

**XRONİKİ B VİRUSLU HEPATİT XƏSTƏLƏRİNİN  
MÜALİCƏSİNDƏ REKOMBİNANT  
ALFA-İTERFERON 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, professor Ə.Ə.Hidayətov, 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, eləcə də klinik-biokimyəvi, seroloji və molekulyar-genetik tədqiqatların nəticələrinin analizi və ümumiləşdirilməsi əsasında tərtib olunmuşdur. Metodik tövsiyələr həkim gastroenteroloqlar, terapevtlər və infeksiyacılar üçün nəzərdə tutulmuşdur.

## GİRİŞ

1981-ci ildən başlayaraq xroniki B hepatitli (XBH) xəstələrin ilk etiotrop müalicə üsulu insan leykositlərindən alınmış təbii alfa-interferon (İFN) preparatının 6 ay ərzində mütəmadi parenteral yeridilməsi olmuşdur. Virusəleyhinə terapiyanın (VƏT) bu metodunun tətbiqi xəstələrin orta hesabla yarıdan çoxunda davamlı terapevtik effektivliyi təmin edirdi [1].

Lakin, XX əsrin 80-ci illərinin ortalarından bu məqsədlə gen mühəndisliyi üsulu ilə alınmış “rekombinant” İFN (r-İFN) preparatları və ilk növbədə, “intron A” (ABŞ) və “roferon-A” (İsveçrə) daha geniş tətbiq edilməyə başlandı. Onların tətbiqi müalicənin effektivliyini qismən artırsa da, iqtisadi baxımdan daha məqsədəuyğun və bioloji baxımdan daha təhlükəsiz olmuşdur [2].

1999-cu ildə r-İFN molekulunun polietilenqlikol ilə konyuqasiya yolu ilə alınmış və “pegilə olunmuş” İFN (PEG-İFN) adlandırılmış yeni növ İFN preparatları yarandı. Bunlara intron A-nın pegiləşdirilməsi yolu ilə alınan “pegintron” və roferon-A-nın pegiləşdirilməsi yolu ilə alınan “peqasis” preparatları aiddir [3].

r-İFN preparatlarından fərqli olaraq, PEG-İFN preparatları qanda və toxumalarda daha uzun müddət qalırlar – qanda onların yüksək konsentrasiyası 168 saat, yəni 7 gün ərzində qeyd olunur. Buna görə PEG-İFN preparatlarını həftədə 1 dəfə yeritmək olar, bu da rahat istifadəsinə görə həmin preparatlara üstünlük verir. Bundan başqa, PEG-İFN tətbiqi XBH-li xəstələrin müalicə effektivliyini orta hesabla 10% yüksəltməyə imkan vermişdir [4].

Yuxarıda qeyd olunan üstünlüklərə görə PEG-İFN preparatları XBH-in müalicə proqramlarında tez bir zamanda r-İFN preparatlarını əvəz etdi. Eyni zamanda r-İFN preparatları bu gün də əksər inkişaf etmiş ölkələrdə XBH-li xəstələrinin müalicəsi üçün istifadə edilən dərman preparatlarının siyahısında qalmaqdadır [5,6].

Qeyd etmək lazımdır ki, PEG-İFN preparatlarının təcrübəyə daxil edilməsi XBH-li xəstələrin etiotrop müalicəsinin dəyərini ən azı 2 dəfə artırmışdır ki, bu da xəstələr üçün onu əldə etmək imkanının xeyli azalmasına gətirib çıxarmışdır.

ÜST-nin XBH-li xəstələrin müalicə ilə təminat siyasəti üzrə rəsmi mövqeyinə görə VƏT-in maliyyələşdirilmə strategiyası hər bir

ölkənin iqtisadi ehtiyatlara əsasən qurulmalı və ölkə əhalisinin əsas hissəsi üçün mümkün olan müalicə proqramlarının tətbiq edilməsinə doğru istiqamətləndirilməlidir [7]. Aydınadır ki, məhdud büdcəli ölkələrdə belə siyasət, müalicənin ilk növbədə əhalinin əksər kütlələri üçün (ən effektiv olmasa da) əlçatan olmasına doğru istiqamətləndirilməlidir [8].

ÜST-nin bu mövqeyi, PEG-İFN preparatları ilə müalicəyə göstərişi olan XBH-li xəstələrin müalicəsi üçün daha əlçatan və kifayət qədər effektiv olan, buna görə də, ilk növbədə məhdud büdcə ehtiyatları olan ölkələrdə geniş istifadə üçün perspektivli olan r-İFN preparatlarına marağın artmasına səbəb olmuşdur [9].

İqtisadi amilləri nəzərə alaraq, XBH-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.

İkincisi, XBH-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 fərqlənir. Bu onu göstərir ki, klinik-toksikoloji xüsusiyyətlərinə görə r-İFN preparatları PEG-İFN preparatlarından az fərqlənir.

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 [10].

Dördüncüsü, XBH-li xəstələrin r-İFN preparatları ilə VƏT-sının 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 sifirə enmir.

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

r-İFN preparatlarına PEG-İFN preparatlarının alternativini kimi baxıldıqda, eyni zamanda nəzərə almaq lazımdır ki, bu preparatları yalnız PEG-İFN preparatlarının istifadəsinə göstərişi olan xəstələrə təyin etmək olar. Müvafiq olaraq, PEG-İFN preparatlarının təyininə əks-göstəriş olan xəstələrə r-İFN preparatları təyin edilməməlidir.

XBH-li xəstələrin müalicəsində r-İFN preparatlarının istifadəsinin cəlbədiciyi ondan ibarətdir ki, ən effektiv preparat olmasa da (effektivliyinə görə PEG-İFN preparatlarından geri qalır), iqtisadi cəhətdən daha əlçatandır. Belə ki, 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 olacaqdır.

Ona görə, güman etmək olar ki, PEG-İFN preparatlarının geniş istifadəsi və nukleozid analoglarının əsasında olan preparatların (lamivudin və b.) istifadə sferasının genişləndirilməsi şəraitində də, XBH-li xəstələrin müalicəsində r-İFN preparatlarının təyin edilməsi əvvəlki kimi məqsəduyğun hesab edilməlidir [13, 16].

Hazırki metodik tövsiyyələr HBV-infeksiyasının müxtəlif formaları aşkarlanmış xəstələrin müalicəsi ilə məşğul olan həkimlər üçün hazırlanmışdır və XBH-li xəstələrin müalicəsi üzrə bir sıra milli və müvafiq beynəlxalq, o cümlədən ÜST-nin sonuncu tövsiyyələri (2015) əsasında tərtib edilmişdir [11].

## HBV-İNFEKSİYASININ İNKİŞAF XÜSUSİYYƏTLƏRİ VƏ ONUN KLİNİKİ FORMALARI

Məlum olduğu kimi, xroniki B hepatiti HBV-infeksiyasının inkişaf variantlarından biridir ki, bu zaman kəskin infeksiya persistəedici infeksiyaya transformasiya edir və qaraciyərin xroniki zədələnməsinə gətirib çıxarır. Bu proses sxematik olaraq şəkildə təqdim olunmuşdur.

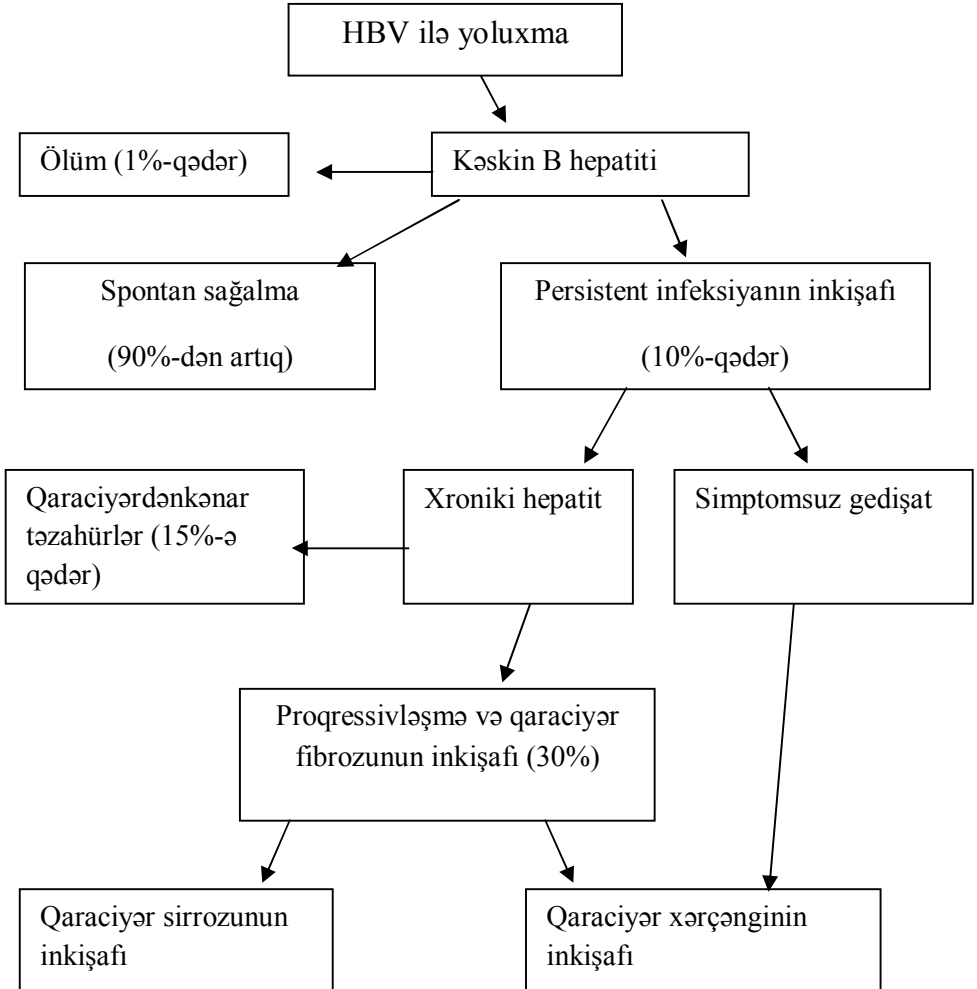
Sxemdən görüldüyü kimi, persistent HBV-infeksiyası 2 əsas klinik-patogenetik formada gediş ala bilər: 1) klinik manifest formada - XBH kimi və 2) subklinik və ya simptomuz (zəif proqredient) formada - ənənəvi olaraq o, “sağlam” HBV daşıyıcılıq kimi qiymətləndirilir.

Qeyd edilməlidir ki, hüceyrə səviyyəsində xroniki HBV-infeksiyası 3 variantda gediş ala bilər: reproduktiv, integrativ və qarışıq. Birinci halda geniş aktivlik diapazonu olan XBH, ikinci halda – “sağlam” HBV daşıyıcılığı inkişaf edir. Üçüncü variantda isə virus DNT-si hepatositlərdə hər iki formada mövcud ola bilər – bu da bir sıra vəziyyətlərin, o cümlədən aşağı aktivlikli XBH inkişafının səbəbi ola bilər.

Məlumdur ki, XBH-nin progressivləşməsi qaraciyər parenximasının fibrozlaşması ilə müşayiət olunur və nəticədə qaraciyər sirrozu formalaşır ki, onun fonunda qaraciyərin birincili xərçəngi yarana bilər.

Əvvəllər hesab edilirdi ki, qanın biokimyəvi göstəricilərinin dəyişiklikləri ilə müşayiət olunmayan HBV-infeksiyasının subklinik forması qaraciyər sirrozunun inkişafına gətirib çıxartmır. Lakin son illər belə bir fikir formalaşmış ki, “sağlam” HBV daşıyıcılıq vəziyyəti, qaraciyərdə iltihabi-nekrotik və fibrotik proseslərin aşkar olunan əlamətləri ilə müşahidə edilməsə də, kifayət qədər stabil bir vəziyyət deyil və bir qism yoluxmuş şəxslərdə XBH-nə çevrilə bilər [12]. Bu

vəziyyət belə xəstələrdə infeksiyanın inkişafının perspektivlərinin qiymətləndirilməsinə differensial yanaşmanın vacibliyini müəyyən edir.



Şəkil. HBV-infeksiyasının təbii gedişatının tipik variantları (M.K.Məmmədov və A.E.Dadaşova, 2012)

Virusun “sağlam” daşıyıcıları arasında iki qrup insanlar ayırd edilir: 1) AIAT aktivliyinin yüksəlməsi epizodları qeyd olunan və/və ya başlanmış fibrozun instrumental əlamətləri və/və ya yüksək virus yükü aşkar olunan şəxslər; 2) infeksiyanın gedişatı stabil xarakterə malik olan və progressivləşməyə meyli olmayan şəxslər. “Sağlam” virus daşıyıcılarının belə bölünməsi bu xəstələrin aparılma taktikasının seçimi zamanı nəzərə alınmalıdır.

Nəticədə qeyd etməliyik ki, hal-hazırda HBV-infeksiyasının inkişafına çoxmərhələli proses kimi baxılır və xəstə, infeksiyanın inkişafının müəyyən mərhələlərində onun bir neçə patogenetik mərhələsindən keçə bilər [5,12]. Bu mərhələlər qısa olaraq cədvəl 1-də xarakterizə edilmişdir.

Cədvəl 1. Xroniki HBV-infeksiyasının inkişaf mərhələləri ([11]-ə görə, ixtisarla)

İnfeksiyanın mərhələləri	Laborator göstəricilər	Aparılma taktikası
1. İmmun tolerant	- orta HBV Rİ - minimal HD - normal aktivlikli AIAT	VƏT göstəriş deyil
2. İmmun klirens	- orta HBV Rİ - nəzərəçarpan HD - yüksək aktivlikli AIAT	VƏT göstərişdir
3. İmmun kontrol (inteqrasiya)	- orta HBV Rİ - minimal HD - normal aktivlikli AIAT	VƏT göstəriş deyil
4. İmmun təmizlənmə	- yüksək HBV Rİ - nəzərəçarpan HD - yüksək aktivlikli AIAT	VƏT göstərişdir
5. Reaktivasiya	- yüksək HBV Rİ - nəzərəçarpan HD (fibroz) - yüksək aktivlikli AIAT	VƏT göstərişdir
İxtisarlar: Rİ – reproduksiyanın intensivliyi HD – histoloji dəyişikliklər		



## VƏT ÜÇÜN DƏRMAN VASİTƏLƏRİ VƏ ONLARIN TƏTBİQ PRİNSİPLƏRİ

XX əsrin 90-cı illərinin ortalarına qədər XBH-li xəstələrin müalicəsi üçün yararlı olan yeganə preparat r-İFN preparatları idi. 1995-ci ildə həmin məqsədlə virus əleyhinə peroral qəbul edilən “lamivudin” preparatı, 2002-ci ildə isə “adefovir” preparatı tövsiyyə edilmişdir. Hazırda XBH-li xəstələrin müalicəsi üçün adı çəkilən iki preparatdan başqa “nukleozid analoqları” adı altında birləşdirilən daha bir neçə virus əleyhinə preparat istifadə edilir [13].

Qeyd olunmalıdır ki, XBH-li xəstələrin müalicəsi üçün r-İFN preparatlarının çoxillik tətbiq təcrübəsi qəti göstərdi ki, HBV-in orqanizmdən eliminasiyasına yalnız bir qism xəstələrdə nail olmaq olur. Bu vəziyyət, VƏT-in aparılmasının (hətta VƏT HBV-nin reproduksiyasının dayanmasına gətirmədiyi halda, infeksiya prosesin gedişatına və ya xəstənin vəziyyətinə pozitiv təsir göstərsə) xeyirli hesab edilməsi fikirlərinin əsasını təşkil edir.

Bunun əsən də belə bir fikir söylənməmişdir ki, XBH-li xəstələr üçün aparılan VƏT-i çoxməqsədli hesab edilərək, onun 5 əsas məqsədi ayırd edilməlidir [3]. Bu məqsədlər və onların hər birinə nail olunması üçün qoyulan məsələlərinin proqnostik qiymətləndirilməsinə müvafiq olan iyerarxik təbəçilik, cədvəl 2-də göstərilmişdir.

Göründüyü kimi, siyahının başlanğıcında qeyd olunmuş məqsədlərin nailiyyətləri siyahının sonunda yerləşən məqsədlərə nail olmaq üçün zəmin yaradır. Aydındır ki, ilk 4 məqsədə artıq müalicə prosesində və ya onu bitirdikdən sonra nail olunur, sonuncu məqsədə çatmaq isə yalnız ilk 3 məqsəd yerinə yetirildikdən sonra mümkündür.

Bu gün hesab edilir ki, XBH-li xəstələrin müalicəsində iki strategiya istifadə oluna bilər [14].

Müalicənin birinci strategiyası HBV-nin eradikasiyasına və xəstələrin sağalmasına doğru istiqamətləndirilib və müəyyən (kifayət qədər uzun, lakin məhdud) zaman ərzində İFN və ya PEG-İFN-nin müxtəlif preparatların təyini ilə həyata keçirilir.

## Cədvəl 2. XBH-nin etiotrop terapiyasının əsas məqsədləri

1. Hepatositlərdə (və qaraciyərdən kənar hüceyrələrdə) HBV-nin reproduksiyasının intensivliyinin dayanması və ya minimuma qədər azalması.
2. Qaraciyər toxumasının normal arxitektonikasının bərpaası və ya qaraciyərdə patoloji (iltihabi-fibroz) prosesin inkişafının yavaşması və zəifləməsi.
3. Qaraciyərin morfo-funksional vəziyyətini əks etdirən qanın biokimyəvi parametrlərinin normallaşması və ya yaxşılaşması.
4. Xəstəliyin klinik gedişatının yaxşılaşması və xəstənin tam sağalmasına və ya həyat keyfiyyətinin bəlli səviyyədə bərpasına qədər vəziyyətinin yüngülləşməsi.
5. Qaraciyər sirrozunun və hepatosellulyar karsinomanın inkişafının uzun müddətli profilaktikası.

Müalicənin ikinci strategiyası nukleozid analogları qrupundan olan preparatların qeyri-məhdud vaxtda qəbulu nəticəsində HBV-nin intensiv reproduksiyasının maksimal azaldılması və xəstəliyin qaraciyər sirrozuna transformasiyasının ləngiməsi ilə xəstəliyin daha uzun müddətli klinik-morfoloji remissiyasının əldə edilməsinə yönəldilmişdir. Bu strategiya xəstələrin həyat keyfiyyətinin yaxşılaşmasını və o cümlədən, qaraciyər xərçənginin yaranma riskinin azalması hesabına letallıq göstəricilərinin azalmasını təmin edə bilər.

Əlavə etmək lazımdır ki, hazırda XBH-in müalicəsinin üçüncü strategiyasının, yəni İFN preparatları ilə nukleozid analogları qrupundan olan preparatların kombinasiyasının effektivliyinin qiymətləndirilməsinə həsr olunmuş klinik tədqiqatlar davam edir [5].

Bu strategiyaları xarakterizə edərək, nəzərə alınmalıdır ki, əgər tətbiq təcrübəsi 30 ildən artıq olan birinci strategiyanın effektivliyi

kifayət qədər göstərilmişdirsə, ikinci strategiyanın terapevtik imkanları yalnız qismən qiymətləndirilmişdir.

Bu vəziyyətləri nəzərə almaqla hazırki dövrdə tədqiqatçıların əksəriyyəti hesab edir ki, ilkin XBH-li xəstələrin müalicəsi üçün virusəleyhinə preparatların birinci sırasını PEG-İFN (və ya r-İFN) preparatları təşkil etməlidir [4,16,17].

## REKOMBİNANT İNTERFERON PREPARATLARININ QISA XARAKTERİSTİKASI

r-İFN dərman preparatlarının 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-2aİFN) olmuşdur ki, onların sənaye istehsalı, müvafiq olaraq, 1984 və 1985-ci illərdə başlanmışdır. Təbii İFN preparatları kimi eyni terapevtik effektivliyə malik r-İFN preparatları bir sıra üstünlüklərlə, xüsusən də, istehsalın yüksək rentabilliliyi və yad viruslarla kontaminasiya və çirklənmə riskinin olmaması ilə fərqlənilir.

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

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

Orijinal r-İFN preparatları istehsal edən əcazılıq 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 reaferon, 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 bazar 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 3-də göstərilmişdir.

Cədvəl 3. r-İFN preparatlarının əsas farmakokinetik xüsusiyyətləri

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

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

Bir sıra tədqiqatlarda, o cümlədən bizim müşahidələrimizdə də göstərilmişdir ki, kəskin B hepatiti (KBH) zamanı r-İFN preparatlarının tətbiqi ilə xəstəliyin rekonvalessensiya dövrünü qısaltmaq və infeksiyanın xronikləşmə tezliyini azaltmaq mümkündür [18]. Lakin KBH zamanı spontan sağalmanın tezliyi kifayət qədər yüksək olduğuna görə, belə xəstələrə VƏT-in aparılması məqsədəuyğun deyil.

r-İFN preparatlarından birinin daxil olması ilə VƏT-in aparılmasına göstəriş - xəstənin qanında HBV DNT-nin müəyyən edilməsi və ya minimum olaraq HBsAg-nin aşkarlanmasıdır, lakin bu zaman “hepatit” klinik-laborator diaqnozuna cavab verən vəziyyətin olması şərtidir.

Başqa sözlə, bütün XBH-li xəstələrin VƏT-in dərhal aparılmasına ehtiyacı var, çünki subut olunmuşdur ki, müalicə olunmadıqda XBH progressivləşərək qaraciyər sirrozunun formalaşmasına gətirir, lakin vaxtında tətbiq edilən VƏT XBH-nin

qaraciyər sirroza transformasiyasının qarşısını alır və ya ən azından xeyli ləngidir.

Yaxın zamanlara kimi “sağlam” HBsAg daşıyıcılarının müalicəsi üçün r-İFN preparatlarının istifadəsi ənənəvi olaraq əsassız hesab edilirdi. Hazırda bu cür xəstələrə VƏT-in aparılmasının məqsədəuyğunluğu haqda diskussiyalar davam edir.

Bu gün HBV-nin “sağlam” daşıyıcılarına aid edilən pasiyentlərə differensial yanaşmaq lazımdır. Belə pasiyentlərdə r-İFN preparatlarının təyin edilməsinin məqsədəuyğunluğu məsələsi həll olunduqda 3 vəziyyəti: 1) uzunmüddətli laborator-biokimyəvi monitorinqin nəticələrini; 2) “virus yükünün” səviyyəsini və 3) qaraciyər elastometriyasının nəticələrini nəzərə almaq lazımdır.

Belə ki, əgər bütün müşahidə dövründə xəstədə ALAT (və digər qaraciyər fermentlərinin) aktivliyinin dəyişikliyi qeydə alınmırsa, virus yükünün səviyyəsi isə 1 ml-də 20 min nüsxəyə çatmırsa, VƏT-in aparılması təxirə salına bilər, lakin xəstə mütləq müşahidə altında saxlanılmalıdır. Eyni zamanda, əgər elastometriya xəstədə F2 və daha yüksək mərhələ səviyyəsində qaraciyər toxumasının fibrozunu müəyyən edirsə, ona r-İFN preparatları daxil olan VƏT aparılmalıdır.

Xroniki HBV-infeksiyası olan xəstələrə İFN preparatlarının təyini məsələsini tamamlayaraq, yuxarıda cədvəl 1-də təqdim olunmuş ÜST tövsiyələrini (2015) rəhbər tutmaq olar. Cədvəldən görünür ki, VƏT-in təyin olunması üçün vacib kriterilərdən biri ALAT aktivliyinin dəyişməsinin xarakteridir – göstəricilər stabil normal olduğu zaman VƏT-nin dərhal aparılması kifayət qədər əsaslı hesab edilmir. İstisnayı yalnız qaraciyər toxumasında fibrozun inkişaf əlamətləri aşkarlanan xəstələr təşkil edir.

## r-İFN PREPARATLARININ ƏLAVƏ TƏSİRLƏRİNİN TƏZAHÜRLƏRİ HAQQINDA

r-İFN preparatların təyini zamanı aşağıdakıları nəzərə almaq lazımdır.

Birincisi, uzunmüddətli yeridilmə zamanı bu preparatlar hemo-poezin 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, anadangəlmə (antigen-asılı olmayan) immunitetin amillərini stimülə edərək, bu preparatlar qazanılmış (antigen-asılı) immunitet amillərinə, xüsusən bakterial infeksiyalara rezistentliyi təmin edən amillərinə cüzi depressiv təsir göstərə bilər. Ona görə bu preparatların yeridilməsi fonunda ikincili bakterial infeksiyalar inkişaf edə bilər.

Dördüncüsü, bu preparatlar əsas toxuma uyğunluğu kompleksinin antigenlərinin ekspressiyasını stimülə 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, uzun müddətli yeridilmə zamanı bu preparatlar neyrotrop təsir göstərərək, nəinki psixiki - emosional sferada və ali sinir fəaliyyətində, həmçinin somatik və vegetativ sinir sisteminin fəaliyyətində də pozuntular yarada bilər.

Nəzərə almaq lazımdır ki, r-İFN preparatlarının əəlvə təsirlərinin baş vermə tezliyi və təzahürü bir tərəfdən preparatların dozasından, rejimin intensivliyindən və onların yeridilmə müddətindən, digər tərəfdən orqanizmin əsas funksional sistemlərinin vəziyyətindən, interkurrent patologiyanın varlığı və xarakterindən, həmçinin xəstələr tərəfindən fərdi olaraq müalicənin necə keçirilməsindən asılıdır.

Buna görə, r-İFN preparatlarının dozalarının eskalasiyası və rejimin tezləşdirilməsi yanaşı təsirlərin qeyd olunma tezliyinin və təzahürünün artırılmasına gətirir. Mövcud olan VƏT proqramları bu preparatların effektivliyi və onların yaratdığı yanaşı təsirlərin tezliyi arasında bir kompromisdir.

## r-İFN PREPARATLARININ TƏYİNİNƏ ƏKS-GÖSTƏRİŞLƏR

r-İFN 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.

Cədvəl 4. 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 müşayiət 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 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.

Bununla əlaqədar olaraq, r-İFN preparatlarının təyininə mütləq və nisbi əks-göstərişlər ayırd edilir. Əgər mütləq əks-göstərişlər bu preparatların təyininindən tamamilə imtina olunması deməkdirsə, nisbi əks-göstərişlər olduqda, xəstənin periferik qanı 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 4-cü cədvəldə göstərilmişdir.

## VƏT TƏYİNİNƏ QƏDƏR XƏSTƏLƏRİN MÜAYİNƏSİ

r-İFN preparatları ilə aparılan VƏT-in təyin olunmasından öncə xəstələrin müayinəsinin məqsədi – həmin preparatların yanaşı təsirlərini gücləndirən xəstəliklərin və struktur-metabolik homeostazda olan dəyişikliklərin aşkar edilməsidir ki, onlar müalicə zamanı ağır fəsadların inkişaf riskini artıraraq VƏT-in aparılmasını məhdudlaşdırır və ya ümumiyyətlə qeyri-mümkün edə bilər.

Buna görə r-İFN preparatları ilə müalicəsi lazım 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 xəstələr qaraciyərin ultrasəs müayinəsini, həmçinin EKQ və döş qəfəsinin rentgenoqrafiyasını keçməlidirlər.

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

Bu xəstələrin mütləq laborator müayinələri 5-ci cədvəldə göstərilmişdir.



Cədvəl 5. XBH-li xəstələrə virusə leyhinə terapiyanın başlamasından əvvəl 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 miqdarının təyini
6. Qanda ferritinin konsentrasiyasının miqdarının təyini
7. Qanda qlükozanın konsentrasiyasının miqdarının təyini
8. Qanda kreatininin konsentrasiyasının miqdarının təyini
9. Koaquloqrammanın əsas göstəricilərinin təyini
10. Qanda HİV-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 lazım olan xəstələrin terapiyadan əvvəl müayinəsi zamanı müalicə prosesində bu və ya digər ağırlaşmaların yaranma riskinin qiymətləndirilməsinə imkan verən bir sıra digər müayinələrin aparılması vacibdir. Bu müayinələr 6-ci cədvəldə sadalanmışdır.

Cədvəl 6. XBH-li xəstələrə virus əleyhinə 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 əvvəlcədən 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 iki müayinə mütləq aparılmalıdır.

1. Qaraciyər fibrozunun inkişaf dərəcəsini kəmiyyətcə təyin etməyə imkan verən qaraciyər elastoqrafiyası. Əgər o, F4-ə uyğun gəlicə, o zaman xəstə bir sıra əlavə müayinələr, o cümlədən, fibrozofaqoskopiya (qida borusu venaların vəziyyətini qiymətləndirmək üçün), qaraciyər damarlarının doppleroqrafiyası (qarı venası sistemində qan dövranının vəziyyətinin qiymətləndirilməsi üçün) və qarın boşluğu orqanlarının kompyuter tomoqrafiyası (qarın boşluğunda kiçik miqdarda mayenin aşkarlanması üçün) keçməlidir. Əgər xəstədə qaraciyər sirrozunun inkişafının əlamətləri müəyyən edilərsə, o zaman VƏT çox ehtiyatla və diqqətli monitorinq fonunda aparılmalıdır.

2. Xəstədə virus yükünün, yəni onun qanında virus DNT-sinin konsentrasiyasının təyini. Müalicədən əvvəl xəstədə təyin olunmuş virus yükü sonralar viremiyanın "ilkin" səviyyəsi kimi istifadə olunur.

## XBH-nin 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 olduğda bu şans yüksəlir, əksinə, xəstədə kurabellik prediktorlarının sayı az olduğda, VƏT-nin effektivliyinin böyük ehtimalla aşağı olacağı gözlənilir.

Bu prediktorlar şərti olaraq 3 qrupa bölünür: 1) Xəstənin xüsusiyyətləri ilə bağlı olanlar 2) XBH-nin xüsusiyyətləri ilə bağlı olanlar və 3) HBV-infeksiyasının və XBH-nin xüsusiyyətləri ilə bağlı olanlar. Bu prediktorlar 7-ci cədvəldə əks olunmuşdur.

### r-İFN PREPARATLARINI DAXİL EDİLMİŞ KOMBİNƏOLUNMUŞ VƏT PROQRAMLARI

XBH-li xəstələrin VƏT proqramı dedikdə, r-İFN preparatlarının rejimi, dozası və yeridilmə müddəti başa düşülür.

XBH xəstələrinin müalicəsi üçün cədvəl 8-də təqdim olunan 3 proqram istifadə edilə bilər.

Cədvəl 7. XBH-nin kurabellik prediktorları

PASİYENTLƏRİN PARAMETRLƏRİ	40 yaşdan aşağı yaş həddi; qadın cinsi; avropa irqinə mənsubiyyət; aşağı bədən kütləsinin indeksi; anamnezdə alkoqolizmin olmaması; anamnezdə keçirilmiş klinik manifest kəskin hepatit B; HBV ilə yetkin yaşda yoluxma.
XƏSTƏLİYİN PARAMETRLƏRİ	qaraciyər sirrozunun histoloji əlamətlərinin olmaması; aminotransferazaların aktivliyinin cüzi yüksəlməsi (lakin normanın yuxarı həddindən 1,5 dəfədən az olmayaraq); qanda bilirubinin nisbətən aşağı səviyyəsi.

İNFEKSİYANIN PARAMETRLƏRİ	HBV-nin “vəhşi” növü ilə törədilmiş infeksiyanın müəyyən edilməsi (bu zaman qanda HBeAg və ya anti-HBe aşkarlanır); D genotipinə aid olmayan virusla törədilən infeksiyanın olması; virus yükünün aşağı olması; qanda sirkulədən immun komplekslərin yüksək səviyyədə olması; virusla yoluxmanın VƏT-in başlanmasından 3-4 ildən gec olmaması; digər hepatit virusları və İİV ilə yoluxmanın seroloji markerlərinin olmaması.
------------------------------	---

Cədvəl 8. r-İFN preparatlarının tətbiqi ilə XBH-li xəstələrin müalicə proqramları

№	Gündəlik doza	Yeridilmə yolu	Yeridilmə rejimi	Müalicə müddəti
1	4,5-6 mln BV	dəri altı	3dəfə/ həftədə	6 ay
2	4,5-6 mln BV	dəri altı	6dəfə/ həftədə	6 ay
3	9,0-12 mln BV	dəri altı	3dəfə/ həftədə	6 ay

1-ci proqram daha geniş tətbiq edilir. Lakin HBV və hepatit D virusu (HDV) ilə törədilmiş qarışıq infeksiya aşkarlandıqda və xəstələrdə kifayət qədər kurabellik prediktorlarının olmaması səbəbindən gözlənilən terapevtik effektin əldə edilmə şansı az olduğu hallarda, VƏT-nin müddəti 12 aya kimi uzadıla bilər.

XBH-nin residivləri olan və əvvəllər VƏT almış, lakin sağalmamış xəstələrin təkrar müalicəsi zamanı onun müddəti 12 aya qədər uzadılır. Belə xəstələrin təkrar VƏT-i r-İFN preparatlarının daha yüksək dozaları ilə və ya daha intensiv rejimdə aparılmalıdır.

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 şərtilə 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.

## VİRUSƏLEYHİNƏ TERAPİYANIN EFFEKTİVLİYİNİN QIYMƏTLƏNDİRİLMƏSİ

VƏT-nin effektivliyinin əsas obyektiv kriterisi xəstənin qanında virus yükünün təyin olunmayan səviyyəyə kimi düşməsi və ya virus DNT-sinin miqdarının VƏT-in başlanmasından əvvəl təyin olunan “ilkın” səviyyə ilə müqayisədə ən azı 100 dəfə azalması faktının qeyd edilməsidir.

VƏT-in başlanmasından əvvəl əsas qaraciyər fermentlərinin (AlAT və AsAT) aktivliyinin yüksəlməsi müəyyən edilən xəstələrdə VƏT-in effektivliyinin “erkən” qiymətləndirilməsi zamanı bu fermentlərin normallaşması faktı da nəzərə alınmalıdır.

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 DNT-sinin yoxluğu hesab edilir. Əgər VƏT bitdikdən sonra xəstənin qanında HBV-nin DNT-si aşkar edilərsə, terapiya effektiv hesab edilərsə, o zaman müalicə müvəffəqiyyətli hesab edilir.

Eyni zamanda VƏT-nin aparılması prosesində onun effektivliyinin monitorinqi (cari monitorinq) məqsəduyğun hesab edilir. Bu qiymətləndirməni müalicənin hər 2 və 3 ayından bir aparırlar. Əgər: 1) virus yükü əvvəlki nəticə ilə müqayisədə 100 dəfə (yəni 2 lg) enmiş və 2) AlAT və/və ya AsAT 2 dəfədən az olmayaraq

enmişdirsə o zaman VƏT-ni effektiv hesab etmək olar. Əgər bu əlamətlərdən heç biri aşkar edilməmişdirsə, VƏT kifayət qədər effektiv hesab edilməməlidir və dayandırıla bilər.

Müalicənin uzaq nəticəsi əldə edilmiş remissiyanın, yəni residivsiz dövrün müddəti ilə təyin olunur. XBH-li xəstələrin sağalmasından o zaman danışmaq olar ki, VƏT bitdikdən sonra 6 aydan artıq müddətdə xəstənin qanında virus DNT-si aşkar edilməsin.

## MÜALİCƏ PROSESİNDƏ XƏSTƏNİN VƏZİYYƏTİNİN MONİTORİNQİ

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

Bu monitorinq müalicədən əvvəl başlamalıdır, çünki “ilkın” 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 XBH-li xəstələrin monitorinq planı  
və müayinələrin aparılma tezliyi

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

Qeyd etmək lazımdır ki, adətən r-İFN preparatlarının yeridilməsindən 1,5-2,5 ay sonra XBH-li xəstələrin orta hesabla üçdə birində xəstəliyin kəskinləşməsi qeyd olunur ki, bu zaman tranzitor olaraq ALAT aktivliyinin bir neçə dəfə artması, bəzən də bilirubinun səviyyəsinin bir qədər artması (müalicədən əvvəlki göstəricilər ilə müqayisədə) qeyd olunur. “Sitolitik kriz” adlanan bu fenomen çox güman ki, yoluxmuş hepatositlərin İFN-nun immunmodullaşdırıcı təsiri altında immunvasitəli lizisinin aktivləşməsinin nəticəsidir.

Bəzi xəstələrdə qeyd olunan ağır gedişatlı sitolitik kriz hər tərəfli müşahidə tələb edir, nadir hallarda isə İFN dozasının aşağı salınması və ya hətta terapiyanın dayandırılmasını tələb edə bilər. Belə krizlər yalnız qaraciyər sirrozunun əlamətləri olan XBH-li xəstələr üçün təhlükəlidir.

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

XBH-li xəstələrdə virus əleyhinə terapiyanın aparılmasını məhdudlaşdıran əsas amillərdən biri r-İFN preparatlarının əlavə təsirlərinin tez-tez baş verməsidir. Ona görə bu preparatların əlavə təsirlərinin profilaktikasının effektivliyinin yüksəldilməsi mühüm əhəmiyyət kəsb edir.

Belə profilaktika iki prinsipin riayət olunmasından ibarətdir:

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

qaneedicu “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
Qripabənzər 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



Qripəbənzer sindromun təzahürləri (hərərətın yüksəlməsi, halsızlıq, bel və ayaqlarda əzələ-oynaq ağrıları) yalnız kəskin təzahürlü vəziyyətlərdə, xüsusən hərərətın 38°C-dən yüksək olduđu 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 mielodepressiv təsiri ilə bağlı əlavə təsirlər təşkil edir. Məhz bu əlavə təsirlər VƏT-nin dayandırılmasına əsas səbəb olur.

VƏT alan XBH-li xəstələrdə leykopeniya, və ilk növbədə neytropeniya multikomponent xarakter daşıyır, amma o, 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 olduđu zaman r-İFN dozası iki dəfə azaldılır, 1000/mkl olduđu zaman isə onun vurulması dayandırılır);

2) Sümük iliyinin sələf hüceyrələrinin yetişməsinə tezləşdirmək qabiliyyətinə malik olan leykositlər koloniyastimulədedici

faktorlarının (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) trombopoetinin (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 tezləşdirən 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 edilirsə, r-IFN preparatların yeridilməsi dərhal dayandırılmalıdır.

## ƏDƏBİYYAT

1. Соринсон С.Н. Вирусные гепатиты в клинической практике. СПб.: Теза, 1996, 306 с.;
2. Мамедов М.К., Шапиро Б.Я. Лечение трансфузионных вирусных гепатитов рекомбинантным альфа-интерфероном. Под ред. М.В. Невского. Ташкент: Юлдыз, 1999, 100 с.;
3. Мамедов М.К., Кадырова А.А. Интерфероны и их применение в клинической медицине. Под ред. Т.А. Семененко. М.: Кристалл, 2005, 288 с.;
4. Львов Д. К., Шахгильдян И.В. Гепатит В. / руководство по вирусологии. Под ред. Мамедов Д.К. Львова. М.: МИА, 2013, с.672-681;
5. Абдурахманов Д.Т. Хронический гепатит В и D. М.: Геотар-Медицина, 2010, 288
6. European Association for the study of the liver. EASL. Clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B. // J.Hepatology, 2009, v.50, p.227-242;
7. WHO global hepatitis programme / Prevention and control of viral hepatitis infection: intern strategy for global action 2012-2014. WHO: Geneve, 2013, 58 p.;
8. WHO Hepatitis B treatment workshop. Geneve, 2010, 36 p.;
9. Wiersma S., McMahon B., Pawlotsky J. et al. Treatment of chronic hepatitis B virus infection in resource-constrained settings: expert panel consensus. // Liver International, 2011, v. 31, p. 755-761;
10. Мамедов М.К., Дадашева А.Э., Нагиева Н.М. и др. Оценка эффективности рекомбинантных и пегилированных интерферонов, использованных в режиме монотерапии при лечении больных хроническим вирусным гепатитом В. // Биомедицина, 2014, N.3, с.13-15;
11. Guidelines for prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. WHO, march 2015, 134p.;

12. Мамедов М.К. / Хроническая инфекция, вызванная вирусом гепатита В: мультивариантность естественной эволюции и исходов, как основа клинико-патогенетического полиморфизма хронического гепатита В. / Биомедицина, 2012, №1, с.3-13;
13. Мамедов М.К. Успехи, проблемы и перспективы этиотропной терапии больных хроническим гепатитом В. // Современные достижения азербайджанской медицины, 2012, №1. с. 3-12;
14. Мамедов М.К. / Хроническая инфекция, вызванная вирусом гепатита В: мультивариантность естественной эволюции и исходов, как основа клинико-патогенетического полиморфизма хронического гепатита В. / Биомедицина №1/2012 / с.3-13
15. Жданов К.В. Перспективы комбинированной терапии хронического гепатита В. // Клинич. Гастроэнтерол. и гепатология, 2009, т. 2, №. 5, с. 330-334;
16. Hepatitis B virus. Eds. C.Lai, S.Locarnini. London.: Internationalmedical press. 2009, 350 p.;
17. Бакулин И.Г. Противовирусная терапия хронического гепатита В: состояние проблемы, алгоритмы лечения. // Современные медицинские технологии, 2010, № 4, с. 76-79;
18. Мамедов М.К., Миришли Н.М., Пашабейли С.Э. Роферон-А (интерферон альфа-2а) в лечении острого вирусного гепатита В. Методические рекомендации. Баку, 1998, 15 с.

## ŞƏRTİ İXTİSARLAR

AlAT – alaninaminotransferaza  
AsAT - aspartataminotransferaza  
HCV - hepatit C virusu  
İFN - insan alfa-interferonu  
BV - beynəlxalq vahidlər  
VƏT – virus əleyhinə terapiya  
r-İFN - rekombinant alfa-interferon  
PEG-İFN - pegiləolunmuş interferon  
XBH - xroniki viruslu B hepatiti