlarını genişləndirdi, həmçinin müalicə üçün əks-göstərişlərin siyahısını azaltmış oldu [8, 9, 10]. Lakin, bu zaman VƏT-in qiyməti dəfələrlə yüksəldi və əhalinin az təmin olunmuş hissəsi üçün praktik olaraq əlçatmaz oldu.

Bununla belə, ÜST-nin XHC xəstələrinin müalicə ilə təmin olunması siyasətindəki məsələləri üzrə rəsmi mövqeyinə əsasən hər bir ölkənin VƏT-in maliyyələşdirilmə strategiyası ölkənin iqtisadi ehtiyatlarının əsasında qurulmalıdır və ölkə əhalisinin əsas hissəsi üçün mümkün olan müalicə proqramlarının tətbiq edilməsinə doğru istiqamətləndirilməlidir. Aydındır ki, məhdud büdcəli ölkələrdə bu siyasət, ilk növbədə əhalinin əksər hissəsi üçün müalicənin əlçatan olmasına (ən effektiv olmasa da) doğru istiqamətləndirilməlidir. [11].

ÜST-nin bu mövqeyi r-İFN preparatlarına marağın artmasına səbəb oldu, çünki PEG-İFN preparatları ilə müalicəyə göstəriş olan XCH-li xəstələrin müalicəsi üçün onlar daha əlçatan və kifayət qədər effektivdir [12, 13].

İqtisadi amilləri nəzərə alaraq, XCH-li xəstələrin ən azı bəzi kateqoriyasının müalicəsi üçün r-İFN preparatlarının bu gün də müəyyən yer tutması fikri aşağıdakı səbəblərlə əsaslandırılır.

Əvvəla, həm r-İFN, həm də PEG-İFN preparatlarının farmakoloji təsirinin əsasını eyni bir preparat – alfa-İFN təşkil edir. Məhz ona görə, bu preparatların göstəriş və əks-göstəriş siyahısı demək olar ki, eynidir [5].

İkincisi, XCH-li xəstələrə r-İFN preparatlarının standart, birdəfəlik dozası yeridildikdə “ilkin” və “gecikmiş” əlavə toksiki effektlərin tezliyi, PEG-İFN preparatlarının standart dozasının yeridilməsi zamanı qeyd olunan analoji effektlərin qeydiyyatından statistik davamlı fərqlənmir. Bu onu göstərir ki, klinik-toksikoloji xüsusiyyətlərinə görə r-İFN preparatları PEG-İFN preparatlarından az fərqlənir [14].

Üçüncüsü, r-İFN preparatları ilə aparılmış VƏT effektivliyinə görə PEG-İFN preparatları ilə aparılmış VƏT-dən yalnız bir qədər geri qalır. Belə ki, bizim müşahidələrimizdə r-İFN preparatları ilə aparılmış standart VƏT-dən sonra davamlı virusoloji cavabın (DVC) qeydiyyatının tezliyi, PEG-İFN preparatları ilə aparılmış VƏT-dən sonra qeyd olunan uyğun göstəricidən orta hesabla 10% aşağı olmuşdur [15].

Dördüncüsü, XCH-li xəstələrin r-İFN preparatları ilə VƏT-nin effektivliyinin yüksəldilməsinin ən azı iki yolu mövcuddur: 1) bu preparatların birdəfəlik dozasının yüksəldilməsi və 2) daha tez-tez yeridilməsi.

Bu preparatların uzun illər onkologiyada istifadə təcrübəsi göstərir ki, r-İFN dozalarının yüksəldilməsi mümkündür. Belə ki, onkologiyada onlar XBH-nin müalicəsində istifadə edilən dozaları dəfələrlə aşan dozalarda aylarla istifadə edilir. Bu zaman əlavə toksiki effektlərin tezliyi və təzahürü çox nadir hallarda dozadan asılı olur.

Bundan əlavə, r-İFN preparatlarının gündəlik yeridilməsi zamanı qanda İFN-nin səviyyəsinin azalmasına baxmayaraq, virusəleyhinə aktivlik, onun realizasiya prosesinin inertliyi hesabına, hətta preparatın inyeksiyaları arasındakı intervalın sonunda belə sifıra enmir.

Bu imkanların hər ikisi bizim öz klinik müşahidələrimizdə xüsusilə öyrənilmişdir. Bu müşahidələrin nəticələri göstərmişdir ki,

XCH-li xəstələrdə r-İFN preparatları ilə aparılan VƏT-dən sonra davamlı virusoloji cavabın tezliyini PEG-İFN preparatların istifadəsi ilə alınan davamlı virusoloji cavabın səviyyəsinə çatdırmaq üçün aşağıdakı yollar mövcuddur: 1) gūnaşırı rejimdə yeridilən r-İFN preparatların birdəfəlik dozasının 3-4 dəfəyədək artırılması; 2) r-İFN preparatlarının standart dozalarda gündəlik yeridilməsi; 3) VƏT-nin iki mərhələli proqramından istifadə edilməsi: “induksiya dövründə” (ilk 1 ay ərzində) r-İFN preparatları gūnaşırı rejimdə çox yüksək dozalarda, sonrakı “konsolidasiya dövründə” isə gūnaşırı rejimdə standart birdəfəlik dozalarda yeridilir [12, 16].

Beşincisi, gūnaşırı rejimdə yüksək birdəfəlik dozada r-İFN preparatları yeridilən xəstələrdə, həmçinin, bu preparatlar gündəlik yeridilən xəstələrdə “ilkin” və “gecikmiş” əlavə toksiki effektlərin təzahürü və qeyd olunma tezliyi, r-İFN-un adi doza və rejimlərinin tətbiqi ilə müalicə aparılanlardan praktik olaraq fərqlənmirdi. Yalnız, VƏT-in ikimərhələli proqramlarının istifadəsi zamanı müalicənin birinci mərhələsindən sonra əlavə effektlərin qeyd edilmə tezliyi orta hesabla 15% yüksəlmişdir [16].

Beləliklə, yuxarıda qeyd olunanları nəzərə alaraq, belə bir qənaətə gəlmək olar ki, XCH-li xəstələrin müalicəsində əvvəlki kimi r-İFN preparatları istifadə oluna bilər, çünki onların rasionallıq tətbiqi zamanı PEG-İFN preparatlarına nisbətən bir qədər zəif terapevtik effekti almaq mümkündür. Bu da öz növbəsində, XCH-in müalicəsi zamanı r-İFN preparatlarına PEG-İFN preparatlarının alternativi kimi baxılmasına imkan verir.

Eyni zamanda, r-İFN preparatlarına PEG-İFN preparatlarının alternativi kimi baxıldıqda, nəzərə almaq lazımdır ki, bu preparatlar yalnız PEG-İFN preparatlarının istifadəsinə göstərişi olan xəstələrə təyin edilməlidir. Belə ki, r-İFN preparatları hepatit C virusunun “2” və ya “3” genotipi olan, həmçinin, interleykin-28B gen polimorfizminin “CC” variantı olan “1” genotipli XCH-li xəstələrə təyin edilməlidir [9]. PEG-İFN preparatlarının təyininə əks-göstəriş olan xəstələrə r-İFN preparatları təyin edilməməlidir [5].

XCH-li xəstələrin müalicəsi zamanı r-İFN preparatlarının istifadəsinin cəlbədiciliyi ondan ibarətdir ki, ən effektiv preparat olmasa da (PEG-İFN preparatlarından effektivliyinə görə geri qalır), iqtisadi cəhətdən daha əlverişlidir. Belə ki, XCH-li xəstələrin intron A və ya roferon-A-nın istifadəsi ilə VƏT kursunun dəyəri PEG-İFN

preparatları ilə aparılan analogi VƏT-in dəyərindən ən azı 2 dəfə aşağıdır. Əgər VƏT müasir generik r-İFN preparatlarının tətbiqi ilə aparılırsa, o zaman onun dəyəri PEG-İFN preparatları ilə aparılmış VƏT-dən 3-5 dəfə aşağı olacaq.

Ona görə, güman etmək olar ki, PEG-İFN preparatlarının geniş istifadəsi və virus fermentlərinin inhibitorlarının istifadə sferasının genişləndirilməsi şəraitində belə r-İFN preparatları ən azından XCH-li xəstələrin müəyyən kateqoriyasının müalicəsi üçün istifadə edilə bilər [13, 16].

Hazırkı metodik tövsiyələr HCV-infeksiyasının müxtəlif formalı xəstələrinin müalicəsi ilə məşğul olan həkimlər üçün hazırlanmış və XCH-li xəstələrinin müalicəsi üzrə bir sıra müvafiq milli və beynəlxalq [7, 17, 18], o cümlədən 2014-cü ildə nəşr olunmuş ÜST tövsiyələrinin əsasında tərtib edilmişdir [11].

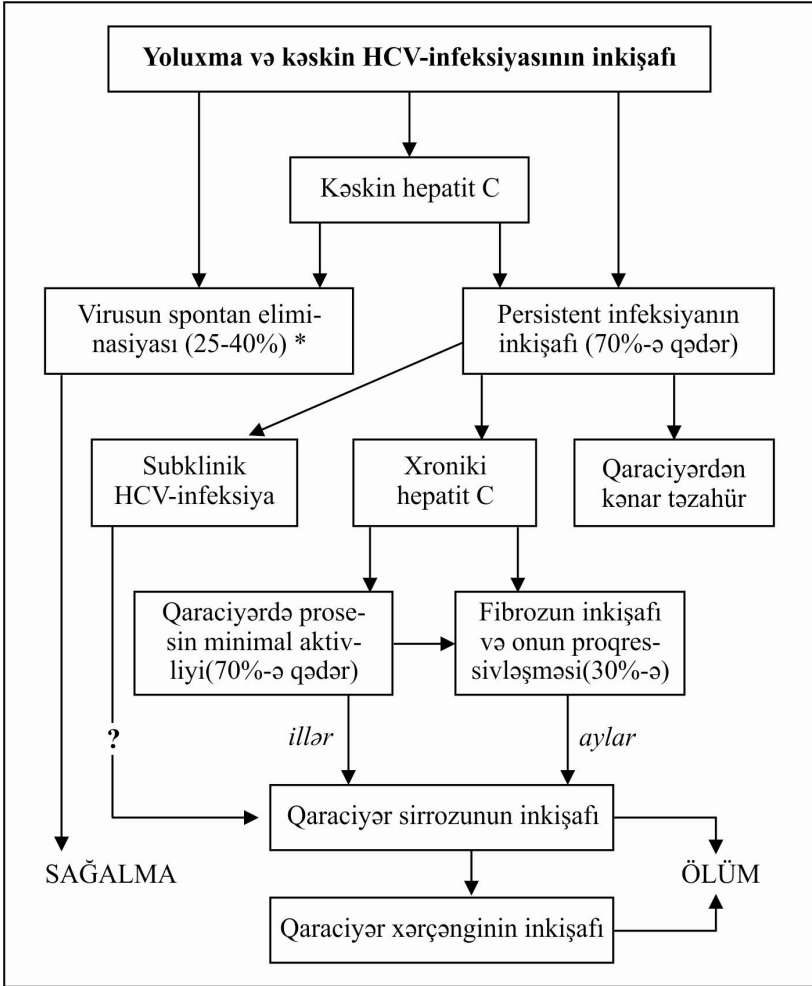
## XCH-in İNKİŞAFI VƏ VƏT-in APARILMASINA ZƏMİNLƏR

XCH-li xəstələrdə VƏT-in rəasional istifadəsi məsələsinin həllinin, HCV-infeksiyasının inkişafının bir sıra xüsusiyyətlərindən asılı olmasını nəzərə alaraq, bu məsələyə HCV-infeksiyasının təbii gedişatı haqqında anlayış ilə birgə baxmaq məqsədəuyğundur. Aşağıdakı şəkildə (şəkil 1) HCV-infeksiyasının təbii gedişatının əsas həlqələri sxematik göstərilmişdir.

Bu sxemə aydınlıq verərək ilk növbədə qeyd edilməlidir ki, kəskin HCV-infeksiyasının inkişafının iki əsas variantı ola bilər: manifest və subklinik.

Birinci variantda infeksiya qaraciyər disfunksiyasının klinik-laborator əlamətlərinin təzahürü ilə, yəni parenximatoz hepatitin inkişafı ilə müşayiət olunur.

İkinci variantda infeksiyanın inkişafı qaraciyər disfunksiyasının hər hansı bir klinik-laborator əlamətlərinin təzahürü ilə müşayiət olunmur, yəni HCV-infeksiyası subklinik qalır.



Şəkil 1. HCV-infeksiyasının təbii inkişafının tipik variantları və onun nəticələri (M.Q.Məmmədov, 2010)

\* bu göstərici dəyişkəndir və bir sıra amillərdən asılıdır



Nəzərə alınmalıdır ki, inkişaf variantından asılı olmayaraq, 2-4 ay ərzində yoluxmuş şəxslərin orta hesabla 30%-də HCV orqanizmdən spontan eliminasiya edir və sağalma baş verir. Qeyd edək ki, HCV-nin spontan eliminasiyasının tezliyi bir sıra amillərdən, o cümlədən, xəstənin orqanizminin genetik xüsusiyyətlərindən asılıdır. Bu göstərici interleykin 28B geninin polimorfizm xüsusiyyətlərindən asılıdır, məsələn, bu genin CC-variantlı şəxslərində daha yüksək, bu genin TT variantlı şəxslərində isə daha aşağı olacaqdır.

Eyni zamanda yoluxmuş şəxslərin əksəriyyətində HCV-nin spontan eliminasiyası baş vermir və onun orqanizmdə qalması 6 aydan çox çəkir. Belə halda kəskin infeksiyanın persistent-xroniki infeksiyaya keçməsinə danışıılır.

Hazırda hesab edilir ki, xroniki HCV-infeksiyasının 4 variantda inkişaf etməsi mümkündür. Birinci variantda infeksiya qeyri-müəyyən zaman gizli gedir və qaraciyərin zədələnməsinin hər hansı bir morfoloji və hətta biokimyəvi əlamətləri ilə müşayət olunmur. Bu variant “xroniki subklinik HCV-infeksiya” kimi qeyd edilir.

İkinci variant zamanı infeksiyanın inkişafı fonunda qaraciyərin zədələnməsinin minimal morfoloji (iltihabi-distrofik) əlamətləri müəyyən edilir. Bu dəyişikliklərdə uzun müddət progressivləşmə əlamətləri aşkar edilmir. Infeksiyanın belə variantı “minimal aktiv prosesli XCH” adlandırılır.

Gedişatın üçüncü variantı onunla fərqlənir ki, infeksiya fonunda qaraciyər toxumasının progressivləşən fibrozunun inkişaf əlamətlərinin aydın iltihabi-distrofik prosesləri aşkar edilir ki, onlar da sonda qaraciyər sirrozunun (QS) formalaşmasına gətirib çıxarır.

İnfeksiyanın dördüncü variantı qaraciyərin zədələnməsi ilə əlaqəsi olmayan əlamətlərin inkişafı ilə xarakterizə edilir. Həmin əlamətlər həm izolə olunmuş, həm də qaraciyərin zədələnməsi ilə müştərək gediş ala bilər. Gedişatın bu forması “qaraciyərdənkənar təzahürlərlə HCV-infeksiyası” adlanır.

Eyni zamanda müasir tədqiqatçıların əksəriyyəti hesab edir ki, XHC-infeksiyası durmadan progressivləşən xəstəlikdir və adekvat müalicə aparılmadıqda QS-nun inkişafına aparır. Bu formal vəziyyətdən belə bir nəticəyə gəlmək olur ki, bütün HCV-infeksiyası olan şəxslər VƏT-in aparılmasına ehtiyacı olan xəstələrdir.

Bu yanaşmada aydındır ki, VƏT-in təyin edilməsi üçün xəstədə reproduktiv HCV-infeksiyasının, yəni xəstənin qanında virus RNT-sinin aşkar edilməsi kifayətdir.

Lakin, real şəraitdə, bu cür terapiyanın və onun başlama vaxtının təyin olunması məsələsini həll edərkən həm xəstəliyin, həm xəstənin orqanizminin xüsusiyyətləri, həm də psixoloji, iqtisadi və digər vəziyyətlər də nəzərə alınmalıdır.

İlk növbədə nəzərdən qaçırılmamalıdır ki, XCH-li xəstələrin VƏT-i üçün istifadə edilən dərman preparatları arasında orqanizmə əlavə təsir göstərə bilən ksenobiotiklər də ola bilər. Məhz buna görə, virus əleyhinə terapiyaya, XCH-li xəstəyə neqativ təsir riski ilə müşayət olunan və orqanizmdə HCV-nin məhv edilməsinə yönəldilmiş məcburi ekzogen təsir kimi baxılmalıdır.

Bu cür təsirin təzahürünün təzahürü və onun tezliyi, həm preparatların yeridilən dozasından, rejimin intensivliyindən və onların istifadə müddətindən, həm də orqanizmin əsas funksional sistemlərinin vəziyyətindən, interkurrent patologiyanın varlığından və xarakterindən, həmçinin, hər bir yeridilən preparatın xəstə tərəfindən individual keçirilməsindən asılıdır.

Bunları nəzərə alaraq, belə bir qərara gəlmək olar ki, VƏT-in təyininin əsasını hər bir xəstə üçün müalicədən gözlənilən fayda ilə, bu müalicənin orqanizmə neqativ təsir riskinin müqayisəsi təşkil etməlidir. Yalnız gözlənilən terapevtik effektin alınması şansı, xəstənin orqanizminə zərər yetirilməsi riskini üstələyirsə, o zaman VƏT-in təyini haqda qərar əsaslandırılmış hesab edilə bilər.

## İSTİFADƏ EDİLƏN DƏRMAN PREPARATLARININ QISA XARAKTERİSTİKASI

1. **Rekombinant interferon preparatları.** r-İFN dərman preparatların aktiv təsir əsasını 165 amin turşusundan ibarət olan monospesifik zülallar təşkil edir. Həmin zülallar in vitro becərdilmiş bakteriyalarda insanın İFN genlərinin klonlaşdırılması yolu ilə alınmışdır.

Yuxarıda qeyd edildiyi kimi, ilkin original r-İFN preparatları “intron A” (alfa-2b-İFN) və “roferon-A” (alfa-2a-İFN) olmuşdur ki, onların sənaye istehsalına, müvafiq olaraq, 1984 və 1985-ci illərdə başlanmışdır. Təbii İFN preparatları kimi eyni terapevtik

effektivkiyə malik r-İFN preparatları istehsalın yüksək rentabelliği, yad viruslarla kontaminasiya və çirklənmə riskinin olmaması kimi bir sıra üstünlükləri ilə fərqlənilir.

Hazırda 2 növ r-İFN preparatları ayrılır: orijinal və generik.

Böyük farmasevtik kompaniyaların istehsal etdiyi orijinal r-İFN preparatları keyfiyyət standartlarının ən yüksək tələblərinə cavab verərək çox baha olması ilə xarakterizə edilir. Belə preparatlara yalnız iki preparat – intron A və roferon-A aiddir.

Orijinal r-İFN preparatları istehsal edən əczaçılıq kompaniyalarının lisenziyası ilə buraxılan “generik” preparatlar öz ticari adları ilə istehsal edilir. Bu preparatlar da GMP keyfiyyət standartları üzrə istehsal olunur və yüksək keyfiyyətə malikdirlər, lakin qiymət baxımından orijinal preparatlarla müqayisədə daha münasibdirlər. Onlara dünyanın müxtəlif ölkələrində istehsal olunan çoxsaylı dərman preparatları aiddir.

Bu preparatlara reafeiron, realdiron, eqiferon, xaveron, ukraferon, altevir və s. aiddir. Bu preparatlar intron A-nın (alfa-2b-İFN) tam struktur analoqu olaraq, GMP standartları üzrə hazırlanmışdır, lakin onların satış qiyməti intron-A-nın qiymətindən 3-4 dəfə aşağıdır.

r-İFN-nun bütün dərman preparatları antivirus təsir mexanizmlərinin oxşarlığı və əsas farmakokinetik göstəricilərinin praktik cəhətdən identik olması ilə xarakterizə olunur. Onların ən əsasları cədvəl 1-də göstərilmişdir.

Cədvəl 1. r-İFN preparatlarının əsas farmakokinetik xüsusiyyətləri

Göstərici	a2-İFN
Molekulyar kütlə	19 kDa
Plazmada maksimal konsentrasiya	1,5 nq/ml
Yarımxaricolma dövrü	12 s
Qanda terapevtik konsentrasiyada sirkulyasiya vaxtı	10-20 s

**2. Ribavirin preparatı.** XCH zamanı r-İFN preparatları yalnız ribavirinlə kombinasiyada istifadə edildiyindən, aşağıda bir sıra

ölkələrdə müxtəlif kommersiya adı altında istehsal olunan virusəleyhinə bu preparatın qısa xarakteristikasını göstəririk.

Ribavirin (RV) geniş spektrli antivirus aktivliyinə malik quanozinin (quanin nukleozidi) struktur analogudur. Hələ 20 il öncə sübut olunmuşdur ki, r-İFN preparatlarının inyeksiyalarını ribavirinin peroral qəbulu ilə kombinə edərək additiv təzahürlü effekt almaq olar və onun hesabına xəstəliyin residivlərinin tezliyini azaltmaq olar. Nəticədə, XCH-li xəstələrin müalicə effektivliyi nəzərə çarpacaq dərəcədə yüksəlir.

Eyni zamanda RV-nin yalnız peroral qəbulu HCV-nin reproduksiyasının azalmasına gətirir və RV kurs qəbulundan sonra 2-3 ay müddətində virus yükünün azalması davam edə bilər. Lakin, RV-nin hətta uzunmüddətli qəbulu HCV-nin eliminasiyasına gətirib çıxartmır.

Peroral qəbul zamanı RV tez sorulur və biotransformasiyası 50%-ə yaxın təşkil edir. O plazmada (1-1,5 saat ərzində RV-nin konsentrasiyası maksimuma çatır), tənəffüs yollarının selikli qişasının sekretində və eritrositlərdə (sonuncuda RV yeridilmədən bir neçə həftə sonra da aşkar edilir) paylanır.

Orqanizmdən zəif sürətlə xaric olunur. 200 mq dozada birdəfəlik qəbuldan sonra yarımxaricolma müddəti plazmadan 1-2 saat, eritrositlərdən 40 gün, kursun başlanmasından sonra isə 300 saat təşkil edir.

## XCH-li XƏSTƏLƏRƏ r-İFN PREPARATLARININ TƏYİNİNƏ GÖSTƏRİŞLƏR

VƏT-ın təcili aparılmasına (o cümlədən r-İFN preparatları ilə) bilavasitə göstəriş - xəstənin qanında hepatit C virusunun RNT-nin mövcud olmasıdır; lakin bu zaman xəstənin qanında qaraciyər fermentlərindən: alaninaminotransferazanın (AlAT) və xüsusən də qamma-qlütamiltranspeptidazanın (QQT) aktivliyinin yüksəlməsi (və ya periodik yüksəlməsi) şərtidir. Bu zaman xəstədə xroniki hepatitin klinik sindromunun varlığı mütləq deyil, çünki XCH bir çox hallarda subklinik keçir, klinik manifest formaları isə dalğavari gedişat ilə fərqlənir.

Xəstəliyin “yumşaq” xoşxassəli gedişatı və qaraciyər fermentlərinin aktivliyinin cüzi yüksəlməsi ilə müşayiət olunan

XCH-li xəstələrdə VƏT-in aparılmasına göstəriş ayrıca qeyd edilməlidir. Belə xəstələrdə VƏT başlanması məsələsi həll olunduqda xəstədə qaraciyərin progressivləşən fibrozunun bilavasitə (morfoloji) və ya dolayı (elastoqrafiya) əlamətlərin varlığı diqqətə alınmalıdır. Belə əlamətləri olan xəstələrə dərhal VƏT başlanmalıdır ki, aparılacaq bu müalicə QS prosesinin formalaşmasının qarşısını ala və ya ən azından ləngidə bilər.

Nəhayət, yoluxmuş insanların 20%-ni təşkil edən, bütün qaraciyər fermentlərinin aktivliyi daim normal olan xəstələrdə VƏT-in aparılmasına göstəriş məsələsinin də xüsusi müzakirəyə ehtiyacı var. Belə şəxslərə formal olaraq “sağlam” virusdaşıyıcıları kimi baxılır (əsl HCV daşıyıcılığının mövcudluğu qəbul edilmir!).

Hesab edilir ki, bu xəstələrdə qaraciyərin zədələnməsinin minimal əlamətləri və periferik qanın biokimyəvi göstəricilərinin kompensə olunmuş dəyişiklikləri ilə müşayət olunan torpid gedişatlı hepatit var. Ədəbiyyatlarda qeyd edildiyi kimi, xüsusən aşağı səviyyəli viremiya zamanı belə xəstələrin bir qisminə uzun illərdən sonra belə qaraciyər toxumasının fibrozlaşması əlamətləri aşkar olunmur.

Bununla belə, bu xəstələrdə prosesin progressivləşməsini və QS-in inkişafını istisna etmək olmaz. Lakin, qaraciyər fibrozunun inkişaf edəcəyi xəstələri qabaqcadan müəyyən etmək praktik olaraq mümkün olmadığından, HCV-infeksiyasının belə formalarında mütəmadi aparılan laborator-instrumental monitorinq böyük əhəmiyyət kəsb edir, çünki vaxtında xəstələrdə qaraciyər fibrozunun progressivləşməsi əlamətlərini müəyyən etməyə imkan verir.

XCH-li xəstələrin müalicəsi sahəsində müasir mütəxəssislərin əksəriyyətinin mövqeyinə əsasən bu cür monitorinq üç göstəricini nəzarətdə saxlamalıdır:

1) qanda qaraciyər fermentlərinin aktivlik göstəricilərinin stabilliyi; çünki, tədrici yüksəliş faktının aşkarlanması belə (hətta normal diapazon sərhədində oynamalar) fibrozlaşma prosesinin progressivləşməsi riskini yüksəldir;

2) qan zərdabında virus yükünün stabilliyi; çünki virus yükü ilə qaraciyərin iltihabi zədələnməsinin arasında düz mütənəsnəlik olmamasına baxmayaraq, 1 mln ME/ml-dən çox konsentrasiyada HCV-RNT-nin varlığı fibrozun progressivləşmə riskini yüksəldir;

3) qaraciyər fibrozunun dərəcəsi; elastoqrafiya ilə və ya qaraciyərin püksion bioptatının morfoloji tədqiqatının nəticələrinə əsasən təyin olunur və 0-dan 4-ə qədər mərhələlərlə ifadə olunur.

Müasir baxışlara görə, müşahidə müddətində qaraciyər fermentlərinin aktivliyinin yüksəlməsi qeyd olunmayan və/və ya virus yükünün hətta 10 dəfə (yəni 1 onluq loqarifm) yüksəlməsi qeyd olunan, qaraciyər fibrozunun dərəcəsi isə F0 və ya F1 mərhələsini ötməyən xəstələrdə VƏT-nin təcili aparılmasına ehtiyac olmadığı hesab olunur. Belə xəstələr həkimin dinamik müşahidəsi altında olmalı, vaxtaşırı olaraq yuxarıda göstərilən monitorinqə məruz qalmalı və yalnız yuxarıda göstərilən əlamətlərin yaranması halında müalicə olunmalıdırlar.

Yuxarıda sadalanan göstərişlərin olmamasına baxmayaraq VƏT-in aparılmasının təkid edən xəstələr bu qaydadan istisna edilə bilər.

Eyni zamanda əgər xəstədə F2 və daha yüksək mərhələyə aid olan qaraciyər fibrozu müəyyən edilmişdirsə, o zaman ona qaraciyər fermentlərin aktivliyindən və virus yükü səviyyəsindən asılı olmayaraq təxirəsalınmaz VƏT təyin olunmalıdır.

## VİRUSƏLEYHİNƏ PREPARATLARIN ƏLAVƏ TƏSİRLƏRİNİN TƏZAHÜRLƏRİ

r-İFN preparatların təyini zamanı aşağıdakıları nəzərə almaq lazımdır.

Birincisi, uzunmüddətli yeridilmə zamanı bu preparatlar hemopoezin qırmızı və meqakariositar artımlarının azalmasına gətirən mielosupressiv təsir göstərərək anemiya və trombositopeniyanın inkişafına gətirib çıxara bilər.

İkincisi, preparatların uzunmüddətli yeridilməsi qanyaranmanın ağ artımlarının da depressiyasını yarada bilər və leykositopeniyaya, o cümlədən neytropeniya gətirib çıxara bilər.

Üçüncüsü, bu preparatlar anadangəlmə (antigen-asılı olmayan) immunitet amillərini stimula etməklə, qazanılmış (antigen-asılı) immunitet amillərinə, xüsusən də bakterial infeksiyalara qarşı rezistentliyi təmin edən amillərə cüzi depressiv təsir göstərə bilər.

Dördüncüsü, bu preparatlar əsas toxuma uyğunluğu kompleksinin antigenlərinin ekspressiyasını stimula edərək, autoimmun reaksiyaları aktivləşdirə və orqanizmdə gedən

immunpatoloji prosesləri gücləndirə bilər ki, bu da autoimmun xəstəliklərin başlamasına və ya klinik manifestasiyasına səbəb ola bilər.

Beşincisi, uzunmüddətli yeridilmə zamanı bu preparatlar neyrotrop təsir göstərərək, nəinki emosional-psixiki sferada və ali sinir fəaliyyətində, həmçinin, somatik və vegetativ sinir sisteminin fəaliyyətdə də pozuntular yarada bilər.

Nəhayət, nəzərə alınmalıdır ki, r-İFN preparatlarının təsiri altında VƏT proqramının ikinci komponenti – ribavirinin toksiki təsirinin güclənməsi baş verə bilər (aşağıya bax).

Nəzərə almaq lazımdır ki, r-İFN preparatlarının əlavə təsirlərinin baş vermə tezliyi və təzahürü bir tərəfdən preparatların dozasından, onların yeridilmə müddətindən və rejimin intensivliyindən, digər tərəfdən orqanizmin əsas funksional sistemlərinin vəziyyətindən, interkurrent patologiyaların varlığı və xarakterindən, eləcə də müalicənin fərdi olaraq xəstələr tərəfindən keçirilməsindən asılıdır. Buna görə, r-İFN preparatlarının dozalarının eskalasiyası və rejimin tezləşdirilməsi əlavə təzahürlərin qeyd olunma tezliyini və ifadəliyini artırır. Mövcud olan VƏT proqramları bu preparatların effektivliyi və yaratdığı əlavə təsirlərin tezliyi arasında olan bir kompromisdir.

RV-nin uzunmüddətli təyini zamanı aşağıdakılar nəzərə alınmalıdır:

Birincisi, RV qəbulu zamanı hemolitik anemiya, leykopeniya və hətta trombositopeniya inkişaf edə bilər.

İkincisi, RV qəbulu zamanı sinir sistemi ilə əlaqəli əlavə təsirlər - baş ağrısı, baş gicəllənməsi, ümumi zəiflik, halsızlıq, yuxusuzluq, asteniya, depressiya, emosional labillik və s.yarana bilər.

Üçüncüsü, RV təyini qan-damar sisteminin (arterial təzyiqin və nəbzın dəyişiklikləri, hətta ürəyin dayanması) və tənəffüs sisteminin (dispnoye, öskürək, tənəffüs, bronxit, orta otit, sinusit, rinit) fəaliyyətlərinin pozulmasına səbəb ola bilər.

Bundan başqa, RV qəbulu zamanı həzm orqanlarının (ağızda quruluq, iştahanın azalması, mədə bulanması, qusma, diareya, qəbizlik, pankreatit, stomatit, glossit, damaqdan qanaxma), hissiyyat orqanlarının (görmə pozuntuları, eşitmənin pozulması və ya itməsi, qulaqlarda küy), həmçinin sidik-cinsiyyət sisteminin (libidonun artması və azalması, dismenoreya, amenoreya, menorragiya,

prostatit) disfunksiyasının əlamətləri qeyd edilir. Bundan başqa, allergik reaksiyalar da inkişaf edə bilər.

## VİRUSƏLEYHİNƏ PREPARATLARIN TƏYİNİNƏ ƏKS-GÖSTƏRİŞLƏR

r-İFN və RV preparatları ilə VƏT-in aparılması məsələsini həll edərkən, konkret xəstədə nəinki bu preparatların istifadəsini məhdudlaşdıran vəziyyətlərin mövcudluğunu, hətta bəzən onların ümumiyyətlə tətbiqinin mümkün olmadığını nəzərdən qaçıрмаq olmaz.

Bununla bağlı r-İFN preparatlarının və RV təyininə mütləq və nisbi əks-göstərişlər ayırd edilir. Əgər mütləq əks-göstərişlər bu preparatların təyindən tamamilə imtina deməkdirsə, nisbi əks-göstərişlər olduqda, xəstənin periferik qanının və orqanizmin həyat fəaliyyətini təmin edən digər vacib sistemlərin funksional vəziyyətinə daimi, hərtərəfli klinik və laborator nəzarətin aparılması şərti ilə bu preparatlar xüsusi ehtiyatla istifadə edilə bilər. Bu əks-göstərişlər 2 və 3-cü cədvəllərdə göstərilmişdir.



Cədvəl 2. Rekombinant interferon preparatlarının təyininə əks-göstərişlərin siyahısı

**MÜTLƏQ ƏKS-GÖSTƏRİŞLƏR**

Xəstədə aşağıdakı hallar aşkarlandıqda:

1. Klinik manifest, o cümlədən dekompensə olunmuş QS;
2. Ağır anemiya (hemoqlobinin səviyyəsi <90 q/ml);
3. Nəzərəçarpan leykopeniya (miqdarı <2,5 min/mkl);
4. Nəzərəçarpan trombositopeniya (miqdarı <70 min/mkl);
5. İstənilən ağır gedişli autoimmün xəstəliklər;
6. Qan-damar sistemi orqanlarının və böyrəklərin ağır gedişli xəstəlikləri;
7. Müalicənin başlanğıc anında depressiya daxil olmaqla, xüsusilə, suisid cəhdləri ilə müşayət olunan MSS funksiyasının ağır pozuntuları və/və ya psixotik vəziyyətlər;
8. Akselerasiya və ya “blast” krizi mərhələsində olan xronik mieloleykoz;
9. Anamnezdə qıcolma vəziyyətinin olması (o cümlədən, epileptik pozuntular);
10. Anamnezdə orqan transplantasiyasının olması (qaraciyər istisna olmaqla).

**NİSBİ ƏKS-GÖSTƏRİŞLƏR**

Xəstədə aşağıdakı hallar aşkarlandıqda:

1. Portal hipertenziya və qaraciyər çatışmazlığı əlamətləri olmadığı hallarda kompensə olunmuş QS;
2. Terminal mərhələdə onkoloji xəstəliklər;
3. Həyat fəaliyyətinin vacib sistemlərinin funksiyalarının pozulma əlamətlərinin və periferik qanın kobud dəyişikliklərinin olmadığı hallarda hematoloji xəstəliklər;
4. Mütəmadi olaraq hemodializ prosedurunun aparılmasını tələb edən böyrək çatışmazlığı;
5. Ağciyərlərin xroniki obstruktiv xəstəlikləri;
6. İnterkurrent bakterial infeksiyalar;
7. Leykopeniyalar (miqdarı <3,0 min/mkl)
8. Trombositopeniyalar (miqdarı <120 min/mkl)
9. Anamnezdə autoimmün xəstəliklər haqqında məlumat;
10. Anamnezdə qaraciyər transplantasiyasının mövcudluğu;
11. Anamnezdə opioid narkotiklərin inyeksiyon yeridilməsi haqqında məlumat.

### Cədvəl 3. Ribavirinə təyininə əks-göstərişlərin siyahısı

#### **MÜTLƏQ ƏKS-GÖSTƏRİŞLƏR**

Xəstədə aşağıdakı hallar aşkarlandıqda:

1. Ağır anemiya (hemoqlobinin səviyyəsi <90 q/ml);
2. İstənilən hemoqlobinopatiya;
3. Ağır xroniki ürək çatışmazlığı;
4. Böyrək çatışmazlığı (kreatinin klirensi <50 ml/min)
5. Dekompensə QS və qaraciyər çatışmamazlığı;
6. Autoimmun xəstəliklər (o cümlədən, autoimmun hepatit);
7. Qalxanvari vəzin müalicə olunmayan xəstəlikləri;
8. Suisid cəhdləri ilə müşayət olunan ağır depressiya;
9. Hamiləlik və laktasiya dövrü.

#### **NİSBİ ƏKS-GÖSTƏRİŞLƏR**

Xəstədə aşağıdakı hallar aşkarlandıqda:

1. Uşaqlıq və yeniyetmə dövrü (18 yaşa qədər);
2. Ahıl dövrü;
3. Kontrol olunmayan arterial hipertenziya;
4. Ketoasidoz tutmaları ilə gediş alan dekompsə olunmuş şəkərli diabet;
5. Ağciyərlərin xroniki obstruktiv xəstəlikləri;
6. Ağciyər arteriyasının tromboemboliyası;
7. Qanın laxtalanmasının pozulması və tromboflebit;
8. Anamnezdə suisid cəhdləri ilə müşayət olunan depressiya.

### **VƏT TƏYİN OLUNMAZDAN ƏVVƏL XƏSTƏLƏRİN MÜAYİNƏSİ**

r-IFN və RV preparatları ilə aparılan VƏT-in təyin olunmasından öncə xəstələrin müayinəsinin məqsədi – həmin preparatların əlavə təsirlərini gücləndirən xəstəliklərin və struktur-metabolik homeostazda olan dəyişikliklərin aşkar edilməsidir ki, onlar müalicə zamanı ağır fəsadların inkişaf riskini artıraraq VƏT-

in aparılmasını məhdudlaşdırma və ya ümumiyyətlə qeyri-mümkün edə bilər.

Buna görə də r-İFN preparatları ilə müalicəyə ehtiyacı olan xəstələrin hərtərəfli müayinəsi vacib praktiki əhəmiyyətə malikdir, çünki o, nəinki xəstədə bu preparatların təyini üçün əks-göstərişləri aşkara çıxarır, həmçinin VƏT prosesində bu və ya digər göstəricilərinin xüsusi monitorinqinin aparılmasının məqsədəuyğunluğunu təyin edir.

Birincisi, VƏT-in təyin olunmasından əvvəl xəstə kardioloq, nevropatoloq və endokrinoloq, lazım gəldikdə isə digər mütəxəssislər tərəfindən də müayinə olunmalıdır. Xəstənin narkomaniyaya cəlb olunmasının hətta dolayısı əlamətləri olduğu halda onu narkoloq və psixiatr müayinə etməlidir. Müalicənin başlanmasından öncə bütün xəstələrə qaraciyərin ultrasəs müayinəsi, həmçinin EKQ və döş qəfəsinin rentgenoqrafiyası aparılmalıdır.

İkincisi, xəstənin qanı dəqiq laborator tədqiqatlardan keçməlidir və bütün ümumi klinik, koagulyasiya və biokimyəvi göstəricilər təyin edilməlidir.

Bu xəstələrin aparılması mütləq olan laborator tədqiqatları 4-cü cədvəldə göstərilmişdir.

#### Cədvəl 4. XCH-li xəstələrə virusəleyhinə terapiyanın başlamasından öncə aparılması mütləq olan laborator müayinələrin siyahısı

1. Qanda eritrositlərin və EÇS-nin miqdarının təyini
2. Qanda leykositlərin miqdarının təyini
3. Qanda trombositlərin miqdarının təyini
4. Qanda hemoqlobinin konsentrasiyasının təyini
5. Qanda dəmirin konsentrasiyasının təyini
6. Qanda ferritinin konsentrasiyasının təyini
7. Qanda qlükozanın konsentrasiyasının təyini
8. Qanda kreatininin konsentrasiyasının təyini
9. Koaqulyogrammanın əsas göstəricilərinin təyini
10. Qanda İİV-infeksiyasının seroloji markerlərinin təyini
11. Qanda B hepatitinin seroloji markerlərinin təyini
12. Qanda qalxanvari vəzi hormonlarının (sərbəst T3 və T4) təyini

Həmçinin qeyd edilməlidir ki, VƏT-in aparılması vacib olan xəstələrin terapiyadan əvvəl müayinəsi zamanı, müalicə prosesində bu və ya digər ağırlaşmaların yaranma riskinin qiymətləndirilməsinə imkan verən bir sıra digər tədqiqatların aparılması lazımdır. Bu tədqiqatlar 5-ci cədvəldə sadalanmışdır.

Cədvəl 5. XCH-li xəstələrə virusəleyhinə terapiya  
başlanılmasından əvvəl məsləhət görülən əlavə laborator  
müayinələrin siyahısı

1. Qanda hipofizin tireotrop hormonunun təyini;
2. Qanda immunoqrammanın göstəricilərinin, yəni CD3, CD4, CD8, CD19, CD16/56 fenotipli immunositlərin faizlə miqdarının təyini;
3. Aşkar olunması dolayısı ilə orqanizmin immunpatoloji “köklənməsini” göstərən, sirkulyasiya edən immun komplekslərin və müxtəlif autoanticisimlərin qanda səviyyəsinin təyini.

Yuxarıda sadalanan müayinələrin nəticələri diqqətlə analiz edilməli, lazım olduqda ixtisas mütəxəssisləri ilə də müzakirə olunmalıdır. Əgər VƏT-in aparılmasını məhdudlaşdıran və ya dayandıran vəziyyətlər aşkarlanmasa etiotrop terapiyanın başlanmasına qərar verilə bilər.

Əgər hər hansı bir nisbi əks-göstərişlər və ya potensial təhlükəli sərhəd vəziyyətin aşkar edildiyi xəstələrə VƏT-in təyin olunması qərarı qəbul edilərsə, o zaman bu xəstələrə müalicənin əvvəlindən başlayaraq, həyat fəaliyyətinin əsas funksional sistemlərinin vəziyyətini əks etdirən göstəricilərə mütəmadi və daha diqqətli klinik-laborator nəzarətin aparılması təmin edilməlidir.

Eyni zamanda, müalicənin aparılmasının zəruriliyi qəbul edildikdən sonra bu xəstəyə son üç müayinə mütləq aparılmalıdır.

1. Qaraciyər fibrozunun inkişaf dərəcəsini kəmiyyətcə təyin etməyə imkan verən qaraciyər elastoqrafiyası. Əgər o, F4-ə uyğun gəlirsə, o zaman xəstəyə bir sıra əlavə müayinələr, o cümlədən, fibroezofaqoskopiya (qida borusu venalarının vəziyyətini

qiymətləndirmək üçün), qaraciyər damarlarının doppleroqrafiyası (qapı venası sistemində qan dövranının vəziyyətinin qiymətləndirilməsi üçün) və qarın boşluğu orqanlarının kompyuter tomoqrafiyası (qarın boşluğunda kiçik miqdarda mayenin aşkarlanması üçün) aparılmalıdır. Əgər xəstədə qaraciyər sirrozunun inkişafının əlamətləri müəyyən edilərsə, o zaman VƏT çox ehtiyatla və diqqətli monitorinq fonunda aparılmalıdır.

2. Konkret xəstədə xəstəliyi yaradan HCV-in genotipinin təyini.

Əgər xəstədə HCV “2” və ya “3” genotiplərinə aiddirsə, onda müalicə məhdudiyətlər olmadan başlanmalıdır və 24 həftə müddətində davam etdirilməlidir.

Əgər xəstədə HCV “1” genotipə aiddirsə, o zaman xəstədə interleykin 28B (IL-28B) geninin polimorfizmi təyin olunmalıdır. Bu tədqiqat “2” və ya “3” genotipli HCV ilə törədilən XCH xəstələrində də aparıla bilər.

Bu müayinənin vacibliyi onunla bağlıdır ki, İFN preparatları daxil edilən VƏT-nin gözlənilən effekti bilavasitə bu genin variantından asılıdır. “CC” tipində effektivlik orta hesabla 80%-ə çatırsa, “CT” tipində 40% təşkil edir, “TT” tipində isə orta hesabla 20%-i keçmir.

Əgər xəstədə IL-28B geninin “CC” tipidirsə, o zaman ona r-İFN preparatlarının istifadəsi ilə VƏT 48 həftə müddətinə təyin edilir.

Əgər xəstədə IL-28B geninin “CT” və xüsusən, “TT” tipi aşkarlanarsa, o zaman xəstə r-İFN preparatları (hətta pegilə olunmuş İFN preparatları) ilə aparılan VƏT-nin böyük ehtimalla kifayət qədər effektiv olmayacağı haqqında məlumatlandırılmalıdır; bu pasientlərə birbaşa təsirli virusəleyhinə preparatlarla VƏT təyin edilməlidir.

3. Xəstədə virus yükünün, yəni onun qanında virus RNT-sinin konsentrasiyasının təyini. Müalicədən əvvəl xəstədə təyin olunmuş virus yükü sonralar viremiyanın “ilkin” səviyyəsi kimi istifadə olunur.

## XCH-NİN KURABELLİK PREDİKTORLARI

Konkret xəstəyə VƏT planlaşdırılan zaman onun başlanmasından əvvəl, müalicənin gözlənilən terapevtik effektinin alınmasının mümkün imkanları, eləcə də xəstə üçün VƏT-in mümkün neqativ nəticələrinin və ağırlaşmalarının riskləri

qiymətləndirilməlidir. Bununla əlaqədar olaraq, hər bir xəstədə kifayət qədər “kurabellik prediktorlarının” mövcudluğuna mühüm qiymət verilir.

Xəstənin və ya xəstəliyin konkret xarakteristikası olaraq, hər bir belə “prediktor”, etiotrop terapiyadan yaxşı terapevtik effekt əldə edilməsi şansını yüksəldən amildir. Belə ki, xəstədə bir neçə prediktor olduqda bu şans yüksəlir, əksinə, xəstədə kurabellik prediktorlarının sayı az olduqda, VƏT-nin effektivliyinin böyük ehtimalla aşağı olacağı gözlənilir.

Bu prediktorlar şərti olaraq 2 qrupa bölünür: 1) Xəstənin xüsusiyyətləri ilə bağlı olanlar 2) HCV- infeksiyasının və XCH-nin xüsusiyyətləri ilə bağlı olanlar. Bu prediktorlar 6-cı cədvəldə əks olunmuşdur.

Cədvəl 6. XCH-nin kurabellik prediktorları

<p><b>XƏSTƏLƏRİN XARAKTERİSTİKASI:</b> 40 yaşdan aşağı yaş həddi; qadın cinsi; aşağı bədən kütləsi indeksi; İİV və viruslu hepatitlərin digər növləri ilə yoluxma markerlərinin yoxluğu; anamnezdə alkoqolizmin yoxluğu; heteroseksual orientasiya; anamnezdə keçirilmiş klinik manifest kəskin hepatit C; interleykin 28B geninin “CC” variantının olması.</p>
<p><b>İNFEKSİYA VƏ XƏSTƏLİYİN XARAKTERİSTİKASI:</b> HCV ilə yoluxmanın VƏT-in başlanmasından 3-4 il əvvəl baş verməsi; AlAT, AsAT və QQT aktivliyinin cüzi yüksəlməsi; virus yükünün aşağı olması; qaraciyər sirrozunun histoloji əlamətlərinin yoxluğu; HCV-nin “2” və ya “3” genotipinə mənsub olması; qanda dəmirin aşağı miqdarı; xolestaz əlamətlərinin yoxluğu; qanda QQT aktivliyinin normal və ya cüzi yüksəlişi; anti-HCV titrinin və qanda sirkulyasiya edən immun komplekslərin səviyyəsinin aşağı olması.</p>

## r-İFN PREPARATLARI DAXİL EDİLƏN KOMBİNƏOLUNMUŞ VƏT PROQRAMLARI

Yuxarıda qeyd edildiyi kimi, hazırda XCH xəstələrinin müalicəsi üçün VƏT-nin ikikomponentli proqramları tətbiq edilir ki, bu zaman r-İFN preparatlarından biri ilə yanaşı RV də təyin edilir.

VƏT proqramı dedikdə - xəstəyə müəyyən zaman müddətində preparatların yeridilmə qaydası, rejimi və dozası başa düşülür. Ədəbiyyatlarda r-İFN preparatlarını və RV-ni daxil edən bir neçə VƏT proqramları haqqında məlumatlar verilmişdir. Bu zaman XCH-li xəstələrinin müalicəsi üçün daha geniş istifadə edilən proqramlar - standart VƏT proqramları adlanır.

Cədvəl 7-də standart VƏT proqramının iki variantı göstərilmişdir. Onlardan birincisi virusun 2 və ya 3-cü genotipi tərəfindən törədilən XCH-nin müalicəsi üçün, digəri isə virusun 1 və ya 4-cü genotipi tərəfindən törədilən XCH-nin müalicəsi üçün istifadə edilir.

Cədvəl 7. XCH-li xəstələrin standart VƏT proqramları

Nö	Dərman preparatları	Gündəlik doza	Yeridilmə yolu	Yeridilmə rejimi	Müalicə müddəti
1	r-İFN	3 mln BV	dəri altı	3dəfə/ həftədə	6 ay
	ribavirin	0,8-1,2 q*	per os	gündəlik	6 ay
2	r-İFN	3 mln BV	dəri altı	3dəfə/ həftədə	12 ay
	ribavirin	0,8-1,2 q*	per os	gündəlik	12ay

\* - doza xəstənin bədən çəkisindən asılı olaraq seçilir

Standart VƏT proqramları ilkin pasiyentlərdə (əvvəllər etiotrop müalicə almamış), kifayət qədər kurabellik prediktorları (bir qayda

olaraq, ən azı 6) olan və müvafiq olaraq sağalmaya üçün şansları orta olan XCH-li xəstələr üçün istifadə edilir.

Xəstələr daha az sayda kurabellik prediktorlarına malik olduğu və müvafiq olaraq gözlənilən terapevtik effektin alınması şansı daha az olan hallarda, daha yüksək dozada r-İFN preparatları (A) və ya daha tez-tez yeridilməsi (B) ilə fəqlənən standart VƏT proqramlarının “gücləndirilmiş” variantlarından istifadə edilə bilər. Belə VƏT proqramlarının mahiyyəti cədvəl 8-də əks olunmuşdur.

Cədvəl 8. Preparatın daha yüksək dozası ilə standart VƏT proqramlarının “gücləndirilmiş” variantları

Proqram-ların variant-ları	Dərman preparat-ları	Gündəlik doza	Yeridilmə yolu	Yeridilmə rejimi	Müalicə müddəti
A	r-İFN ribavirin	6 mln BV 0,8-1,2 q *	dəri altı per os	3 dəfə/həftə gündəlik	6 ay 6 ay
	r-İFN ribavirin	6 mln BV 0,8-1,2 q *	dəri altı per os	3 dəfə/həftə gündəlik	12 ay 12 ay
B	r-İFN ribavirin	3 mln BV 0,8-1,2 q *	dəri altı per os	6 dəfə/həftə gündəlik	6 ay 6 ay
	r-İFN ribavirin	3 mln BV 0,8-1,2 q *	dəri altı per os	6 dəfə/həftə gündəlik	12 ay 12 ay

Nəhayət, VƏT-ə ilkin-rezistent xəstələri (əvvəllər VƏT almış, lakin sağalmamış) müalicə etmək lazım gəldikdə, standart proqramlardan fəqlənən “modifikasiya olunmuş” VƏT proqramlarından istifadə edilir. “Modifikasiya olunmuş” VƏT proqramları: a) r-İFN preparatlarının çox yüksək dozaları ilə, məs., 10-15 mln BV, b) r-İFN preparatlarının daha tez-tez yeridilməsi ilə və c) effektivliyin “yüksəldilmə vasitəsi” kimi proqrama daha bir preparatın daxil edilməsi ilə standart proqramlardan fəqlənilirlər.

VƏT proqramlarının terapevtik effektivliyinin gücləndirilməsinin mövcud olan imkanlarına toxunduqda, qeyd etməliyə ki, urxodezoksixol turşusu (UDXT) preparatının VƏT



kursu ərzində gündəlik per oral qəbulunun, VƏT-in effektivliyini nəzərə çarpacaq dərəcədə artırma bildiyi hesab edilir.

Bu, xolestaz sindromunun inkişafının qarşısını alır və xəstələr tərəfindən müalicənin keçirilməsini nəzərə çarpacaq dərəcədə yaxşılaşdıraraq, onun uzaq nəticələrinə pozitiv təsir göstərir. Həmin effektləri UDXT-da olan sitoprotektiv, antioksidant və antiapoptoz aktivliklər ilə əlaqələndirirlər. Bu preparatın daha məşhur kommersiya formalarına “ursofalk”, “xoludeksan”, “safra” və b. aiddir.

Qeyd etmək lazımdır ki, hər bir konkret xəstədə bu və ya digər VƏT proqramının seçimi, orqanizmin həyat fəaliyyətinin vacib fizioloji sistemlərinin xüsusiyyəti, onun yaşı, cinsi, bədən kütləsi, həmçinin, onda kurabellik prediktorlarının varlığını nəzərə almaq şərti ilə həyata keçirilməlidir.

Belə seçim isə konkret xəstədə preparatların seçilmiş dozası ilə, bu preparatların əlavə təsirlərinin yaranmasının potensial riskinin qarşılaşdırılmasını tələb edir. Yaddan çıxmamalıdır ki, preparatın az dozası və gec-gec yeridilməsi müalicənin əsas məqsədinə çatmağa imkan vermir, yüksək doza və tez-tez yeridilmə isə həm yanaşı təsirlərin güclənməsi riski ilə, həm də xəstədə VƏT-ə refrakterliyin formalaşmasının mümkünlüyü ilə müşayiət olunur. Məhz buna görə, mövcud müalicə proqramları istifadə edilən preparatların effektivliyi və yanaşı effektləri arasında bir növ kompromisdir.

## VİRUS ƏLEYHİNƏ TERAPİYANIN EFFEKTİVLİYİNİN QIYMƏTLƏNDİRİLMƏSİ

Aparılan müalicənin effektivlik kontrolu həm onun aparılması ərəfəsində, həm də onun bitməsindən sonra həyata keçirilməlidir.

VƏT-in effektivliyinin qiymətləndirilməsinin və kontrolunun əsas metodu xəstədə “virus yükünün” azalma faktının qeyd edilməsidir. Bu azalma, VƏT başlamazdan öncə təyin olunmuş virus RNT-sinin konsentrasiyasının son nəticə ilə müqayisədə minimum olaraq 100 dəfə (yəni iki onluq loqarifm) azalması şəklində olmalıdır. Bəllidir ki, bu qiymətləndirmə üçün müalicədən bilavasitə əvvəl virus yükünün miqdarı haqqında uyğun məlumatın olması vacibdir.

Qeyd edək ki, VƏT-dən sonra virus RNT-sinin yox olması faktı da virus yükünün azalması kimi qəbul edilir (müalicədən əvvəl virus RNT-sinin konsentrasiyasından asılı olmayaraq).

Virus əleyhinə müalicənin effektivliyi adətən bir neçə dəfə qiymətləndirilir. Virus əleyhinə terapiya dövründə aparılmış (adətən müalicə başladıqdan sonra hər 2-3 aydan bir) qiymətləndirmə - cari, VƏT bitdikdən sonra müalicənin effektivliyinin qiymətləndirilməsi isə son (final) hesab edilir.

VƏT başladıqda ilk 3 aydan sonra aparılan “erkən” kontrol müayinəsinə mühüm dəyər verilir. Müayinə belə aparılır: 1) VƏT effektivliyinin təsdiqi üçün 2) onun davam etməsinin məqsədəuyğunluğunun təyini üçün.

Əgər müayinədə virus yükünün dürüst azalması (100 dəfədən çox) və ya itməsi müəyyən edilərsə, başlanğıc terapiya effektiv hesab edilir. Bu isə xəstədə müalicənin davamlı virusoloji effektinin alınması şansını xeyli yüksəldir və həmin “erkən”cavablı xəstələrin müalicəsi davam edilməlidir.

Əgər müayinədə qanda virus yükünün azalması və ya virus RNT-sinin yox olmasını aşkarlanmırsa, o zaman başlanğıc terapiya kifayət qədər effektiv hesab edilmir, müalicədən uzunmüddətli effektin alınması şübhəli sayılır. Belə hallarda virus əleyhinə terapiyanın davam etdirilməsi məqsədəuyğun sayılır.

VƏT başlanmasından əvvəl əsas qaraciyər fermentlərinin (AlAT və AsAT) aktivliyinin yüksəlməsi müəyyən edilmiş xəstələrdə VƏT-in effektivliyinin “erkən” qiymətləndirilməsi zamanı bu fermentlərin aktivliklərinin normallaşması faktı da nəzərə alınmalıdır. Eyni zamanda VƏT-in başlanğıc mərhələsinin effektiv olmasını qəbul etmək üçün virus yükünün minimum 10 dəfə azalması müəyyən edilməlidir. Yalnız bu halda virus əleyhinə müalicə davam etdirilə bilər.

Virus əleyhinə terapiyanın effektivliyinin final qiymətləndirilməsi iki kriteri əsasında həyata keçirilir: 1) müalicə bitən anda qiymətləndirilən bilavasitə nəticə, və 2) əldə edilmiş remissiyanın müddətinə görə təyin edilən uzaq nəticə.

Müalicənin bilavasitə nəticəsi bir neçə göstərici ilə (biokimyəvi, morfoloji və s.) qiymətləndirilir ki, onların içərisində ən vacibi qanda virus RNT-sinin yoxluğu hesab edilir. Əgər VƏT bitdikdən sonra xəstənin qanında HCV-nin RNT-si aşkar edilərsə, onda

terapiya effektiv sayılır. Əgər VƏT bitdikdən sonra xəstənin qanında HCV-nin RNT-si aşkar edilmirsə, o zaman müalicə müvəffəqiyyətli sayılır.

Müalicənin uzaq nəticəsi əldə edilmiş remissiyanın, yəni residivsiz dövrün müddəti ilə təyin olunur. XCH-li xəstələrin sağalmasından o zaman danışmaq olar ki, onlarda DVC qeyd edilir, yəni, VƏT bitdikdən sonra 6 aydan da uzun müddət ərzində xəstənin qanında virus RNT-si aşkar edilmir.

## MÜALİCƏ PROSESİNDƏ XƏSTƏNİN VƏZİYYƏTİNİN MONİTORİNQI

VƏT-in aparılması prosesində müalicənin effektivlik kontrolundan başqa xəstənin orqanizminin hərtərəfli klinik-laborator, lazım gəldikdə isə instrumental monitorinqi də aparılmalıdır.

Bu monitorinq müalicədən əvvəl başlamalıdır, çünki “ilkin” fizioloji və biokimyəvi göstəricilər olmadan müalicə prosesində onların dəyişmə xarakterini qiymətləndirmək mümkün deyil. Aşağıdakı 9 nömrəli cədvəldə bu monitorinqin ümumi planı göstərilmişdir.

Cədvəl 9. VƏT alan xəstələrin monitorinq planı və müayinələrin aparılmasının sayı

Müayinələr	Sayı
1. Qanın ümumi analizi, leykosit və trombositlərin sayının təyini ilə	həftədə 1 dəfə
2.Müalicə həkiminin nəzarəti 3.Bütün “qaraciyər” fermentlərinin aktivliyinin və bilirubin səviyyəsinin təyini	ayda 1 dəfə
5. Virus yükünün təyini* 6. Qanda zülal fraksiyalarının təyini	2 ayda 1 dəfə
7.Qanda qlükozanın təyini 8. Qanda kreatininin təyini 9. Qanda tireoid hormonlarının təyini 10. İmmunoqrammanın təyini	3 ayda 1 dəfə
* Xəstənin istəyi ilə daha tez-tez aparıla bilər	

## VƏT-in ƏLAVƏ TƏSİRLƏRİ: ONLARIN PROFİLAKTİKASI VƏ KORREKSİYASININ STRATEGİYASI

XCH xəstələrinə virus əleyhinə terapiyanın imkanlarını məhdudlaşdıran əsas amillərdən biri r-İFN və RV preparatlarının əlavə təsirlərinin tez-tez təzahür etməsidir. Ona görə bu preparatların əlavə təsirlərinin (təzahürlərinin) inkişafının profilaktikası mühüm əhəmiyyət kəsb edir.

Bu profilaktika iki prinsipin riayət olunmasına əsaslanır:

1. Nisbi əks-göstərişlərin ciddi gözlənilməsi və həyat fəaliyyətinin vacib sistemlərinin vəziyyətini əks etdirən klinik-laborator göstəriciləri yaş normasından kənara çıxmayan xəstələrin seçilməsi.

2. İstifadə üçün planlaşdırılmış İFN dozalarının və xəstə orqanizminin uyğunlaşma imkanlarının obyektiv qiymətləndirilməsi, çünki uyğunlaşma ehtiyatları aşağı səviyyədə olan xəstələrdə əlavə təsirlərin tezliyi və təzahürünün daha yüksək olacağı məntiqi olaraq gözləniləndir.

Lakin, profilaktikanın hətta bu prinsiplərinin gözlənilməsi VƏT-in arzuolunmaz nəticələrinin inkişafını sığortalamır. Buna görə, müalicənin əlavə təsirlərinin nəticələrini tam və ya qismən aradan qaldıra bilən və bununla da xəstələrin həm təhlükəsizliyini, həm də qanəedicini “həyat keyfiyyətini” təmin edən yanaşmalar praktik əhəmiyyət kəsb edir.

VƏT-in əlavə təsirlərinin korreksiyasının iki əsas üsulu mövcuddur: doza korreksiyası və dərman korreksiyası.

Doza korreksiyasının əsasında hər bir preparatın əlavə təsirlərinin təzahür tezliyinin və bir sıra hallarda onların dozadan asılı xarakter daşması dayanır. Yeridilən preparatların dozasını azaltmaqla, əksər hallarda onların toksiki təsirinin klinik-laborator təzahürlərinin zəifləməsinə, bəzən isə, tam yox olmasına nail olmaq olur və bununla da, əlavə təsirləri idarə etməklə müalicənin dayandırılmasından qaçmaq mümkündür.

Dərman korreksiyası həm doza korreksiyası ilə müştərək, həm də müstəqil şəkildə, həmçinin dərman preparatının kəsilməsindən sonra da aparıla bilər. Dərmanla korreksiya olunan terapiyanın həcmi və intensivliyi bütövlükdə dərman preparatının əlavə təsirlərinin təzahüründən və xarakterindən asılıdır.

Bəzi hallarda simptomatik terapiya kimi aparıla bilməsinə baxmayaraq, dərman korreksiyası patogenetik prinsiplərə əsaslanmalıdır. Onun aparılması üçün, xəstənin vəziyyətini pisləşdirmək qabiliyyətinə malik olmayan müvafiq farmakoloji xüsusiyyətli bütün mövcud dərman preparatları istifadə edilə bilər. Aşağıda r-İFN preparatlarının daha tez-tez təsadüf edilən əlavə toksiki təsir təzahürlərinin korreksiyası üçün istifadə edilən yanaşmalar haqqında məlumat verilmişdir. Cədvəl 10-da r-İFN preparatlarının daha tez-tez (5%-dən çox hallarda) təsadüf edilən əlavə toksiki təsir təzahürləri göstərilmişdir.

Cədvəl 10. r-İFN preparatlarının daha çox təsadüf edilən əlavə toksiki təsirlərinin təzahürləri

Əlavə təsir	Qeyd edilmə tezliyi
Qripəbənzər sindrom	60-80%
Depressiya və qıcıqlanma	30%-ə kimi
Ürək bulanma və hiporeksiya	25%-ə kimi
Anemiya, leykopeniya, trombositopeniya	20%-ə kimi
İkincili bakterial infeksiyalar	10%-ə kimi

Qripəbənzər sindromun təzahürləri (hərəkətin yüksəlməsi, halsızlıq, bel və ayaqlarda əzələ-oynaq ağrıları) yalnız kəskin təzahürlü vəziyyətlərdə, xüsusən hərəkətin 38°C-dən yüksək olduğu hallarda korreksiya olunmalıdır. Bunun üçün yayındırıcı vasitələr, bol maye qəbulu, həmçinin aspirindən istifadə etmək olar. Mialgiya və artralgiyalar zamanı qeyri-steroid iltihabəleyhinə preparatlar təyin oluna bilər. Parasetamolun güclü hepatotoksikliyinə nəzərə alaraq, o, ehtiyatla və sutkada 0,5 qramdan artıq olmamaq şərtilə təyin edilə bilər.

r-İFN preparatlarının və RV-nin psixoemosional sferaya yanaşı təsiri nadir hallarda müalicənin dayandırılmasını tələb edir. Onların korreksiyası üçün, xüsusən, mialgiya və artralgiya olduqda, kiçik dozalarda antidepressantlar istifadə edilə bilər.

Bir çox hallarda psixotrop effektlərin təzahürünü azaltmaq üçün opiatların antaqonistləri ilə müalicə aparılır. Lakin, bu zaman opiatların antaqonistlərinin dozaları fərdi seçim tələb edir.

Çox vaxt VƏT-in xəstələr tərəfindən keçirilməsinin zəifləməsinə ürəkbulanma səbəb olur. Onun korreksiyası müalicənin davam etdirilməsi üçün böyük əhəmiyyət kəsb edir. Ürəkbulanmanın korreksiyası üçün istənilən, o cümlədən, setron qrupundan güclü təsirli antiemetiklər (serotonin və dofamin reseptorlarının blokatorları) istifadə edilə bilər. İFN ilə funksional antaqonizm səbəbindən antiemetik kimi qlükokortikoid hormonlarının istifadəsi məhduddur.

Ən ciddi problemlərdən birini r-İFN preparatlarının və qismən RV-nin mielodepressiv təsiri ilə bağlı əlavə təsirlər təşkil edir. VƏT-nin dayandırılmasına əsasən məhz bu əlavə təsirlər səbəb olur.

Anemiya adətən RV-nin əlavə təsiri ilə bağlıdır, lakin məlumdur ki, r-İFN preparatları da anemiyanın əmələ gəlməsinə səbəb ola bilərlər. Anemiyanın korreksiyası üçün iki yanaşmadan istifadə edilir:

1) RV dozasının azaldılması və ya onun qəbulunun müvəqqəti dayandırılması (Hb<100 q/l olduğu zaman RV dozası iki dəfə azaldılır, Hb<85 q/l olduğu zaman isə onun qəbulu dayandırılır);

2) 1000 BV miqdarında 5-10 günlük kurs şəklində eritropoetin preparatlarının (rekormon, epreks və s.), o cümlədən onların peroral dəmir preparatları ilə müştərək təyini.

VƏT alan XCH-li xəstələrdə leykopeniya və ilk növbədə neytropeniya, multikomponent xarakter daşıyır, amma adətən r-İFN preparatlarının mielosupressiv təsiri ilə bağlıdır. Leykopeniyanın korreksiyası üçün iki yanaşma istifadə edilir:

1) r-İFN dozasının azaldılması və ya onun qəbulunun müvəqqəti dayandırılması (leykositlərin miqdarı 1500/mkl olduğu zaman r-İFN dozası iki dəfə azaldılır, 1000/mkl olduğu zaman isə onun vurulması dayandırılır);

2) Sümük iliynin sələf hüceyrələrinin yetişməsinə tezləşdirmək qabiliyyətinə malik olan leykositar koloniyastimuləedici faktorların (KSF) təyini. Qranulositar KSF (G-CSF) olan neypogenin (filqrastrimin) 3-5 günlük kurs şəklində təyin olunması optimal hesab edilir.

Trombositopeniya minimum olaraq üç səbəbdən yarana bilər: 1) retikulo-endotelial sistem orqanlarında meqakariositlərin immunoloji sekvestrasiyası; 2) trombopoetin (TP) nisbi defisitinin yaranması; və 3) TP-dən meqakariositlərə mitogen "siqnalın" ötürülməsinin pozulması. Trombositopeniyanın korreksiyası üçün iki yanaşma istifadə edilir:

1) r-İFN dozasının azaldılması və ya onun qəbulunun müvəqqəti dayandırılması (trombositlərin miqdarı 50000/mkl olduğu zaman r-İFN dozası iki dəfə azaldılır, 25000/mkl olduğu zaman isə onun qəbulu dayandırılır);

2) Meqakariositlərin və trombositlərin yetişməsinə tezlaşdırən TP preparatlarının təyini. Bu məqsədlə TP-nin membran reseptorunun liqandı olan eltrombopaq (revoleyd) istifadə edilə bilər ki, o meqakariositlərin proliferasiya və differensiasiyasına səbəb olan hüceyrədaxili siqnallar yaradır. Bu preparat 1-2 həftə ərzində tablet formasında təyin edilir.

İkincili bakterial infeksiyaların inkişafı zamanı (bronxitlər, sinusitlər, furunkulyoz, sidik yollarının infeksiyaları) adekvat terapiya tətbiq edilir. Ağır gedişat zamanı geniş spektrli antibiotiklər təyin edilir, törədicinin həssaslığını müəyyən etmək mümkün olduqda müvafiq antibiotiklərdən istifadə edilir. Febril neytropeniya kimi ağır infeksiyon ağırlaşmaların inkişafı zamanı antibiotikləri neypogenlə kombinasiyada istifadə etmək olar.

r-İFN preparatlarının uzun müddətli yeridilməsi fonunda inkişaf edən autoimmun xəstəlik və vəziyyətlər də qeyd olunmalıdır. Onların korreksiya taktikası "əlavə təsirlərin ağırlığı və VƏT-nin davam etməsinin dərəcəsi" nisbəti ilə təyin olunur. Əgər seçilmiş korreksiyaedici terapiya əsas xəstəliyin müalicəsinə əks deyilsə, doza korreksiyasına keçmək olar və onun nəticəsi əsasında medikamentoz korreksiyanın aparılmasının və ya əsas VƏT-nin dayandırılmasının məqsədəuyğun olub-olmasını müəyyən etmək olar.

Belə ki, dəri qaşınması və səpkiləri zamanı antihistamin preparatlar və xaricə istifadə edilən kortikosteroidlər təyin edilə bilər. Lakin, əgər xəstədə vaskulitlər, autoimmun hepatit və tireoidit, bronxial astma və digər kəskin gedişatlı və progressivləşən xəstəliklər aşkar edilsə, r-İFN preparatların yeridilməsi dərhal dayandırılmalıdır.

## ƏDƏBİYYAT

1. Мамедов М.К., Шапиро Б.Я. Лечение трансфузионных вирусных гепатитов рекомбинантным альфа-интерфероном. Под ред. М.В. Невского. Ташкент: Юлдыз, 1999, 100 с.;

2. Мамедов М.К., Керимов А.А. Современные подходы к этиопатогенетическому лечению трансфузионных вирусных гепатитов. // Азерб. мед. Ж, 2002, N.2, с.95-98;

3. Кадырова А.А., Рекомбинантные интерфероны - важное достижение биотехнологии. // Биомедицина, 2004, N.2, с.42-45;

4. Кадырова А.А., Ганиев М.М., Мамедов М.К. Современные препараты альфа-интерферонов и их применение в клинической медицине. // Азерб. фармацевтический Ж., 2004, N.2, с.36-39;

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

6. Мамедов М.К. Вирусный гепатит С. Баку: Эли, 2010, 192 с.;

7. Хронические вирусные гепатиты. / Клинические рекомендации. Гастроэнтерология: 2006-2007. Под ред. В.Т.Ивашкина. М.: Геотар-Медицина, 2006, с.99-122;

8. Нагиева Н.М., Мамедов М.К. Применение лекарственных препаратов на основе ингибиторов вирусных ферментов, как возможность совершенствования этиотропной терапии больных вирусным гепатитом С. // Современные достижения азербайджанской медицины, 2013, N.1, с.52-54;

9. Мамедов М.К. Развитие этиотропной терапии больных хроническим вирусным гепатитом С - успехи, разочарования и надежды. // Современные достижения азербайдж. медицины, 2014, N.2, с.3-11;

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

11. WHO' Guidelines for the screening, care and treatment of person with hepatitis C infection. Geneva, 2014, 122 p.

12. Мамедов М.К., Ахмедбейли Х.Ф., Дадашева А.Э. О результатах применения препаратов человеческого



рекомбинантного интерферона альфа для лечения больных хроническим гепатитом С.//Биомедицина, 2010, N.3, с.20-22;

13. 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.// Фармация Казахстана, 2015, N.6, с.33-35;

14. 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.//Врач-аспирант, 2015, N.2.2, с.230-234;

15. Мамедов М.К., Дадашева А.Э., Сафарова С.М.и др. Оценка эффективности разных программ противовирусного лечения больных хроническим вирусным гепатитом С, включающих лекарственные препараты рекомбинантных и пегилированных интерферонов. // Биомедицина, 2014, N.4, с.18-20;

16. 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. // Современные достижения азербайджанской медицины, 2015, N.1, с.35-39.

17. Пальгова Л.К., Сулейменова З.И., Доскожаева С.Т. и др. Алгоритмы диагностики и ведения пациентов при хроническим гепатите С. Алматы: Фикмедикаль, 2009, 11 с.

18. Hepatitis C virus. Eds. P. Karayiannis, J.Main, H.Thomas. London: International medical press, 2009, 210 p.;

19. European Association for the study of the liver. EASL. Clinical practice guidelines: Management of hepatitis C virus infection.//J.Hepatology, 2014, v.69, p.393-420;

20. Мамедов М.К., Кадырова А.А. О механизмах реализации терапевтического действия лекарственных препаратов, используемых для этиотропного лечения больных хроническим вирусным гепатитом С. //Биомедицина, 2015, N.2, с.3-8.

## ŞƏRTİ İXTİSARLAR

AlAT - alaninaminotransferaza  
AsAT - aspartataminotransferaza  
HCV - hepatit C virusu  
QQT - qamma-qlütamiltranspeptidaza  
İFN - insan alfa-interferonu  
BV - beynəlxalq vahidlər  
VƏT – virus əleyhinə terapiya  
RV - ribavirin  
r-İFN - rekombinant alfa-interferon  
PEG-İFN - pegiləolunmuş interferon  
DVC - davamlı virusoloji cavab  
XCH - xroniki viruslu C hepatiti  
QS - qaraciyər sirrozu