

“Жигарнинг Сурункали Касалликларида Биокимёвий Кўрсаткичлар Даражасига Қараб Дори Воситаларининг Фармако-Иқтисодий Самарадорлигини Аниқлаш”

Нурбаев Ф. Э¹, Назарова М. Н²

Муаммонинг долзарблиги: Дунёда сурункали жигар касалликлар фармакотерапияси, айниқса сурункали вирусли гепатитлар ва жигар циррозларини даволаш, уларнинг оқибатларини олдини олиш тиббий ва ижтимоий муаммо бўлиб қолмоқда. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти маълумотида кўра барча касалликлар ичида жигар циррозидан ўлим ўнинчи ўринда туради². Жигар касалликларнинг профилактикаси, диагностикаси ва даволаш усуллари ривожланишига қарамадан жигар касалликлардан ўлим етакчи ўринларни эгаллаб келмоқда. Сўнгги йилларда қатор миллий ва хорижий тавсияномаларлар ишлаб чиқилишига қарамадан, клиник амалиётда жигар касаллигининг фармакотерапиясида қўлланиладиган дори воситалари билан даволаш стандартларда кўрсатилган дори воситалари ўртасида кескин фарқ мажуд. Бу эса ўз навбатида чуқур фармакоэпидемиологик тадқиқотлар ўтказиш зарурлигини кўрсатади. Сурункали жигар касалликлар (СЖК) бор беморларни даволаш жараёни катта моддий ҳаражатларни талаб қилади - бу нафақат даволаниш учун тўлов, балки вақтинчалик ёки доимий иш қобилиятини йўқотиши билан боғлиқ бўлган билвосита ҳаражатлардир. Шунинг учун СЖК замонавий ва самарали даволаш усулларида фойдаланиш устивор йўналишлардан бўлиб қолмоқда.

Дунёда вирусли ва вируссиз сурункали гепатитлар ва жигар циррозини эрта диагностикаси ва даволаш бўйича юқори самарадорликка эришиш мақсадида қатор илмий тадқиқотлар амалга оширилмоқда. Шу мақсадда сурункали жигар касалликларнинг тарқалишини ўрганиш, уларнинг асоратлари ва салбий оқибатлари жумладан жигар циррозига олиб келишига алоҳида эътибор берилмоқда. Вирусли ва вируссиз сурункали гепатитлар, жигар циррозидида фиброзланиш жараёнларини эрта ташхислаш ва даволаш сурункали жигар касалликлар асоратларини олдини олишга қаратилган муҳим муаммолардан бирига айланган³.

Ҳозирги кунда мамлакатимиз соғлиқни сақлаш тизимини ислоҳ қилиш бўйича амалга оширилган тадбирлар натижасида, аҳоли саломатлигини мустаҳкамлаш ва сурункали жигар касалликларини эрта ташхислаш ва даволаш самарадорлигини ошириш, касалликларнинг олдини олишга қаратилган самарали тадбирлар ўтказилмоқда. 2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устивор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегиясида, жумладан “соғлиқни сақлаш, энг аввало унинг аҳолига тиббий ва ижтимоий-тиббий хизмат кўрсатиш сифатини ошириш тизимини янада ислоҳ қилиш” вазифалари белгилаб берилган.

Ушбу вазифалардан келиб чиққан ҳолда, сурункали гепатит ва жигар циррозларини эрта аниқлаш, касалликни олдини олиш ва даволашнинг клиник самарадорлигини ошириш ва дори воситаларининг фармако-иқтисодий самарадорлигига эътибор бериш муҳим илмий аҳамият касб этади.

Ишнинг мақсади: Холстаз синдроми устиворлигида кечувчи жигарнинг сурункали касалликларида УДХК(Урсосан) дори воситасининг фармако-иқтисодий самарадорлигини баҳолаш.

^{1,2} Бухоро давлат тиббиёт институти



Тадқиқот услуги ва материаллар.

Биз 2021 -2022 йиллар давомида Бухоро вилояти кўп тармоқли тиббиёт марказида холестаза устиворлигида кечувчи жигарнинг сурункали касаллиги бор бўлган 60 нафар бемор гастроэнтерология бўлимида стационар шароитда даволанган беморлар олинди. Вирусга қарши этиотроп дори препаратлари билан урсодокси холли кислота билан қўлланилди.

60 нафар стационар шароитида Бухоро вилоят кўп тармоқли тиббиёт марказининг гастроэнтерология бўлимида ётиб даволанган беморлар уч гуруҳга ажратилди, иккита асосий ва бирта назарат гуруҳларга бўлинди. 1) Асосий:холестаза устиворлигида кечувчи 20 нафар бемор сурункали вирусли гепатит В бор беморлар.2) Асосий:холестаза устиворлигида кечувчи 20 нафар жигар циррози В вирус этиологияли беморлар.3) Назорат:холестаза устиворлигида кечувчи беморларнинг 20 нафар сурункали вирусли жигар касаллиги бор беморлар.Беморларнинг ўртача ёши 20 -60 ёшгача бўлган беморлар олинган.Беморлар жинси бўйича 30 нафар бемор аёл ва 30 нафар бемор эркак жинсига мансуб.Беморлар лабаратор ва инструментал текширувлардан ўтказилди.Қонинг биокимёвий таҳлили ва УЗИ , ПЦР ва Фиброскан аппаратларидан ўтказилди.

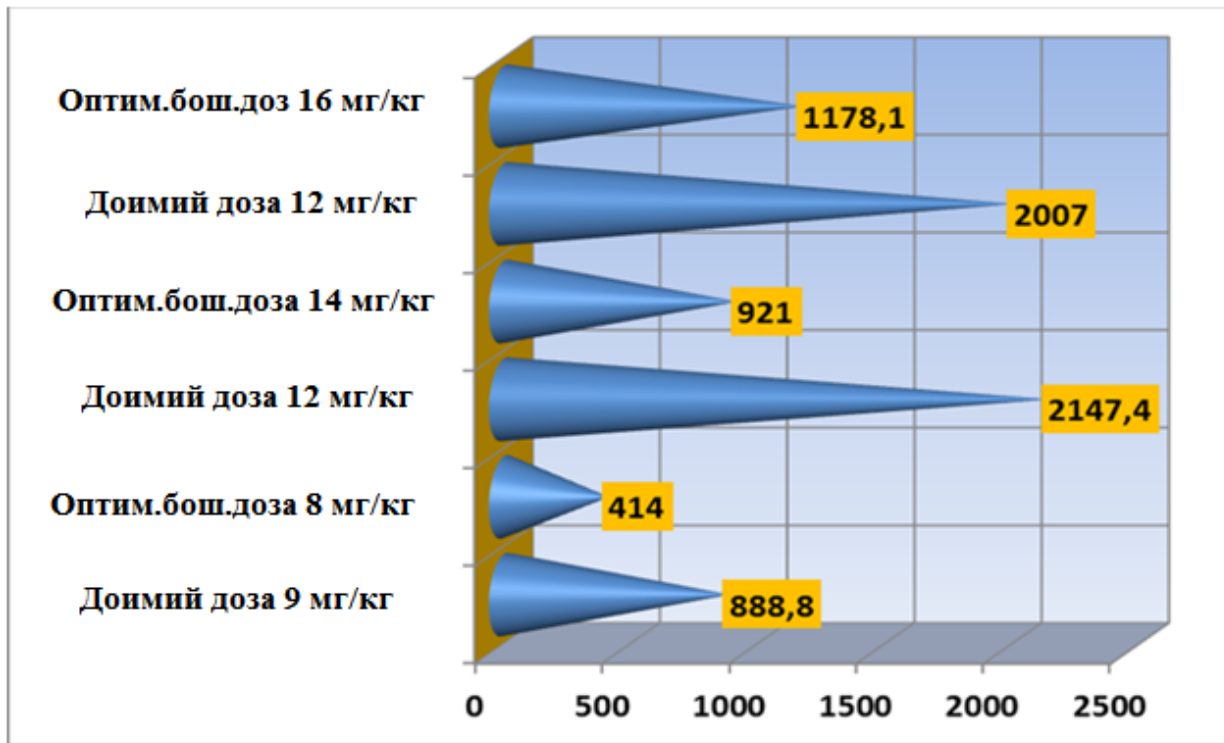
Олинган натижалар:СЖК дифференциаллашган ҳолда урсосанни ҳар хил бошланғич дозаларда бериш ва уни босқичма-босқич даволаш жараёнида 3 ой давомида ҳар 30 кунда бир мартаба қондаги билирубин, щелочной фосфатаза, гтп миқдорига боғлиқ ҳолатда камайтириб бориш ва бу кўрсаткичларнинг меъёрга тушиши билан дори воситасини қабул қилишни тўхтатиш тавсия этилди.Биз биокимёвий кўрсаткичлар: Билирубин ва ЩФ, ГГТП кўрсаткичлар даражасига қараб уч гуруҳга ажратдик.

- 1) Енгил даража (Билирубин 20-40 мкмоль\л ёки ЩФ 100-200 у.е. ёки ГГТП 60 -80 у.е.)бу ҳолатда биз биокимёвий кўрсаткичлар даражасига қараб қуюдаги дозаларда дори воситасини тавсия қилдик.УДХК(урсосан 8-10 мг\кг) .
- 2) Ўрта даражаси (Билирубин 40-60 мкмоль\л ёки ЩФ 200-300 у.е. ёки ГГТП 80 -100 у.е.) Бунда биз биокимёвий кўрсаткичлар даражасига қараб қуйидаги дозаларда дори воситасини тавсия қилдик.УДХК(урсосан 12-14 мг\кг
- 3) Оғир даражаси (Билирубин 60 ва кўп мкмоль\л ёки ЩФ кўпроқ 300 у.е. ёки ГГТП 100-120 у.е.) бу ҳолатда биз биокимёвий кўрсаткичлар даражасига қараб қуюдаги дозаларда дори воситасини тавсия қилдикУДХК (урсосан 16-18 мг\кг)

Сурункали гепатит билан касалланган беморларни холестаза оғирлик даражасига кўра даволашда ишлатиладиган урсосаннинг курс дозалари (мг/кг да).

Қуйидаги диаграммадан кўриниб туриптики биокимёвий кўрсаткичлар даражасига эътибор бермасдан доимий дозада урсосанни 9мг/кг берганимизда дори сарфи 888.8мг/кг ,биокимёвий кўрсаткичларга эътибор бериб урсосанни 8мг/кг берганимизда 414мг/кг ташкил қилди.Доимий дозада 12мг/кг берганимизда 2147,4мг/кг ташкил қилди, биокимёвий кўрсаткичларга эътибор берилганда эса 14мг/кг берганимизда ҳам 921мг/кг ташкил қилди.Доимий дозада 12мг/кг урсосанни биокимёвий кўрсаткичлар эътибор бермасдан бериш 2007мг/кг ташкил қилди.Оптималлаштирилган дозада урсосанни 16мг/кг берилганда эса бу кўсаткич 1178,1 ташкил қилди.





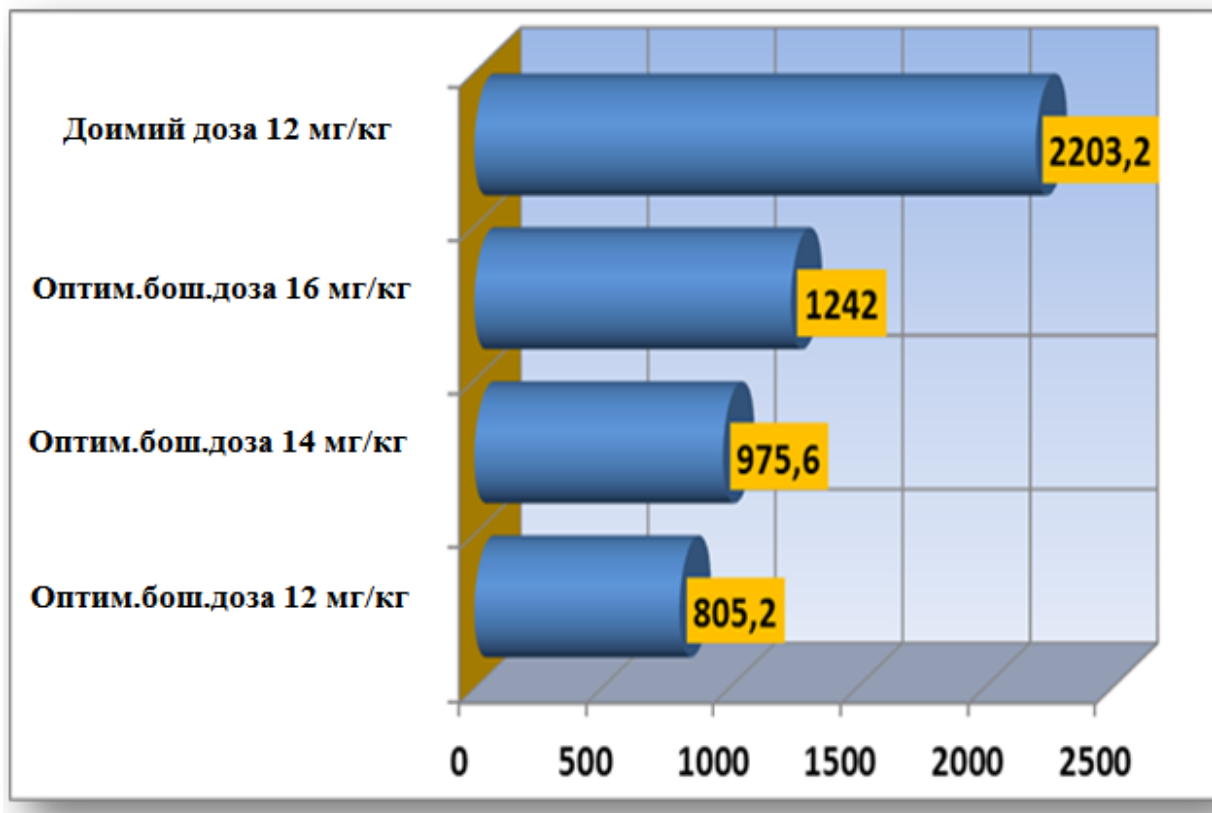
Шундай қилиб доимий равишда таҳлил натижаларига эътибор бермасдан урсосан препаратини қўллашда кўп миқдорда дори сарфланишига сабаб бўлади. Таҳлил натижалари белирубин ва щф миқдорига қараб урсосанни тавсия этиш бир неча баробар дори сарфини камайтиради ва юқори фармако-иқтисодий самарадорликка эга эканлиги исботланди.

Демак, сурункали гепатитларни дифференциаллашган даволашда бир бемор учун керак бўлган урсосаннинг умумий курс дозаси холестатик синдромнинг энгил, ўрта ва оғир даражаларига қараб анъанавий схемага нисбатан 73.4, 52.6 ва 39.7га пасайтирилган, яъни курс дозасининг камайиши жигар ичи холестазининг оғирлигига тескари пропорционал самарадорликни кўрсатди.

Жигар циррози В синфи билан хасталанган беморларда холестаза оғирлик даражасига қараб даволашда ишлатиладиган урсосан дори воситасининг бошланғич дозаси ва курс дозаларининг турли вариантлари (мг/кг да)

Ушбу пастдаги диаграммадан кўриниб турибтики доимий таризда, биокимёвий натижаларга қарамасдан урсосанни бир хил 12мг/кг берганимизда 2203.2мг ташкил қилади. Бошланғич дозаси 12мг/кг берганимизда уч баробар дори сарфи камайганлиги кўз олдимизда яққол номоён бўлди. Бошланғич дозаси 14мг/кг берганимизда доримик дори икки баробар камайди. Бошланғич дозаси 16мг/кг берганимизда бир баробар дори сарфи камайганлиги исботланди.





Хулоса: 2021 -2022 йиллар давомида Бухоро вилояти кўп тармоқли тиббиёт марказида холестази устиворлигида кечувчи жигарнинг сурункали касаллиги бор бўлган 60 нафар бемор гастроэнтерология бўлимида стационар шароитда даволанган беморлар олинди. Жигар циррози В–синфи, сурункали гепатитларнинг ўрта ва оғир даражаларида урсосаннинг бошланғич дозасини турли шаклларида дифференциаллашган ҳолатда бериш ва даволаш давомида босқичма–босқич камайтириш даволаш муддатини 3 ойга қисқартиради ва дори сарфини 2-3 баробарга камайганлиги исботланди. Сурункали вирусли гепатит В касалликларида холестази оғирлик даражасига ва биокимёвий кўрсаткичлар, яъни билирубин, гамма-глутамилтрансфераза, ишқорий фосфатаза даражасига қараб урсосан суткалик дозасини оптималлаштириш урсосаннинг курс дозасини камайтириб, шу дори воситасининг стандарт дозасини қабул қилган беморлардагидек бир хил клиник самарадорликка эга эканлиги аниқланди. Шундай қилиб, холестази синдроми устиворлиги билан кечувчи сурункали жигар хасталикларида унинг оғирлик даражаларига қараб урсосан препаратини табақалашган миқдорда қўллаш ва ушбу синдром кўрсаткичларига биноан босқичма-босқич миқдорини камайтириб бориш тиббий самарадорлик билан бир қаторда муайян иқтисодий самарадорлик ҳам намоён этиши кўрсатилган

Адабиётлар рўйхати.

1. Ghany MG, Nelson DR, Strader DB et al. American Association for Study of Liver Diseases. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2011 Oct;54(4):1433-44.
2. Mücke MM, Mücke VT, Lange CM, Zeuzem S. Managing hepatitis C in patients with the complications of cirrhosis. *LiverInt.* 2018 Feb;38Suppl 1:14-20. doi: 10.1111/liv.13636.
3. Хикматуллаева А.С., Мусабаев Э.И., Абдукадырова М.А., Асилова М.У., Шарапов С.М. Оценка масштабов распространения HCV инфекции в республике Узбекистан. *Журнал теоретической и клинической медицины*, 2016. - №4. – С.119-122.



4. Хикматуллаева А.С. Оценка экономического бремени, обусловленного вирусными циррозами печени в Узбекистане. Журнал теоретической и клинической медицины, 2017. – №3. – С.110-112.
5. Muriel P, Rivera-Espinoza Y. Beneficial drugs for liver diseases. J Appl Toxicol. 2008 Mar; 28(2):93-103.
6. Бабак О.Я., Фадеенко Г.Д., Игнатова В.А. Перспективы направления лечения хронических гепатитов ВиС // Сучасна гастроентерол.— 2001. — № 2. — С. 39—42.
7. Management of hepatitis C. A national clinical guideline. Edinburgh (Scotland): Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN); 2006 Dec. 49 p. (SIGN publication; no. 92).
8. Guntermann K.-J., Kuenker A., Kuntz E., Dro-Yotkiz M. Activity of essential phospholipids (EPL) from soybean in liver diseases. Review, Pharmacological reports, 2011, 63, 643-659.
9. Dhiman R.K., Chawla Y.K. Herbal medicines for liver diseases. Dig. Dis. Sci. 2005; 50: 1807—1812.
10. Яковенко Э.П. Современные подходы к выбору гепатопротекторов при хронических заболеваниях печени // Укр. мед. часопис.— 2008.— № 6.— С. 16-19.
11. Харченко Н.В. Урсодезоксихолевая кислота и препараты липосомальных форм эссенциальных фосфолипидов в лечении больных с оверлен синдромами // Журнал практичного лікаря.— 2001. № 4. С. 25—27.
12. Козько В.Н., Анцыферова Н.В., Соломенник А.О. и др. Клиническая эффективность урсодезоксихолевой кислоты у больных хроническим гепатитом С // Научные ведомости I | Серия Медицина. Фармация. -2013.- № 11.- Выпуск 22.-С.123-127.
13. Makino I. Tanaka H. От холеритического препарата до иммуномодулятора: исторический обзор применения урсодезоксихолевой кислоты // Ліки України.- 2009.- №6.- С.102-105.
14. Дроговоз С.М. Особенности фармакотерапии урсодезоксихолевой кислоты // Провизор.— 2008.— № 9.— С.17—19.
15. Лейшнер У. Новые аспекты терапии с использованием урсодезоксихолевой кислоты // Сучасна гастроентерол.— 2004.— № 3.— С. 60—61.
16. Орзиев З.М., Нурбоев Ф.Э., Оценка способа эффективной терапии урсосаном при ХЗП; Терапевтический вестник Узбекистана .Тошкент -2014.- №4.-С. 26-29.
17. Клиническое руководство по диагностике, лечению и профилактике хронических гепатитов В и С в первичном звене здравоохранения \Под рук. Асадова Д.А. Т. 2013. 47с.
18. «О мерах по совершенствованию борьбы с вирусными гепатитами в республике» Приказ №5 от 5.01.2012 Минздрав РУз.
19. Kutala BK, Mouri F, Castelnau C et al. Efficacy and safety of sofosbuvir-based therapies in patients with advanced liver disease in a real-life cohort. Hapat Med. 2017 Dec 18;9:67-73. doi: 10.2147/HMER.S149578.
20. Suda G, Ogawa K, Morikawa K, Sakamoto N. Treatment of hepatitis C in special populations. J Gastroenterol. 2018 Jan 3. doi: 10.1007/s00535-017-1427-x.
21. Aspinall AI, Shaheen AA, Kochaksaraei GS et al. Real-world treatment of hepatitis C with second-generation direct-acting antivirals: initial results from a multicentre Canadian retrospective cohort of diverse patients. CMAJ Open. 2018 Jan 5;6(1):E12-E18. doi: 10.9778/cmajo.20170059.
22. Hézode C. Treatment of hepatitis C: Results in real life. Liver Int. 2018 Feb;38Suppl 1:21-27. doi: 10.1111/liv.13638.



23. Calvaruso V, Petta S, Craxì A. Is global elimination of HCV realistic? *Liver Int.* 2018 Feb;38Suppl 1:40-46. doi: 10.1111/liv.13668.
24. Jensen DM, Marcellin P, Freilich B et al. Re-treatment of patients with chronic hepatitis C who do not respond to peginterferon-alpha 2b a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009;150:W97–W528.
25. Ji F, Wei B, Yeo YH et al. Systematic review with meta-analysis: effectiveness and tolerability of interferon-free direct-acting antiviral regimens for chronic hepatitis C genotype 1 in routine clinical practice in Asia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018 Jan 12. doi: 10.1111/apt.14507.
26. Нурбаев Ф.Э., Сулейманов С.Ф., Садыкова С.Ш., Махмудов Б.Ф., Хикматов Б.Ф., Муродова Г.Я. «Эндогенная интоксикация как фактор развития внутрипеченочного холестаза при хроническом гепатите «В» Актуальные проблемы современной медицины 2012. № 1-2 133-135 стр Палтава.
27. Нурбаев Ф.Э. « A new approach in the ursotherapy of biliary form of aagenaes syndrome» The Fourthh European Conference on Diologi and Medikal 2015. 104-105 стр. Австрия. Вена.
28. Нурбаев Ф.Э., Жумаев Б.З., Солиев О.О, Савронов Э.Э. Хожиметов А.А., Ахмадалиев Н.Н. «Значение изменений активности ферментов с различной внутриклеточной локализации у больных вирусным гепатитом В» Научный журнал. Инфекция, иммунитет и фармакология. 2010 №5. 53-55 стр Ташкент.
29. Нурбаев Ф.Э., Рахматова Д.Б., Савронов Э.Э., Солиев О.О. «Выбор назначения гепатопротекторов у больных хроническими заболеваниями печени» Научный журнал. Проблемы биологии и медицины 2011. №1. 26-29 стр. Самарканд

