

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМий

Д

БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

Р

А

Ж

А

Л

А

Р

Б

Е

Р

ЖАРЫЛКАСЫНОВА ГАУХАР ЖАНУЗАКОВНА

В

Ч

И

**АНЕМИЯ: ТАРҚАЛИШИ, ЭТИОЛОГИК СТРУКТУРАСИ,
ЎЗБЕКИСТОН АҲОЛИСИ ЎРТАСИДА АНТИАНЕМИК ДОРИ
ВОСИТАЛАРИНИНГ ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЯСИ ВА
ФАРМАКОЭКОНОМИКАСИ
РАҚАМЛИ ИЛМий КЕНГАШ**

14.00.05 – Ички касалликлар

**тиббиёт фанлари доктори (DSc) диссертациясининг
АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ – 2021

УДК: 615.014:616.155-085

**Тиббиёт фанлар доктори (DSc) диссертацияси автореферати
мундарижаси**

Оглавление автореферата диссертации доктора медицинских наук (DSc)

Contents of dissertation abstract of doctor of science (DSc)

Жарылкасынова Гаухар Жанузаковна

Анемия: тарқалиши, этиологик структураси,
Ўзбекистон аҳолиси ўртасида антианемик
дори воситаларининг фармакоэпидемиологияси ва
фармакоэкономикаси 3

Жарылкасынова Гаухар Жанузаковна

Анемия: распространенность, этиологическая структура,
фармакоэпидемиология и фармакоэкономика
антианемических лекарственных средств в популяции
Узбекистана..... 28

Jarilkasinova Gaukhar Januzakovna

Anemia: prevalence, etiological structure, pharmacoepidemiology
and pharmacoconomics of antianemic drugs in the population of
Uzbekistan..... 51

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works..... 56

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ

Д

А

Р

А

Ж

А

ЖАРЫЛКАСЫНОВА ГАУХАР ЖАНУЗАКОВНА

**АНЕМИЯ: ТАРҚАЛИШИ, ЭТИОЛОГИК СТРУКТУРАСИ,
ЎЗБЕКИСТОН АҲОЛИСИ ЎРТАСИДА АНТИАНЕМИК ДОРИ
ВОСИТАЛАРИНИНГ ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЯСИ ВА
ФАРМАКОЭКОНОМИКАСИ**

14.00.05 – Ички касалликлар

**тиббиёт фанлари доктори (DSc) диссертациясининг
АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ – 2021

Докторлик (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси хузуридаги Олий аттестация комиссиясида **B2019.3.DSc /Tib389** рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Бухоро давлат тиббиёт институтида бажарилган.

Диссертация автореферати учта тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифасида (www.tma.uz) ва «ZiyoNet» ахборот-таълим порталида (www.ziyo.net.uz) жойлаштирилган.

Илмий маслаҳатчи:

Мавлонов Искандар Рахимович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Даминова Лола Тургунпулатовна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Махмудова Азиза Джумановна
тиббиёт фанлари доктори

Захидова Машхура Зиёматовна
тиббиёт фанлари доктори

Етакчи ташкилот

Кубан давлат тиббиёт университети

Диссертация ҳимояси «_____» _____ 2021 й. соат ____ да Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 Илмий кенгаш мажлисида бўлиб ўтади (манзил: 100109, Тошкент ш., Олмазор тум., Фароби кўч., 2-уй. Тел./факс: (+99878)150-78-25, E-mail: tta2005@mail.ru

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академияси Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин. (№ _____ билан рўйхатга олинган). (манзил: 100109, Тошкент ш., Олмазор тум., Фаробий кўч., 2-уй. Тел./факс: (+99878)150-78-14.

Диссертация автореферати «_____» _____ 2021 йил тарқатилди.
(2021 «_____» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

А.Г. Гадаев

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

Д.А. Набиева

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

А.Л. Аляви

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
қошидаги илмий семинар раиси, тиббиёт фанлари
доктори, профессор, ЎзР ФА академиги

КИРИШ (фан доктори (DSc

ртациясининг аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Темир танқислиги анемияси замонавий жамиятда энг кўп тарқалган ва ижтимоий аҳамиятга эга патологиялардан бири ҳисобланади. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти маълумотларига кўра “...ер юзида 1 миллиардга яқин инсонларда темир танқислиги мавжуд. Ҳатто Европа ва Шимолий Американинг ривожланган мамлакатларида ҳам темир танқислиги анемиясидан туғиш ёшидаги барча аёлларнинг 7,5-11% азият чекмоқда ва 20-25%да темирнинг яширин танқислиги кузатилмоқда...”¹. Қон ҳосил қилиш тизимидаги барча касалликлар ичида анемиялар ҳиссаси 70-75% га тўғри келади. Ҳозирги кунда Ўзбекистон Республикасида темир танқислиги анемияси билан касалланиш даражаси ҳали ҳам юқори даражада кузатилмоқда, унинг натижасида аҳолини ёш қатлами соғлигини сақлаш ва касалликни даволашни оптималлаштириш долзарб муаммоларидан бири бўлиб қолмоқда.

Замонавий соғлиқни сақлаш тизимида фармакоэкономика ва даволашни дифференцирловчи усулини танлаш масалалари биринчи ўринда туришини ҳисобга оладиган бўлсак, ушбу муаммони ўрганиш бугунги куннинг долзарб муаммоларидан бири ҳисобланади. Анемиянинг ижтимоий аҳамияти унинг кенг тарқалганлиги ва болалик ҳамда қарилик ёшидаги аҳоли саломатлигига салбий таъсири билан аниқланади. Анемия жисмоний фаоллик, умумий меҳнатга лаёқатлилиқ, хотира, ақлий фаолият, ўзига-ўзи хизмат кўрсатиш ва ижтимоий фаолликнинг пасайишида асосий омиллардан бири ҳисобланади, беморларнинг ҳаёт сифатини сезиларли даражада ёмонлаштиради. Давлат миқёсида анемия билан касалланган беморларни парваришлаш, уларнинг диагностикаси ва даволаниши кўпинча катта иқтисодий харажатлар билан боғлиқ. Организмнинг турли тизимларини ҳолатига салбий таъсир кўрсатган ҳолда, анемия муддатидан олдин ногиронлик ва ўлимга олиб келади.

Бугунги кунда мамлакатимизда аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш сифатини ошириш, касалликларни эрта ташхислаш ва асоратларини камайтириш бўйича чора-тадбирлар амалга оширилмоқда. «...Мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, касалликларни эрта ташхислаш ва даволашнинг юқори технологик усулларини жорий қилиш, патронаж хизматини яратиш орқали соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва касалликларни олдини олиш ва самарали ташхислаш...»² каби вазифалар белгиланган. Ушбу вазифалар аҳоли

¹ World Health Organization. Daily iron supplementation in infants and children. //World Health Organ.-2019.-P.1-4.

² Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги 5590-сонли «Соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги Фармони

³ Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации: <http://oxford.university-guides.com>, www.washington.edu, <https://www.universityofcalifornia.edu>, <http://weill.cornell.edu>, <http://upci.upmc.edu>,

орасида темир танқислиги камқонлигини ташхислашда замонавий тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга олиб чиқиш ва даволаш самарадорлигини оширишга қаратилган профилактик чора-тадбирларни ишлаб чиқишда замонавий технологияларни қўллашни такомиллаштириш натижасида ногиронлик ва ўлим кўрсаткичини камайтириш имконини беради.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида», 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлари тўғрисида»ги фармонлари, 2017 йил 20 июндаги ПҚ-3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017-2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида», 2018 йил 18 декабрдаги ПҚ-4063-сон «Юқумли бўлмаган касалликлар профилактикаси, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва аҳолининг жисмоний фаоллиги даражасини ошириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишининг VI. “Тиббиёт ва фармакология” устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи³. Даволаш усуллари қидириш ва оптимал антианемияли дори воситаларини танланишига жаҳоннинг етакчи илмий марказлари ва олий таълим муассасаларининг илмий-тадқиқотлари бағишланган, хусусан: Оксфорд университети (АҚШ), Вашингтон университети (АҚШ), Калифорния университети (АҚШ), Вэйл Корнелл номли Корнелл университетининг тиббиёт колледжи (АҚШ), Питтсбург саратон институти (АҚШ), Жамоат саломатлиги фанлар бўлими (АҚШ); Колумбия университетининг Ирвинг тиббиёт маркази (АҚШ); Мариетта тиббиёт маркази (АҚШ), Тиббиёт тадқиқот кенгаши (Буюк Британия); Эйнтри университети (Буюк Британия); Кардиф университети (Буюк Британия); Лиеж университети (Бельгия); Гёте университети (Германия); Волькит университети (Эфиопия); Эмек тиббиёт маркази (Исроил); Агра тиббиёт колледжи (Ҳиндистон); Маннейм университети (Германия); Манитоба университети (Канада); Клиник баҳолаш институти (Канада); Милан илмий текшириш институти (Италия); Женева университетининг гематология ва онкология бўлими (Швейцария); Варшава тиббиёт университети гематология бўлими (Польша), Вильнюс университети

<http://publichealth.med.miami.edu>, <https://www.mrc.ac.uk>, <http://www.ssmu.ru>, <http://www.ksma.ru>,
<http://www.rudn.ru>, <http://patient.ncagp.ru>, <http://www.tma.uz> и других источников.

тиббиёт факультетининг жамоат саломатлиги бўлими (Литва), Земмельвайс университети гематология бўлими (Венгрия) Сибир Давлат тиббиёт университети (Россия); Гематология миллий тиббиёт текшириш маркази (Россия).

Chen J., Chen L., Mao N. (2012) томонидан фармакоэпидемиологияда ўтказилган тадқиқотлар натижаси баъзи оғир асоратлар ва белгилар маълум дори воситаларини ноҳўя таъсири эканлигини аниқлади. Фармакоэпидемиологиянинг энг самарали воситаларидан бири рандомлаштирилган клиник тадқиқотлар (РКТ) ва далилий тиббиётнинг постулатлари ҳисобланади. Тадқиқотларнинг энг ишончли турлари турли минтақаларнинг популяцияларига тегишли бўладиган, йирик кўп марказли рандомлашган икки мартали “кўр-кўрона” плацебо назорат қилинувчи клиник тадқиқотлар ҳисобланади (Anazoeze J.M. 2016, Kerkhoff A.D. 2016, Annemarie S. 2018, Weiss G. 2015, Fraenkel P.G. 2015, Charlene L Rohm 2019, Myint Z.W. 2018, Rozier R.G. 2018, King D. 2018, Taderegew M.M. 2020, Gashaw G. 2020; Muhammad M. 2019; Naomi C. Hamm 2019, Ellison J. 2019, Naghavi M. 2017, Abajobir A.A. 2016, Abbafati C. 2017, Almilaji O., Parry S.D., Docherty S. 2021, Flores S.R.L., Nelson S. 2021).

Korcho N., Chang G. (2019) ичак эпителиал хужайраларида дори воситалари ва уларнинг субстратларини ичак бўшлиғига чиқариш (efflux) ва уларнинг сўрилишини камайтиришга жавобгар бўлган гликооксил Pgp нинг ролини белгилашди. Гликооксил Pgp нинг синтези MDR1 - multidrug resistance gene гени билан кодланади, у дорига чидамлик ривожланишида муҳим рол ўйнайди. Мос равишда, MDR1 экспрессиясининг ошиши Pgp гликооксил фаоллигини ошириши, унинг пасайиши эса акс ҳолатга юзага келтириши мумкин. Экспрессия даражасига ташқи муҳит шароити ёки кимёвий бирикмалар кўринишидаги турли омиллар таъсир қилиши мумкин (Chen J., Chen L., Mao N. 2012, Kamal N. 2015, Lindsay M.P. 2016, Côté R. 2015, Fang J. 2015, Kapral M.K. 2016, Hill M.D. 2018, Kendzerska T. 2017, Sadatsafavi M. 2018, Aaron S.D. 2019, Doucet M. 2016, Rochette L. 2018, Klifa R., Brouzes C. 2021).

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Бугунги кунда дунё миқёсида олиб борилган тадқиқотлар натижалари шуни кўрсатдики, темир танқислиги анемияси симптомларини бартараф этиш ва қоннинг нормал кўрсаткичларини тиклаш вазифасига ҳозирги кунда эришиш мумкин ҳисобланади. Бироқ, фармацевтика бозорида бўлган темир препаратларининг кенг assortименти билан боғлиқ қийинчиликлар мавжуд. Муқобил терапия маълум темир таркибига эга препаратларни оқилона танлашни талаб қилади. Бунда даволашда беморларнинг ёшлари, турли гуруҳларга бўлиниши ва ёндош касалликларни эътиборга олиш лозим (Дворецкий Л.И., 2017; Дроздова В.Н., 2011; Зайченко А.В., 2015; Auerbach M., 2016; Armstrong G.R., 2015; Barragán-Ibañez G., 2015).

Сўнгги йилларда темир препаратлари фармакоэкономикасига бағишланган илмий ишларнинг аксарияти “харажатлар-самарадорлик” усули

билан таҳлил қилиш натижаларини акс эттиради. Хусусан, П.А. Воробёв темир препарати учун нархлар бир-биридан 10-15 марта фарқ қилиши мумкинлигини кўрсатди ва шунинг учун беморлар ҳам, шифокорлар ҳам муолажалар нархи ҳамда таъсири нисбати ҳақида хавотирда эканликларини қайд этди. Бу йўналишдаги кўп илмий ишлар (Кононова С.В., 2011; Ловцова Л.В., 2013; Зуева И.А., 2011) ва бошқа бир қатор муаллифлар томонидан ҳам амалга оширилган. Шунинг ҳам таъкидлаб ўтиш керакки, Ўзбекистонлик олимлар томонидан ҳам темир танқислиги анемиясини ўрганишда турли йилларда қатор кенг қамровли ишлар олиб борилган (Закирова М.А., 1973; Исроилов А.А., 2012; Султанова Р.А., 2011). Бироқ, мамлакатимизда темир танқислиги анемиясининг фармакоэпидемиология ва фармакоэпидемиологияни тадқиқ қилиш бўйича илмий кузатувлар бажарилмаган.

Pgp гликооқсилнинг ичак эпителиал хужайраларида тутган ўрни анча илгари ўрганилган. У дори воситалари ва уларнинг субстратларини ичак бўшлиғига чиқаришга (efflux) ва сўрилишига хизмат қилади (Копчо Н., Чанг Г., 2019). Pgp гликооқсилнинг синтези дориларга чидамликни ошириш механизмини юритадиган MDR1 (multidrug resistant gene) генлари билан кодланади. MDR1 ген экспрессиясининг кенгайиши Pgp фаоллигининг ошишига, ген экспрессиясининг кичрайтиши эса унинг пасайишига олиб келади. Ушбу ген экспрессиясига қатор кимёвий моддалар ва ташқи омиллар таъсир кўрсатиши мумкин (Чен Ж., Чен Л., Мао Н., 2012, Heeney M.M., Finberg K.E. 2014). Мос равишда, MDR1 экспрессиясининг ошиши Pgp гликооқсил фаоллигини ошириши, унинг пасайиши эса акс ҳолатга юзага келтириши мумкин. Экспрессия даражасига ташқи соҳа шароити ёки кимёвий бирикмалар кўринишидаги турли омиллар таъсир қилиши мумкин (Chen J., Chen L., Mao N. 2012, Camaschella C. 2019). Шунингдек Pgp фаоллиги ва MDR1 гени экспрессиясининг ўзгариши, унинг полиморфизмини кўпайиши, синтез қилинган транспортёр оқсилнинг фаоллиги, хужайра метаболизмининг ўзгариши, мРНК генининг барқарорлашуви хужайралар ўртасида Pgp ўтказилиши туфайли содир бўлиши мумкин (Комивес Э.А., 2019, Elstrott V., Khan L., Olson S., Raghunathan V. 2020). Ҳозирги кунда Pgp индукцияси ҳамда ингибизияси ҳодисалари, бу жараёнларнинг ривожланиш механизмлари ва клиник аҳамияти етарли даражада ўрганилмаган. Мазкур йўналишда чуқур ва батафсил тадқиқотлар фармакотерапиянинг самарадорлиги ва хавфсизлигини сезиларли даражада ошириш имконини беради.

Мамлакатимизда MDR1 генининг полиморфизмини соматик патологиянинг кечишига таъсирини ўрганишга бағишланган қатор тадқиқотлар олиб борилган. Хусусан, унинг ревматоид артрит даврига таъсири ва даволаш самараси борасида маҳаллий олимларимиз изланиш олиб борганлар (Абдурахманова Н.М., 2019). Бироқ MDR1 geni полиморфизмининг темир танқислиги анемиясида темир препаратларининг даволашдаги самарасига таъсири ҳозирга қадар ўрганилмаган. Шундай қилиб, мавжуд маълумотларга қарамай, барча кўрсаткичларни ҳисобга олган ҳолда, аниқ

иктисодий шароитларда темир танқислиги анемиясини даволаш учун мақбул дори воситасини танлаш масаласи тўлиқ ҳал қилинмаяпти. Шу билан бирга, темир препарати фармакогенетикасини темир танқислиги анемиясини даволашда ўрганиш жуда катта қизиқиш уйғотади, чунки бу муаммо чуқур ўрганилмаган.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация иши Бухоро давлат тиббиёт институти илмий-тадқиқот ишларига мувофиқ №03.2019.DSc.060 “Бухоро ҳудуди иссиқ иқлими шароитида организмнинг патология олди ва патологик ҳолатларини эрта ташхислаш, даволаш ва профилактикасига янгича ёндашувларни ишлаб чиқиш” мавзусидаги лойиҳа доирасида бажарилган (2017-2021 йй).

Тадқиқотнинг мақсади Ўзбекистон Республикасининг арид ҳудудлари аҳолиси орасида темир танқислиги камқонлигининг тарқалиши, фармакоэпидемиологияси, фармакоиктисодиёти ва фармакогенетикасининг асосий жиҳатларини аниқлашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

сўнги 10 йил ичида Ўзбекистон Республикасининг арид ҳудудларида яшовчи аҳоли орасида темир танқислиги камқонлигининг эпидемиологик жиҳатларини баҳолаш;

Ўзбекистон Республикаси ҳудудида темир препаратлари бозорининг контент-таҳлилини ўтказиш;

Ўзбекистон Республикаси арид ҳудудларида темир препаратлари фармакоэпидемиологиясининг хусусиятларини ўрганиш;

амбулатория шароитида оғиз орқали қабул қилинадиган темир препаратлари самарадорлигининг клиник-иктисодий таҳлилини ўтказиш;

шифохона шароитида инъекцияда қўлланиладиган темир препаратлари самарадорлигининг клиник ва иқтисодий таҳлилини ўтказиш;

темир препаратларини буюришда визуал аналог шкала бўйича иқтисодий самарадорлик коэффициентини баҳолаш;

G2677T ва C3435T MDR1 генлари генотиплари ташувчилари тарқалишини темир танқислиги билан касалланган ва гемоглобин кўрсаткичи меъёрида бўлганларда таққослаш;

G2677T ва C3435T MDR1 генлари турли генотиплари ташувчиларини темир препаратлари билан ўтказилган даво самарадорлигига таъсирини баҳолаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида 2016-2020 йиллар давомида Бухоро ва Қашқадарё вилоятларининг амбулатория ва шифохона шароитида даволанган темир танқислиги анемияси билан касалланган беморлар олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида Ўзбекистон Республикасида 10 йил давомида темир танқислиги анемияси билан касалланиш тўғрисидаги маълумотлар, шунингдек, Бухоро, Қашқадарё вилоятларида даволанган беморларда темир танқислиги анемияси ва G2677T, C3435T MDR1 генлари

полиморфизми ҳолатларида фармакоэпидемиология ва фармакоиктисодиёт асосида темир препаратларидан фойдаланиш тўғрисидаги асосий маълумотлар олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда эпидемиологик, фармакоэпидемиологик (таркибни таҳлил қилиш, тавсифловчи усул), фармакоиктисодий (иктисодий самарадорликни таҳлил қилиш), умумий клиник (визуал аналог шкала бўйича анемик синдром ва сидеропеник синдромни ҳамда салбий таъсирларнинг оғирлик даражасини баҳолаш), лаборатор ("қизил қон" кўрсаткичлари ва ферритин даражасини баҳолаш), генетик [полимераз занжир реакцияси (ПЗР) усули ёрдамида генотиплаш] текшириш усулларида фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор камқонлик хасталиги билан касалланган беморларда MDR1 гени C3435T полиморфизмининг CT генотиби TT генотипига нисбатан ҳамда G2677T полиморфизмининг GG генотиби TT генотипига нисбатан ферротерапияга нисбатан даво самарали эканлиги исботланган;

темир танқислиги анемияси даво самарадорлиги MDR1 C3435T ва MDR1 G2677T генларининг ичак хўжайраларидаги темир моддасини ўзлаштириш даражасига таъсири билан боғлиги асосланган;

қон зардобидидаги гемоглобин ва ферритин миқдорини MDR1 генининг C3435T полиморфизми CT генотиби ҳамда G2677T полиморфизми GG генотиби мавжуд беморларда уларнинг TT генотиплари мавжуд беморларга нисбатан индивидуал ирсий тафовутлар туфайли сезиларли даражада тикланганлиги аниқланган;

темир танқислиги анемияси мавжуд беморларни MDR1 генининг G2677T ва C3435T полиморфизмлари бўйича генотиплаш беморларга темир препаратини дозалаш тартиби, даво курси давомийлигини аниқлаш орқали анемияга қарши даво самарадорлигини ошириш ва ножужа таъсир ҳавфини камайтириш имкони асосланган;

дори воситаларидан ножужа таъсир ҳавфини олдини олишда уч-валентли темир препаратларининг ичакдан сўрилиши афзаллиги, гематологик кўрсаткичларни тиклашда икки ва уч-валентли темир препаратларининг жигарда ўзлаштирилиш хусусиятлари туфайли фойдаланиш бир хилда самарали экани аниқланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилар:

оғиз орқали қабул қилинадиган темир препаратлари самарадорлигини фармакоиктисодий таҳлил қилиш асосида Fe II препаратларини Fe III препаратларига нисбатан "иктисодий самарадорлик" кўрсаткичи яхшироқлиги қайд этилган;

генетик тадқиқотлар асосида G2677T ва C3435T MDR1 генларининг ноёб гомозиготли TT генотиплари ва T аллелларини ташиш темир препаратлари Fe III ни қабул қилишда гемоглобин ва ферритин даражасининг пастроқ ўсишига сабаб бўлиши аниқланган;

Fe II препаратлари хусусан, Сорбифер Дурулес “секин ажралиб чикувчи” механизмдан ташқари нисбатан анча юқори ножўя таъсирларга эгаллиги аниқланган;

темир танқислиги камқонлигини даволашда дори воситаларидан оқилона фойдаланиш моделини жорий этишнинг зарурий шарти сифатида тиббиётни бирламчи тизимида ишлаётган шифокорларни малакасини оширишни мунтазам ташкил қилиш билан бирга доимий фармакоэпидемиологик ва фармакоиктисодий таҳлилларни ўтказиш мақсадга мувофиқлиги асосланган;

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, етарли даражада беморлар сони ва материал танланганлиги қўлланилган усулларнинг замонавийлиги, уларнинг бири иккинчисини тўлдирадиган клиник, лаборатор ва статистик усуллар асосида аҳолини геногеографик тармоғини тузиш, самарадорлигини баҳолашда халқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққослангани, хулоса, олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.

Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти темир танқислик камқонлигини генетик хусусиятларидан келиб чиққан ҳолда касалликни клиник кечишининг ўзига хослиги, дори воситаларини қўллашда жавоб хусусиятлари MDR1 гени полиморфизмига боғлиқлигининг назарий жиҳатдан асосланганлиги, олинган натижалар, хулосалар ва таклифлар анемияни даволаш самарадорлигини башоратлашда ва дори воситаларини резистентлик сабабларини аниқлаш имкони яратилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти фармакоэпидемиология ва фармакоиктисодий тадқиқот усулларини тиббиёт амалиётига жорий этиш худудий, ижтимоий ва иқтисодий омилларга қараб даволашнинг амалдаги тамойиллари ва стандартларини қайта кўриб чиқиш ва такомиллаштириш имконини яратилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларини амалиётга татбиқ қилиниши. Аҳолиси орасида темир танқислиги камқонлигининг тарқалиши, фармакоэпидемиологияси, фармакоиктисодиёти ва фармакогенетикасининг асосий жиҳатларини аниқлаш бўйича олиб борилган тадқиқотнинг илмий натижалари асосида:

темир препаратларининг самарадорлигини баҳолаш бўйича олинган илмий натижалар асосида ишлаб чиқилган “Темир препаратларининг фармакоэкономик самарадорлигини баҳолаш усули” услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 08 февралдаги 8н-р/111 сонли маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома темир танқислиги анемиясида турли гуруҳлардаги темир препаратлари мисолида уларнинг фармакоиктисодий самарадорлигини аниқлаш имконини берган;

темир танқислиги анемияси билан оғриган беморларда генлар полиморфизмининг даволаш самарадорлигига таъсирини баҳолаш бўйича

олинган илмий натижалар асосида ишлаб чиқилган “Темир танқислиги анемияси билан оғриган беморларда MDR1 гени полиморфизмининг ферротерапия самарадорлигига таъсирини баҳолаш” услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 04 февралдаги 8н-р/102 сонли маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома темир танқислиги анемияси билан оғриган беморлар ҳаёт сифатини яхшилаш, эрта ногиронликнинг олдини олиш имконини берган;

аҳоли орасида темир танқислиги камқонлигининг тарқалиши, фармакоэпидемиологияси, фармакоиктисодиёти ва фармакогенетикасининг асосий жиҳатларини аниқлаш бўйича олинган илмий натижалар, соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Бухоро шаҳридаги 4-ва 6-сон оилавий поликлиникалари ҳамда Самарқанд давлат тиббиёт институтининг 1-клиникаси амалиётига татбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш Вазирлигини 2020 йил 19 декабрдаги 8н-д/66-сон хулосаси). Олинган натижаларни амалиётга татбиқ этиш темир танқислик камқонлиги билан касалланганларни даволаш самарадорлигини ошириш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари жами 10 та, жумладан 8 та халқаро ва 2 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 23 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларида 10 та мақола, жумладан, 7 таси республика ва 3 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертация тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, олти боб, хулоса ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 198 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотнинг долзарблиги ҳамда зарурияти асосланган, мақсад ва вазифалари, объекти ва предмети белгиланган, ишнинг Ўзбекистон Республикаси илм-фан ҳамда технологияларини ривожлантиришнинг муҳим йўналишларига мувофиқлиги, шунингдек, тадқиқотнинг илмий аҳамияти ва амалий натижалари очиқ берилган, уларнинг ишончлилиги кўрсатилган, илмий ҳамда амалий аҳамияти ҳамда тадқиқот натижаларини амалиётга татбиқ этиш, нашр этилган асарлар тўғрисидаги маълумотлар ва диссертациянинг тузилиши ёритилган.

Диссертациянинг **“Темир танқислиги анемияси муаммосининг замонавий жиҳатлари”** деб номланган биринчи боби олти кичик бўлимдан ташкил топган ва адабиётлар шарҳи акс эттирилган бўлиб, улар темир

танқислик анемияси муаммосининг ҳозирги ҳолати тўғрисида маълумот беради. Темир танқислик анемияси фармагенетикаси ва фармакоиктисодиёти, фармакоэпидемиологияси, патогенези, арид ҳудудлардаги экологик омиллар таъсири, эпидемиологик масалаларга бағишланган адабий манбалар таҳлили батафсил келтирилган. Ушбу бобда темир танқислик анемиясини даволаш ва олдини олиш бўйича маҳаллий ва хорижий олимларнинг замонавий илмий ютуқлари мукамал баён этилган. Организмдаги темир метаболизми ва уни бошқариш механизмини ўрганиш соҳасида олиб борилган тадқиқотларнинг сўнгги натижалари тўғрисидаги адабиётдаги маълумотлар таъкидланган.

Диссертациянинг **“Тадқиқотнинг материал ва усуллари”** деб номланган иккинчи бобида клиник материалнинг умумий хусусиятлари ва фойдаланилган тадқиқот усуллари келтирилган. Тадқиқот усули бирин-кетин келган қуйидаги 4 босқични ўз ичига олади:

- сўнгги 10 йилдаги статистик маълумотларга кўра (республика ва минтақалар бўйича умумий бирламчи касалланиш) Ўзбекистон Республикасида темир танқислик камқонлиги тарқалишини эпидемиологик таҳлил қилиш босқичи;
- фармакоэпидемиологик тадқиқотлар босқичи - Ўзбекистон Республикаси ҳудудида темир препаратлари таркибини таҳлил қилишни, уларни қўллашнинг ўзига хос хусусиятлари, дозалаш шакллари ҳамда Бухоро ва Қашқадарё вилоятларининг амбулатория ва шифохона тиббиёт муассасалари шароитида ушбу гуруҳ дориларни қабул қилиш йўллари таҳлили;
- фармакоиктисодий тадқиқот босқичи қаттиқ ва суюқ ҳолатдаги турли гуруҳдаги темир препаратлари самарадорлигининг қиёсий таҳлили;
- фармакогенетик таҳлил босқичи G2677T, C3435T MDR1 генлари полиморфизмининг турли хил шаклларининг тарқалиши ва уларни генотиплари ташувчиларининг темир препаратлари терапиясининг самарадорлигига таъсирини ўрганишни ўз ичига олади.

Фармакоэпидемиологик тадқиқотлар Бухоро давлат тиббиёт институтининг факультет ва госпитал терапия, гематология кафедрасида ўтказилди. Тадқиқот материаллари 2007 йилдан 2020 йилгача бўлган даврда тўпланган расмий статистик ҳисобот, бухгалтерия ва ҳисобот ҳужжатлари, ахборот ҳамда таҳлилий материаллар маълумотларини ўз ичига олади. Материаллар Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги, шунингдек республика вилоятларидаги вилоят, шаҳар ва туман соғлиқни сақлаш бошқармалари билан ҳамкорликда тўпланди. Қашқадарё, Бухоро ва Навоий вилоятларидаги, шунингдек, Қорақалпоғистон Республикасидаги эпидемиологик вазиятни таҳлил қилишга алоҳида эътибор берилди.

Фармакоэпидемиологик тадқиқотда Ўзбекистон Республикасида рўйхатдан ўтган темир танқислик камқонлиги профилактикаси ва даволаш бўйича темир препаратлари маълумотларини сўров-ахборот тарзида ўрганиш асосида контент таҳлиллар ўтказилди. Шунингдек, Бухоро вилоятининг 3 та оилавий поликлиникаларида енгил ва ўртача даражадаги темир танқислик

камқонлиги билан касалланган 200 нафар беморнинг ҳамда Қашқадарё вилоятининг 3 та оилавий поликлиникасида 200 та енгил ва ўртача даражадаги темир танқислик камқонлиги билан оғриган беморларнинг амбулатория карталари ретроспектив ўрганиб чиқилди. Шифохона муассасаларда парентерал темир препаратлари билан ўтказилган терапияни фармакоэпидемиологик таҳлил қилиш Бухоро вилоят кўп тармоқли тиббиёт маркази гематология бўлимида ва Қашқадарё вилоят кўп тармоқли тиббиёт марказида ўтказилди. Бухоро ва Қашқадарё вилоятларидаги оғир даражадаги темир танқислик камқонлиги билан касалланган 100 нафардан, беморларнинг амбулатория карталари ретроспектив ўрганилди.

Фармакоэпидемиологик таҳлил куйидаги кўрсаткичлар бўйича ўтказилди: “темир танқислик камқонлиги” аниқланиш сони; темир танқислик камқонлигини тасдиқлайдиган ташхисий мезонлар мавжуд бўлганда уни кўймаслик ҳолатлари сони; жараённинг белгиланган оғирлик даражасини баҳолашнинг мавжуд тавсияларга мувофиқлиги; темир препаратларини кўллаш сони; беморларни жисмоний ҳолати ва ёш хусусиятларини ҳисобга олган ҳолда темир препаратларини танлаш ва дозалаш; асосий терапиянинг ва парваришlash курсларининг давомийлиги; темир препаратини қабул қилишнинг хавфсизлиги; темир препаратлари билан ўтказиладиган муолажаларни назорат қилиш.

Бухоро вилоятининг амбулатор хизмат кўрсатувчи тиббиёт муассасаларида темир препаратларининг фармакоиктисодий таҳлили ўтказилди. Тадқиқотнинг олдинги босқичлари асосида ҳар бир темир препаратлари гуруҳи вакилларининг энг кўп тарқалган гуруҳларидан биттадан препарат ажратиб олинди. Уларни биринчи гуруҳига Fe (III) асосидаги препарат - Феррум Лек, “секин ажралиб чиқадиган” механизмли Fe (II) бирикмаларига асосланган темир препарати - Сорбифер дурулес ва Fe (II) темир сульфати Гено-тардиферонлар кирди. Темир препаратининг иккинчи гуруҳига оғиз орқали қабул қилинадиган суюқ шаклдаги темир препаратлари киритилган, булар: Fe (III) асосида - Малтофер ва Fe (II) – Тотем бирикмалари. Учинчи гуруҳга парентерал кўллаш учун мўлжалланган темир (III) сахароза комплекси гидроксиди - Венофер ва темир (III) полималтоз гидроксиди асосида - Феррум Лек темир препаратлари киритилган. Парентерал темир препаратларини ўрганиш Бухоро вилоят кўп тармоқли тиббиёт маркази гематология бўлимида амалга оширилди. Кузатувдаги беморлар 22 ёшдан 62 ёшгача бўлиб 22 аёл ва 8 эркак (ўртача ёши $40,5 \pm 24,1$ ёш) дан иборат эдилар.

Темир препаратлари терапияси самарадорлигини динамик баҳолаш куйидагиларни ўз ичига олди:

- ферротерапия яқунланишидан олдин ва кейин умумий анемик синдромнинг намоён бўлишини визуал аналог шкалада баҳолаш;
- ферротерапия тугашидан олдин ва кейин визуал аналог шкалада темир препаратини қабул қилишдан келиб чиқадиган ножўя таъсирларнинг даражасини баҳолаш;

- ферротерапия якунланишидан олдин ва кейин сидеропеник синдром даражаси махсус балл тизимига мувофиқ баҳолаш;

- ферротерапия самарадорлигининг лаборатория мезонларини баҳолаш.

Дори воситаларидан фойдаланишнинг иқтисодий мақсадга мувофиқлигини аниқлаш учун иқтисодий - самарадорлик коэффициенти куйидаги формуладан фойдаланиб ҳисоблаб чиқилди:

$$CER = DC+IC/ Ef$$

Бунда, CER – иқтисодий - самарадорлик коэффициенти (самарадорлик бирлигига мос келадиган харажатларни кўрсатади); DC – бевосита кетган харажатлар; IC – билвосита харажатлар; Ef - даволаш самарадорлиги.

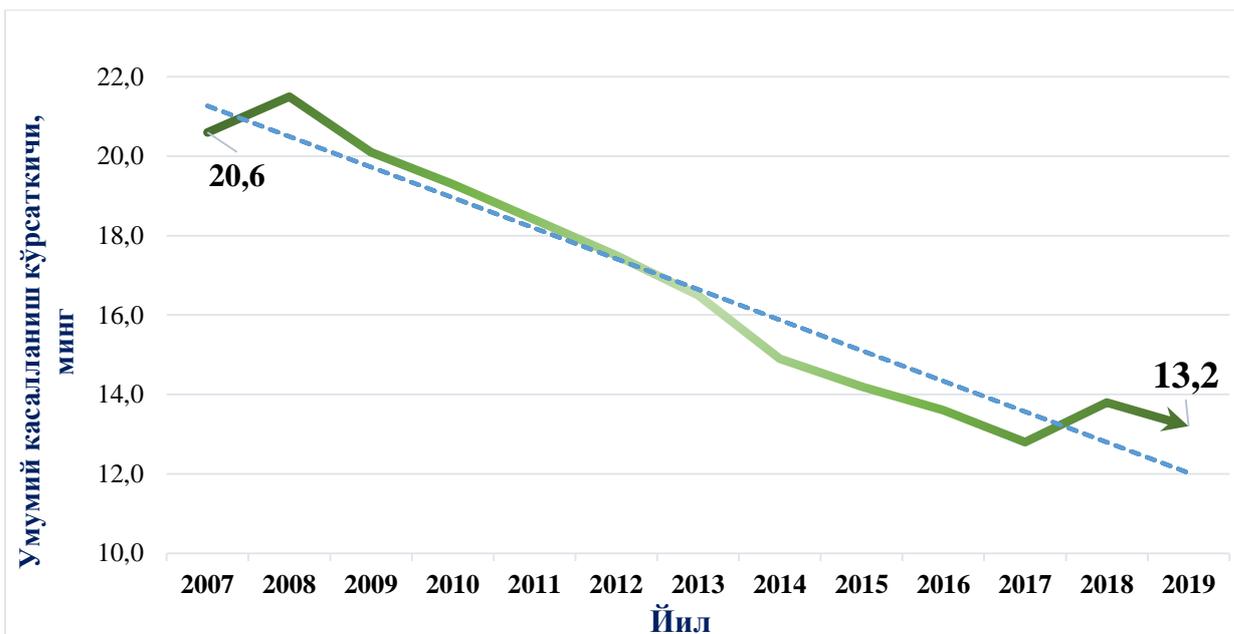
Генетик тадқиқотлар Тошкент шаҳар перинатал марказидаги “ГЕНОТЕХНОЛОГИЯ” молекуляр-генетик лабораторияси базасида амалга оширилди. Тадқиқот 85 та беморда G2677T ва C3435T MDR1 генларининг полиморфизмини ўрганишни ўз ичига олди. Беморлар темир танқислик камқонлиги мавжудлигига қараб гуруҳларга ажратилдилар:

- асосий гуруҳ, темир танқислик камқонлиги билан касалланган 45 киши, 1 ой давомида бир хил дозада (100 мг) Fe III (малтофер) қабул қилганлар.

- назорат гуруҳи қонда гемоглобин даражаси меъёрида бўлган 40 кишидан иборат бўлди.

Генотиплаш натижаларига кўра 2 гуруҳда GG, GT ва G2677T учун TT ҳамда, C3435T учун CC, CT ва TT каби турли хил генотипларни ташувчиларни фарқларини аниқлаш режалаштирилди. Генотиплаш натижалари ва лаборатория кўрсаткичлари динамикаси асосида асосий гуруҳдаги 45 беморда темир препаратлари қабул қилишнинг самарали таъсирини аниқроқ кўрсатадиган MDR1 генотиплари аниқланди.

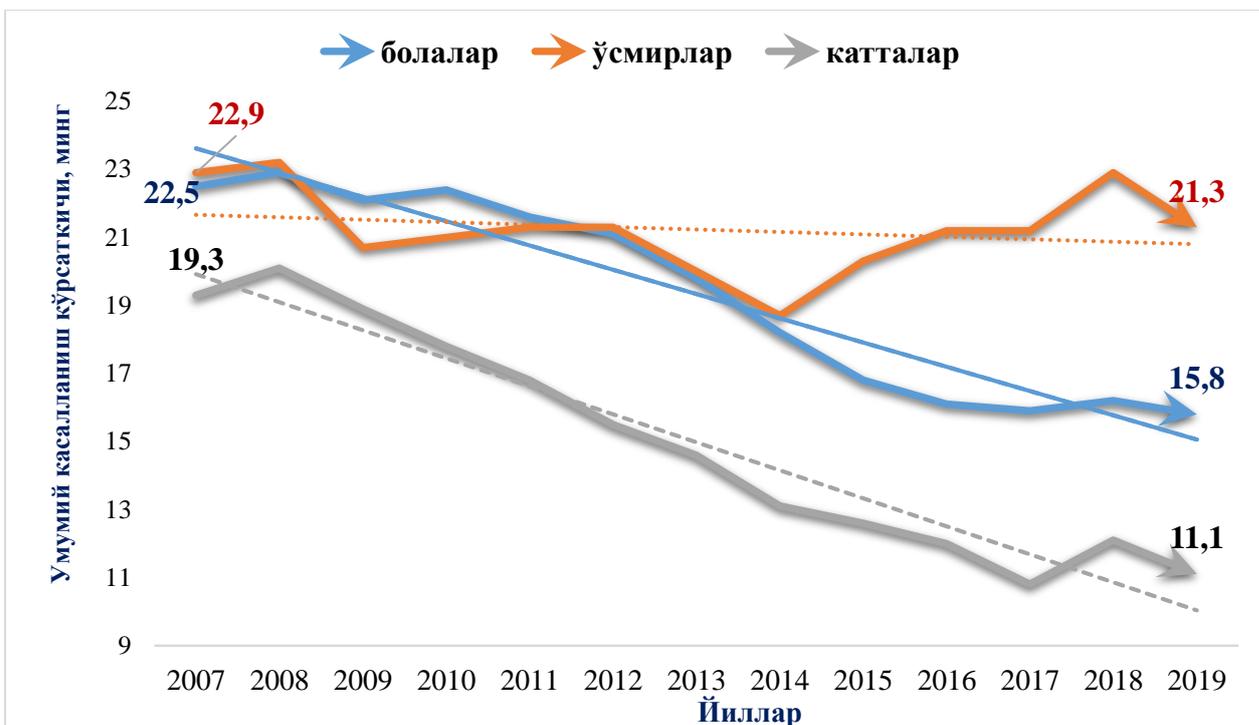
Ўзбекистон Республикасида “2007 йилдан 2019 йилгача минтақада ҳамда ёш жихатидан анемия тарқалишининг хусусиятлари” деб номланган учинчи бобда Республикамизда ва ўрганилаётган 4 та вилоятда темир танқислик камқонлиги билан касалланишнинг батафсил эпидемиологик таҳлил натижалари баён этилган.



1-чизма. 2007 йилдан 2019 йилгача умумий касалланиш кўрсаткичи динамикаси

2007 йилдан 2019 йилгача бўлган даврда Ўзбекистон Республикасида 100 минг аҳолига нисбатан анемия билан касалланишнинг умумий кўрсаткичлари таҳлили 1-чизмада келтирилган. Чизма кўрсаткичнинг сезиларли даражада пасайганлигини кўрсатади. Умумий касалланиш даражаси 100 минг аҳолига 20620 тани ташкил этди, 2008 йилда бу кўрсаткич бироз кўтарилгач, кейин унинг барқарор пасайиши бошланиб, бу жараён 2017 йилгача давом этди. 2018 йилда умумий касалланиш даражасида бироз ўсиш, яъни 100 минг аҳолига аввалги кўрсаткичларга нисбатан 13,837 гача кўпайганлиги қайд этилган. Шунга қарамай, чизма шуни кўрсатадики, 12 йил давомида касалланишнинг умумий даражаси деярли 33 фоизга пасайган. Шу билан бирга, ўртача 100000 аҳолига ҳар йили 816 тадан ҳолат камайиб бориши кузатишган ($R^2=0.9517$).

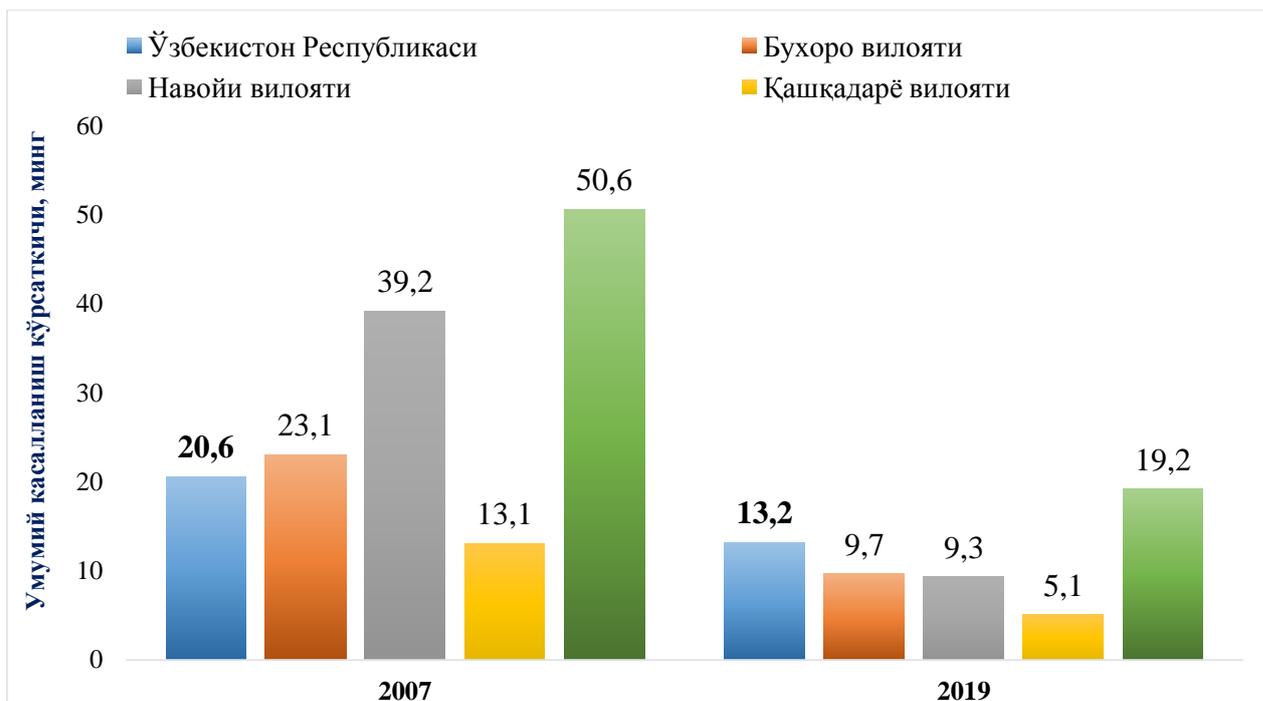
100 минг аҳолига нисбатан касалланишнинг умумий кўрсаткичи ёш гуруҳига қараб ҳисобланганда, болалар (14 ёшгача) ва ўспиринларда (15-17 ёш) катталарга нисбатан анча юқори эканлиги аниқланди. Шундай қилиб, 2008 йилда жами анемиядан касалланиш 100 минг болага 22,6 мингтани ва 100 минг ўспиринга 22,9 минг ҳолатни ташкил этди. Катталарда эса бу кўрсаткич 19,3 мингга тенг бўлди. 2008 йилдаги ўсиш суръатларидан сўнг, кейинги 9 йил ичида болалар ва катталардаги умумий касалланиш барқарор равишда пасайган. Болаларда ўтган даврда кўрсаткичлар 28% га, катталарда эса 37% га пасайганлиги кузатилди. Шу билан бирга, йиллик регрессиянинг ўртача қиймати 100 минг аҳолига нисбатан болаларда деярли 750 ($R^2=0.9211$) ва катталарда деярли 870 та ҳолатни ($R^2=0.947$) ташкил этди (2-чизма).



2-чизма. Турли ёш гуруҳларида 100000 аҳолига нисбатан камқонлик билан касалланишнинг умумий кўрсаткичлари динамикаси

Ушбу даврда ўспирин ёш гуруҳидаги умумий касалланиш динамикасида барқарор ўзгаришлар кузатилмади. Чизмада дастлабки 3 йил ичида касалликнинг илк давридаги 23% дан 2009 йилга келиб деярли 20% гача пасайиши кузатилганлигини кўриш мумкин. Кейинги 3 йилда кўрсаткичнинг бироз ўсиши кузатилди ва 2 йил ўтиб улар кескин пасайди, яъни 2014 йилга келиб энг паст кўрсаткич 100 минг ўспиринга нисбатан 19 минг ҳолатни ташкил қилганлигини кўриш мумкин. Бироқ сўнгги 4 йиллик кузатув давомида кўрсаткичнинг қайта ўсиши қайд этилди ва бу 2018 йилда ҳатто 2008 йилдаги дастлабки кўрсаткичдан ҳам ошиб кетди ва 100 минг ўспиринга 22,9 минг ҳолатни ташкил этди.

Минтақа миқёсида умумий касаллик кўрсаткичларини таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, 2007 йилда анемия муаммоси III даражали аҳамиятга эга бўлган айрим вилоятларда ($\geq 40\%$) 12 йил ичида у ўрта даражага ўтди. Темир танқислик камқонлиги тарқалишининг минтақавий хусусиятлари Навоий вилояти ва Қорақалпоғистон Республикасида касалликнинг юқори даражаси билан ифодаланади. Бу ҳудудларда 2007 йилда ушбу касаллик деярли ҳар иккинчи одамда аниқланган. Сўнгги 12 йил ичида қайд этилган минтақаларда касалланиш кўрсаткичларининг сезиларли пасайишига эришилди, аммо Қорақалпоғистон Республикасида кўрсаткичлар ҳали ҳам Ўзбекистоннинг ўртача кўрсаткичларидан деярли 2 баравар юқори (3-чизма).



3-чизма. 2007 ва 2019 йилларда энг муаммоли минтақаларда ва умуман бутун республикада 100 минг аҳолига нисбатан темир танқислик камқонлиги билан касалланишнинг умумий кўрсаткичи

“Бухоро ва Қашқадарё вилоятлари амбулатория ва шифохона муассасаларида темир препаратларининг фармакоэпидемиологик таҳлили” деб номланган диссертациянинг тўртинчи бобида Ўзбекистон бозоридаги темир препаратлари таркибини таҳлил қилиш натижалари ва темир танқислик камқонлиги диагностикаси, даволаш рецепти, амбулатория ва шифохона муассасалари шифокорлари томонидан темир препаратлари ва уларнинг дозаларини танлашнинг ўзига хос хусусиятлари ўрганилган.

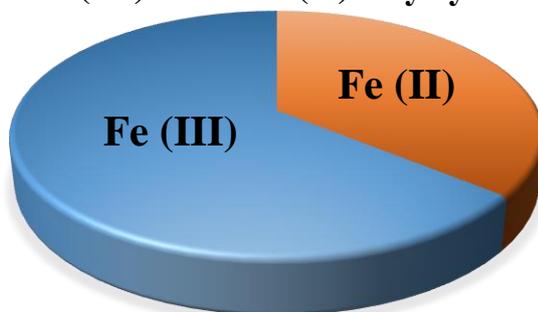
4-чизмада мамлакат бозорида мавжуд бўлган умумий темир препаратлари орасида Fe (III) асосидагиларнинг улуши кўрсатилган. Олинган маълумотларга таяниб шуни айтиш мумкинки, Fe (III) асосидаги темир препаратларини ишлаб чиқариш фармацевтика компанияларининг устувор вазифасига айланган ва улар Fe (II) темир препаратлари маҳсулотларини бозордан сиқиб чиқаришни давом эттиришмоқда.

Беморларга буюрилган темир препарати таҳлили шуни кўрсатдики, амбулатория муассасаларида перорал дорилар орасида Fe (II) препарати умумий воситаларнинг 60% миқдорида қўлланилиши жиҳатидан олдинда ҳисобланади. Қашқадарё вилоятида эса шифокорлар оғиз орқали қўлланиладиган Fe (III) дан кўпроқ фойдаланганлар (4-чизма).

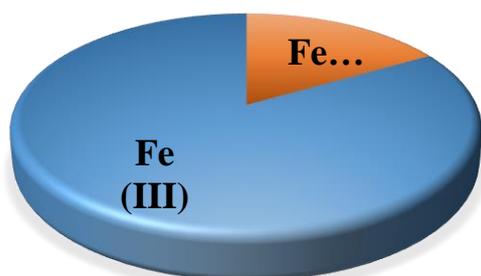
Беморларнинг қонидаги ўртача гемоглобин даражасига қараб, 2 та вилоятда темир препаратларини қўллашнинг таҳлили шуни кўрсатдики, аксарият ҳолларда шифокорлар уни буюришда асосий мезон сифатида гемоглобин кўрсаткичини ҳисобга олишган. Шундай қилиб, қаттиқ дори

шакллари, одатдагидек, гемоглобин даражасига қараб 115-100 г/л, оғиз орқали қабул қилиш учун суюқ дорилар (сироплар, эритмалар) гемоглобин даражасига қараб 100-90 г/л, мушак орасига юбориладиган эритмалар гемоглобин даражасига қараб 90-80 г/л, вена ичига юбориш учун эритмалар эса гемоглобин даражасига қараб 80-70 г/л (5-чизма) дан қўлланилган.

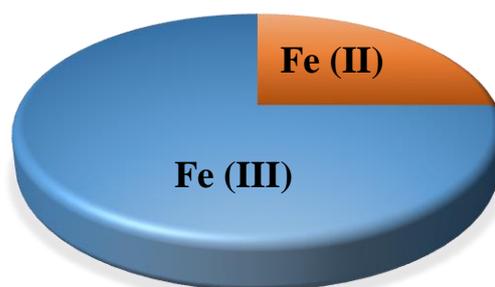
Fe (III) нинг Fe (II) га умумий нисбати



Хорижий Fe (III) нинг Fe (II) га нисбати

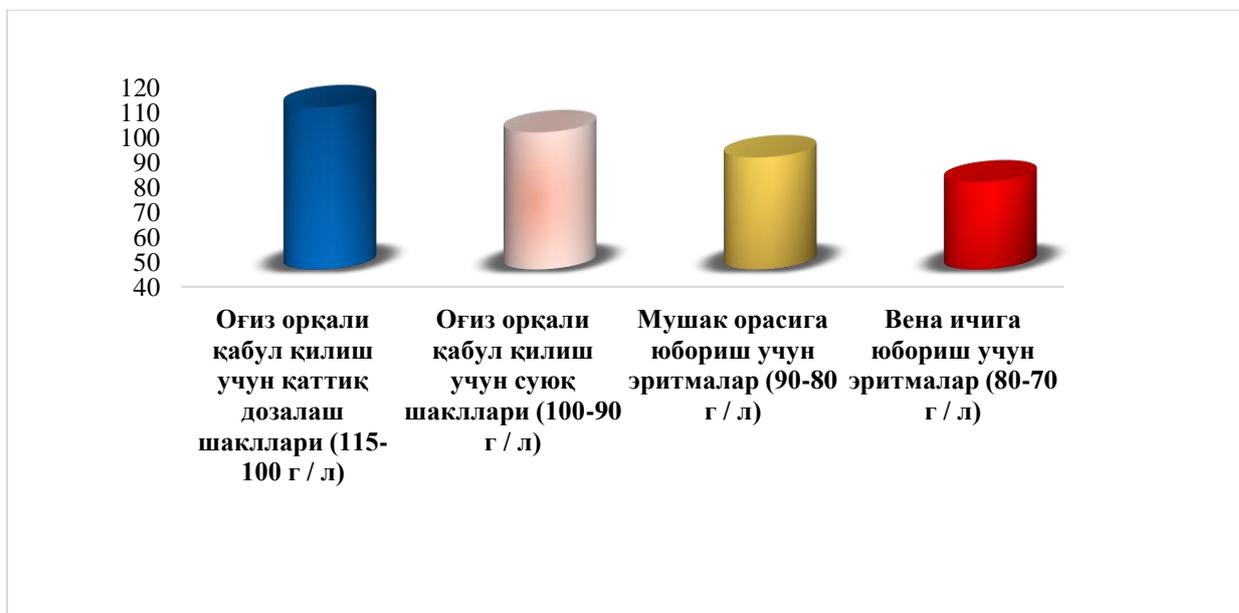


Маҳаллий Fe (III) нинг Fe (II) га нисбати



4-чизма. Темир препаратларида Fe (II) улушининг Fe (III) га нисбати

Бухоро ва Қашқадарё вилоятларида амбулатория шароитида даволанган беморларда темир танқислиги камқонлиги терапиясини фармакоэпидемиологик таҳлили натижалари шуни кўрсатдики, иккала минтақада ҳам, аввалги бобда таҳлил қилинган, аҳоли орасида темир танқислик камқонлиги тарқалишидаги сезиларли фарқларга қарамай касаллик диагностикаси ва даволаш кўрсаткичларида ўхшаш ҳолатлар қайд этилди. Иккала вилоятда ҳам амбулатория шароитида шифокорлар аксарият ҳолларда темир танқислиги анемияси ташхисини фақат қондаги гемоглобин даражасига асосланиб қўйишлари аниқланди. Шу билан бирга, эритроцитлар морфологияси ва ферритин даражаси билан тасдиқланган ташхис ҳолатларининг нисбати айниқса ҳомиладор аёлларда диққатга сазовор бўлишига қарамай анча паст бўлиб чиқди.



5-чизма. Гемоглобин даражасига қараб темир препаратларини тайинланиши

Натижаларга кўра, амбулатория шифокорлари ҳамон беморларда ўртача гемоглобин кўрсаткичлари жуда паст ва ферротерапияга эҳтиёж борлигига қарамай енгил темир танқислик камқонлиги ҳолатларида темир препаратларини буюриш ўрнига, парҳез бўйича тавсияларни афзал кўришади. Темир препаратларини қўлланилиши таҳлили шуни кўрсатдики, Fe (II) ва Fe (III) нинг улуши иккала вилоятда ҳам турлича бўлиб, бу, эҳтимол, маълум темир препаратининг реклама тарғиботи билан боғлиқ бўлиши мумкин. Муайян бир гуруҳга нисбатан сезиларли қонуниятлар ёки ноаниқликлар топилмади. Шунга қарамай, темир препаратларини тайинлашда амбулатория муассасалари шифокорлари витаминлар билан бирлаштирилган дори-дармонларга эмас, балки монопрепаратларга кўпроқ таяниши аниқланди. Вояга етган ёшдаги беморларни даволаш учун препарат шакллари танлашда шифокорлар аксарият ҳолларда таблеткалар ва капсулалар каби қаттиқ дориларни афзал кўришади.

“Темир препаратлари самарадорлигининг фармаиктисодий таҳлили” деб номланган бешинчи бобда нархи, лаборатория ва клиник самарадорлиги ҳамда қўллашга қулайлигидан келиб чиқиб турли хил дори шаклидаги темир препаратлари самарадорлигининг клиник-иктисодий таҳлили натижалари тавсифланган.

1-жадвалда текширилган темир препаратининг салбий таъсири даражасининг қиёсий хусусиятлари, уларнинг ҳар бирдан фойдаланиш билан Hb нинг ўсиш суръати ва даволашнинг тахминий харажатлари келтирилган. Темир препарати салбий таъсирининг даражаси “визуал аналог баҳолаш жадвали” бўйича баҳоланиб, баллардаги мақбул юқори қиймат 10 балл бўлганда 5 балл мақбул деб ҳисобланди. Жадвалда келтирилганидек,

ўрганилган темир препаратларидан атиги иккитаси – Феррум Лек ва Сорбифер дурулесда препарат салбий таъсирининг мақбул даражаси мавжуд. Генотардиферонни қўллашда ножўя таъсирларнинг даражаси ўртача $5,4 \pm 0,7$ баллни ташкил этди ва бу ҳам ўз навбатида яхши кўрсаткич (айниқса темир препарати Fe (II) учун).

Бироқ Феррум Лек да салбий таъсирлар даражаси паст бўлса ҳам, Нв кўрсаткичларининг ошиши ва даволаш харажатлари жиҳатидан у бошқа темир препаратлари Fe (II) ларга нисбатан анча ноқулай. Жадвалда келтирилган учта асосий мезон бўйича энг самарали ягона дори бу Сорбифер дурулес бўлиб, у Нв нинг энг юқори даражада ўсишида ва даволанишнинг ўртача нисбий нархида анча қулай, шунингдек препаратни қўллашдаги ножўя таъсирларнинг мақбул даражасига эга. Темир препарати Fe (II) нинг бошқа турлари ҳам даволаниш учун нисбий харажатларнинг ўртача ёки паст даражасига ва Нв даражасини оширишнинг анча юқори салоҳиятига эга, лекин улар айти пайтда ножўя таъсирларнинг кўрсаткичи бўйича самарасиз деб топилди.

1-жадвал

Темир препаратларини қабул қилишда ножўя таъсирлар ва Нв ўсиш даражаси бўйича фармакоиктисодий самарадорлиги таҳлили

Препарат ва беморлар сони	Визуал аналог баҳолаш жадвали бўйича ножўя таъсирларнинг даражаси (балларда)	Нв ўсиш кўрсаткичи даражаси (г/л)	Даволанишнинг нисбий нархи (сўмда)
	M±m	M±m	
Сорбифер дурулес n=19	$3,47 \pm 0,51$	$32,05 \pm 6,35$	216000
Феррум Лек n=21	$3,33 \pm 0,48$	$29,52 \pm 2,06^*$	268000
Гино-тардиферон n=21	$5,95 \pm 0,8^*$	$32,57 \pm 1,24$	224000

Изоҳ: * - қиёсий препаратларни натижаси билан таққослаганда фарқлар статистик жиҳатдан аҳамиятли ($P < 0.05$);

2-жадвалда темир препаратининг суюқ шакллариининг ножўя таъсирлари даражасининг қиёсий хусусиятлари, уларнинг ҳар бирини қабул қилаётганда Нв ўсиш суръатлари ва даволашнинг нисбий нархлари келтирилган. Темир препаратлари салбий таъсирининг даражаси “визуал аналог жадвали” бўйича баҳоланиб баллардаги 10 балли қийматдан 5 балл мақбул деб ҳисобланди. Жадвалда келтирилганидек, темир препаратининг ўрганилган суюқ шаклларида бири Мальтофер – темир препарати Fe (III) нисбатан камрок ножўя таъсирларга эга, айти пайтда Тотема препарати Fe (II) еса ўртача даражадаги $5,61 \pm 1,1$ балли ножўя таъсирлари мавжуд.

Ножўя таъсирларининг юқори даражасига қарамасдан, Тотема Нв ўсишининг анча юқори кўрсаткичини таъминлайди. Бундан ташқари, ушбу препарат билан даволашнинг нисбий нархлари ҳам анча юқори. Демак, учала

кўрсаткич солиштириб баҳоланса, темир препарати Fe (III) - мальтофер энг мақбули эканини кўриш мумкин.

2-жадвал

Темир препаратининг суюқ шакллари қабул қилишда ножўя таъсирларнинг даражаси ва Hb ўсиш тезлиги бўйича фармако-иктисодий самарадорлик таҳлили

Препарат ва беморлар сони	Везуал аналог баҳолаш жадвали бўйича ножўя таъсирларнинг даражаси (балларда)	Hb ўсиш кўрсаткичи (г/л)	Даволанишнинг нисбий нархи (сўмда)
	M±m	M±m	
Тотема n=18	5,61±1,09	31,05±1,3	372000
Мальтофер n=12	3,5±0,52*	27,67±1,72*	368000

Изоҳ: * - қиёсий препарат натижаси билан таққослаганда фарқлар статистик жиҳатдан аҳамиятли (P<0.05);

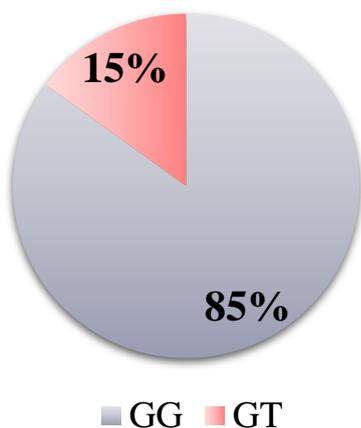
Тадқиқот шуни кўрсатдики, оғиз орқали қабул қилинадиган ҳар иккала темир препаратлари гуруҳи беморларнинг ўзларига хос жиҳатларга кўра маълум афзалликлар ва камчиликларга эга. Умуман олганда, темир препаратларининг тадқиқотда кўрсатилган барча турларидан оқилона фойдаланиш ферротерапияда кутилган ижобий натижага эришишга имкон беради. Бундан ташқари, ўтказилган клиник-иктисодий таҳлил темир препарати Fe (II) ни қабул қилиш бемор учун энг мақбули эканини кўрсатди. Темир препаратлари алоҳида вакиллариининг таркибини чуқур ўрганиш шифокорга даволаш учун иккала гуруҳнинг афзалликларга эга бўлиши мумкин бўлган Сорбифер дурулес препарати каби камчиликлардан ҳоли дориларни танлашга имкон беради.

“Темир танқислиги камқонлиги билан касалланган беморларда темир препарати терапиясининг фармакогенетик жиҳатлари” деб номланган олтинчи бобда ТТА билан оғриган беморларда G2677T ва C3435T MDR1 генларининг полиморфизми ва турли генотип ташувчиларини темир препарати терапияси самарадорлигига таъсирини ўрганиш натижалари келтирилган.

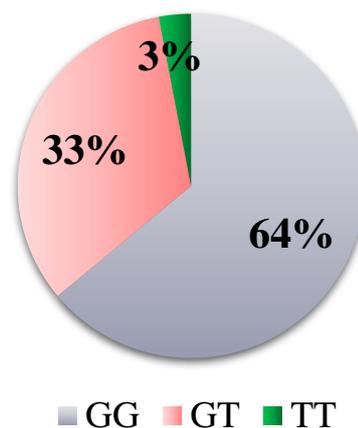
Назорат гуруҳидаги темир танқислик камқонлиги билан касалланмаган 40 та шахсдаги MDR1 генининг G2677T полиморф маркери бўйича ўтказилган генотиплаш давомида қуйидаги генотип ташувчилари аниқланди: GG – 34 нафар (85%); GT – 6 нафар (15%). Шуни таъкидлаш керакки, TT генотипининг аниқланмаганини ҳисобга олиб уни жуда кам учрайдиган деб айтиш мумкин. G ва T аллелларининг тарқалишини таҳлил қилиш уларнинг назорат гуруҳидаги нисбати 100% дан 15% гача бўлганлигини кўрсатди. Темир

танқислик камқонлиги билан касалланган 45 нафар беморда қуйидаги генотипларнинг ташувчилари аниқланди: GG – 29 нафар (64%); GT – 15 нафар (33%); TT – 1 нафар бемор (3%). G ва T аллелларининг тарқалишини таҳлил қилиш уларнинг назорат гуруҳидагига нисбати 97% дан 36% гача бўлганлигини кўрсатди. Шундай қилиб, генотиплаш темир танқислик камқонлиги билан оғриган беморларнинг асосий гуруҳида "аномал" GT генотипларининг сезиларли даражада катта қисми ва TT генотиби ташувчиларининг 1 та ҳолати аниқланди.

Назорат гуруҳи

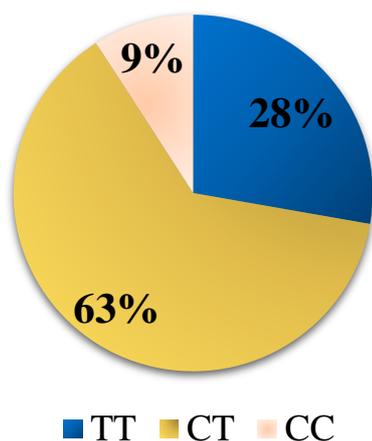


Асосий гуруҳ

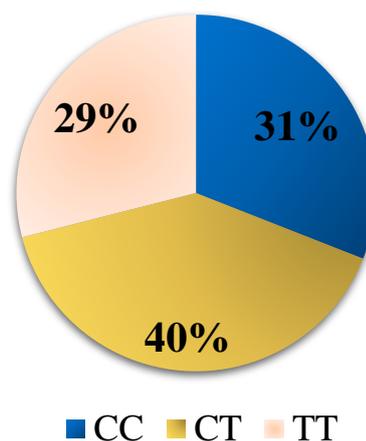


6-чизма. Назорат ва асосий гуруҳларда G2677T MDR1 генидаги турли хил генотипларнинг тарқалиши

Назорат гуруҳи



Асосий гуруҳ



7-чизма. Назорат ва асосий гуруҳларда C3435T MDR1 генидаги турли хил генотипларнинг тарқалиши

Назорат гуруҳидаги темир танқислик камқонлиги билан касалланмаган 40 та шахсдаги MDR1 генининг C3435T полиморф маркери бўйича ўтказилган генотиплаш давомида қуйидаги генотипларнинг ташувчилари аниқланди: TT

– 11 нафар (28%); СТ – 25 нафар (63%) ва СС – 4 нафар (9%). С ва Т аллелларининг тарқалишини таҳлил қилиш уларнинг назорат гуруҳидаги нисбати 91% дан 72% гача бўлганлигини кўрсатди. Темир танқислик камқонлиги билан касалланган 45 нафар беморларда қуйидаги генотипларнинг ташувчилари аниқланди: СС – 14 нафар (31%); СТ – 18 нафар (40%); ТТ – 13 нафар бемор (29%). С ва Т аллелларининг тарқалишини таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, уларнинг назорат гуруҳидагига нисбати 71% дан 69% гача. Шундай қилиб, С3435Т ни генотиплаш шуни кўрсатдики, темир танқислик камқонлиги билан касалланган беморларнинг асосий гуруҳида СС ва ТТ генотипларининг ташувчилари анча кўп. Шу билан бирга, С ва Т аллелларининг ташилиши тахминан тенг бўлиб чиқди.

Тадқиқотимиз натижалари MDR1 генининг ҳар иккала ўрганилаётган полиморфизмлари генотипларининг ташувчиларида сезиларли тафовут мавжудлигини кўрсатди. G2677Т генида GT генотипининг нисбатан кўпроқ учратилиши юқоридаги тафовутга асос бўлади. С3435Т генида эса тафовут, СТ генотипининг нисбатан камроқ ва СС ҳамда ТТ генотипларининг нисбатан кўпроқ учраши билан изоҳланади.

3-жадвалда турли хил генотипларга эга беморларда қондаги гемоглобин миқдорининг ўсиш динамикаси кўрсатилган. Жадвал энг сезиларли ўсиш GG генотипини ташийдиган беморларнинг кичик гуруҳида эканини кўрсатади - $10,66 \pm 1,23$ г/л. GT генотипи бўлган беморларнинг кичик гуруҳида қондаги гемоглобин даражасининг ортиши ўртача $8,33 \pm 1,71$ г/л ни ташкил этди. ТТ генотипи бўлган ягона беморда 1 ойлик темир препарати терапиясидан сўнг гемоглобин даражасининг ошиши 6 г/л эканлиги қайд этилди.

3- жадвал

G2677Т генининг турли генотипларини ташийдиган беморларнинг қонида гемоглобин даражасининг динамикаси

Генотип	Муолажагача	1 ойдан кейин	Ўсиш
GG (n=29)	$79,59 \pm 9,12$	$90,24 \pm 8,8^{\wedge}$	$10,66 \pm 1,23^*$
GT (n=15)	$81,87 \pm 7,09$	$90,2 \pm 7,6^{\wedge}$	$8,33 \pm 1,71$
TT (n=1)	88	94	6

[^] - davolashdan oldingi ko'rsatkich bilan taqqoslaganda farqlar statistik jihatdan ahamiyatli (P <0,05);

*- GT genotipi bo'lgan kichik guruh ko'rsatkichi bilan taqqoslaganda farqlar statistik jihatdan ahamiyatli (P <0,05);

4-жадвалда турли хил G2677Т генотипларига эга беморларда қондаги ферритин даражасининг ўсиш динамикаси кўрсатилган. Жадвал энг сезиларли ўсиш GG генотипини ташийдиган беморларнинг кичик гуруҳида эканини кўрсатди (GG - $14,48 \pm 2,64$ г/л). GT генотипи бўлган беморларнинг кичик гуруҳида қондаги гемоглобин даражасининг ортиши ўртача $10,4 \pm 2,4$ г/л ташкил этди. ТТ генотипи бўлган ягона беморда 1 ойлик темир препарати

терапиясидан сўнг гемоглобин кўрсаткичининг ошиши 9 г/л эканлиги аниқланди.

4- жадвал

G2677T генининг турли генотипларини ташийдиган беморларда қондаги ферритин даражасининг динамикаси

Генотип	Муолажагача	1 ойдан кейин	Ўсиш
GG (n=29)	144±6,79	158,5±6,92 [^]	14,48±2,64*
GT (n=15)	140,5±6,12	150,9±6,3 [^]	10,4±2,4
TT (n=1)	152	161	9

[^] - даволашдан олдинги кўрсаткич билан таққослаганда фарқлар статистик жиҳатдан аҳамиятли (P <0,05);

*- GT генотипи бўлган кичик гуруҳ кўрсаткичи билан таққослаганда фарқлар статистик жиҳатдан аҳамиятли (P <0,05);

5-жадвалда турли хил С3435Т генотипларига эга беморларда қондаги гемоглобин миқдорининг ўсиш динамикаси кўрсатилган. Жадвал энг сезиларли ўсиш GG генотипини ташийдиган беморларнинг кичик гуруҳида эканини кўрсатади (СТ - 10,94±1,25 г/л). GT генотипи бўлган беморларнинг кичик гуруҳида қондаги гемоглобин даражасининг ортиши ўртача 9,85±1,23 г/л ни ташкил этди. TT генотипи бўлган ягона беморда 1 ойлик темир препарати терапиясидан сўнг гемоглобин кўрсаткичининг ошиши 8,23±1,96 г/л эканлиги қайд этилди. Шундай қилиб, барча кичик гуруҳларда 1 ойлик даволанишдан сўнг гемоглобин даражасининг статистик жиҳатдан сезиларли ўсиши аниқланди. Шу билан бирга, TT генотипи бўлган гуруҳда гемоглобиннинг ўсиши 10 г/л дан паст бўлган, бу ўртача 4 ҳафта давомида темир препарати қабул қилишда меъёрий ўсиш даражаси ҳисобланади. Гемоглобиннинг энг муҳим ўсиши СТ генотипи бўлган гуруҳда қайд этилди.

5-жадвал

С3435Т генининг турли генотипларини ташийдиган беморларнинг қонида гемоглобин даражасининг динамикаси

Генотип	Муолажагача	1 ойдан кейин	Ўсиш
CC (n=14)	76,21±9,77	85,93±8,9 [^]	9,85±1,23
CT (n=18)	83,72±6,97	94,67±6,17 [^]	10,94±1,25*
TT (n=13)	80,7±6,8	89±7,42 [^]	8,23±1,96

[^] - даволашдан олдинги кўрсаткич билан таққослаганда фарқлар статистик жиҳатдан аҳамиятли (P <0,05);

*- GT генотипи бўлган кичик гуруҳ кўрсаткичи билан таққослаганда фарқлар статистик жиҳатдан аҳамиятли (P <0,05);

6-жадвалда турли хил С3435Т генотипларига эга беморларда қондаги ферритин даражасининг ўсиш динамикаси кўрсатилган. Жадвал энг сезиларли ўсиш СТ генотипини ташийдиган беморларнинг кичик гуруҳида эканини кўрсатади (СТ - 14,4±3,25 г/л). CC генотипи бўлган беморларнинг кичик гуруҳида қондаги гемоглобин кўрсаткичларининг ортиши ўртача 13,29±2,75 г/л, TT генотипи бўлган ягона беморда 1 ойлик темир препарати терапиясидан

сўнг гемоглобин даражасининг ошиши $10,38 \pm 2,9$ г/л ни ташкил этди. Шундай қилиб, барча кичик гуруҳларда 1 ойлик даволанишдан сўнг ферритин даражасининг статистик жиҳатдан сезиларли ўсиши аниқланди. Гемоглобиннинг энг муҳим ўсиши СТ генотиби бўлган гуруҳда қайд этилди.

6-жадвал

С3435Т генининг турли генотипларини ташийдиган беморларда қондаги ферритин даражасининг динамикаси

Генотип	Муолажагача	1 ойдан кейин	Ўсиш
СС (n=14)	$148,6 \pm 5,06$	$161,9 \pm 5,45^{\wedge}$	$13,29 \pm 2,75$
СТ (n=18)	$141,2 \pm 6,03$	$155,7 \pm 6,24^{\wedge}$	$14,4 \pm 3,25^*$
ТТ (n=13)	$139,5 \pm 5,78$	$149,8 \pm 5,98^{\wedge}$	$10,38 \pm 2,9$

\wedge - даволашдан олдинги кўрсаткич билан таққослаганда фарқлар статистик жиҳатдан аҳамиятли ($P < 0,05$);

*- СС ва ТТ генотиби бўлган кичик гуруҳ кўрсаткичи билан таққослаганда фарқлар статистик жиҳатдан аҳамиятли ($P < 0,05$);

Маълумотларимизга кўра, темир танқислик камқонлиги билан оғриган беморларда G2677Т ва С3435Т MDR1 генлари полиморфизмининг аллеллари тарқалишида гемоглобин даражаси меъёрида бўлган назорат гуруҳидаги беморларга нисбатан фарқлар аниқланди. Иккала ҳолатда ҳам ТТ генотипининг мавжудлиги темир препарати терапияси самарадорлигининг пастлиги билан бирга кечди. G2677Т генининг GG генотиби ва С3435Т MDR1 генининг СТ генотиби ташувчиси бўлган беморларда гемоглобин ва ферритиннинг ўсиш даражаси кузатилди.

Шундай қилиб, юқорида келтирилган танадаги темир метаболизмини тартибга солиш механизми ниҳоятда мураккаб ва кўп қиррали физиологик жараён эканлигини тасдиқлайди. Ушбу жараён – атрофлича тўлиқ мукамал ўрганилмаган бир қатор оксил ташувчиларни ўз ичига олади. Полималтозат билан комплексдаги уч валентли темирнинг сўрилиши фаол жараён эканлиги ва маълум ташувчилар иштирокисиз давом этмаслиги сабабли, бу жараёнда гликопротеин Р ҳам иштирок этиши мумкин.

ХУЛОСА

Фан докторининг (DSc) **“Анемия: тарқалиши, этиологик структураси, Ўзбекистон аҳолиси ўртасида антианемик дори воситаларининг фармакоэпидемиологияси ва фармакоэкономикаси”** мавзусидаги докторлик диссертацияси бўйича ўтказилган тадқиқотлар асосида қуйидаги хулосалар олинди:

1. Эпидемиологик таҳлил асосида Ўзбекистон Республикасида 2007 йилдан 2019 йилгача бўлган даврда аҳоли саломатлиги учун долзарб бўлган темир танқислиги анемияси муаммосининг II тоифадан (тарқалиши 20-39.9%) I тоифага (5,0-19,9%) ўтишга эришилганлиги аниқланди.

2. Ўзбекистон Республикасида темир препаратининг таркибини таҳлил қилиш асосида Fe III гуруҳидаги темир препаратининг фармацевтика бозорида (64%) устунлиги аниқланди ва улар турли хил дозалаш шакллари билан ажралиб туради.

3. Фармакоэпидемиологик таҳлил асосида замонавий ёндашувларга ва Fe III препаратларининг ҳозирги вақтда мамлакат фармацевтика бозорида устун бўлишига қарамай амбулатория муассасаларидаги шифокорлар жуда кўп ҳолларда (50%) темир танқислик камқонлигини даволашда Fe II препаратларини қўллашни афзал кўришлари аниқланди. Темир танқислик камқонлиги диагностикасининг ўзига хос хусусиятларини, темир препаратини танлаш, уларни дозалаш ва даволаш курсини алоҳида таҳлил қилиш натижасида шифокорларнинг амалдаги мавжуд замонавий стандартлар ва темир танқислик камқонлиги бўйича тавсиялардан сезиларли даражада оғишлари аниқланди.

4. Оғиз орқали қабул қилинадиган темир препаратлари самарадорлигини фармакоиктисодий таҳлил қилиш асосида Fe II препаратлари Fe III препаратларига нисбатан "иктисодий самарадорлик" кўрсаткичи яхшироқ эканлиги аниқланди. Буни уларнинг нисбатан паст нархида ва гемоглобин кўрсаткичини яхшироқ ошириш хусусиятида кўриш мумкин. Бироқ Fe II препаратлари Сорбифер Дурулес "секин ажралиб чиқувчи" механизмли препаратдан ташқари нисбатан анча юқори ножўя таъсирларга эга.

5. Оғиз орқали қабул қилинадиган темир препаратлари самарадорлигини фармакоиктисодий таҳлил қилиш асосида шу нарса аниқландики, темир ичига юбориладиган препаратлар нархи жиҳатидан етарлича қиммат ҳамда самарадорлик ва бошқалар, шунингдек гемоглобин миқдорини ошириш учун 10 кун давомида шифохона шароитларида соматик патология билан биргаликда оғир даражадаги темир танқислик камқонлиги билан касалланган беморларни даволашда темир (III) полималтозат гидроксидига нисбатан кўпроқ харажат талаб қилади, лекин юқори клиник самарадорликка эга.

6. Темир препаратларини буюришда визуал-аналог шкала бўйича "иктисодий самарадорлик" нисбатини баҳолаш, Fe (III) гуруҳидаги темир препаратлар, беморларнинг субъектив нуқтаи назардан, темир препаратлари Fe (II) билан солиштирганда темир танқислик камқонлиги терапияси пайтида анча ижобий кўрсаткичларга эгаллигини кўрсатди. Бу уларни қабул қилганда камроқ ножўя таъсирлари ва терапия пайтида анча қулай ўтказилиши билан изоҳланади.

7. Генетик тадқиқот асосида темир танқислик камқонлиги билан оғриган беморларда G2677T ва C3435T MDR1 генларининг генотипларини ташувчиларда "аномал" генотиплар тез-тез учрайдиган гемоглобинни меъёрий даражасига эга беморлар билан солиштирганда бир мунча фарқлар аниқланди.

8. Генетик тадқиқотлар асосида камдан-кам учрайдиган гемозиготли TT генотиплари ва G2677T ва C3435T MDR11 генларининг T аллелларини

ташувчилар темир танқислик камқонлиги билан касалланган беморларда Fe (III) терапияси пайтида гемоглобин ва ферритин даражасининг нисбатан кам ўсиши билан изоҳланди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc04/30.12.2019.Tib.30.02
ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ТАШКЕНТСКОЙ
МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ**

БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

ЖАРЫЛКАСЫНОВА ГАУХАР ЖАНУЗАКОВНА

**АНЕМИЯ: РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ
СТРУКТУРА, ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЯ И
ФАРМАКОЭКОНОМИКА АНТИАНЕМИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ
СРЕДСТВ В ПОПУЛЯЦИИ УЗБЕКИСТАНА**

14.00.05 - Внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации доктора медицинских наук (DSC)

Бухара – 2021

Тема диссертации доктора наук (DSc) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за №B2019.3.DSc/Tib389

Диссертация выполнена в Бухарском государственном медицинском институте.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-страницах Научного совета (www.tma.uz) и Информационно-образовательного портала «ZiyoNet» (www.ziynet.uz).

Научный консультант:

Мавлянов Искандар Рахимович
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Даминова Лола Тургунпулатовна
доктор медицинских наук, профессор

Махмудова Азиза Джумановна
доктор медицинских наук

Захидова Машхура Зиёматовна
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация:

Кубанский государственный медицинский университет

Защита диссертации состоится «___» _____ 2021 г. в ___ часов на заседании Научного совета DSc04/30.12.2019.Tib.30.02 при Ташкентской медицинской академии. Адрес: 100109, г. Ташкент, Алмазарский район, улица Фароби, дом 2. Тел./факс: (+99878)150-78-14, e-mail: tta2005@mail.ru.

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрирована за №___). Адрес: 100109, г.Ташкент, Алмазарский район, улица Фароби, дом 2. Тел./факс: (+99878)150-78-25.

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2021 года.

(реестр протокола рассылки № ___ от «___» _____ 2021 года).

Гадаев А.Г.

Председатель научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

Набиева Д.А.

Учёный секретарь научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, доцент

Аляви А.Л.

Председатель научного семинара при научном совете по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор, академик АН РУз

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора наук (DSc))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Железодефицитная анемия является одной из наиболее распространенных и социально значимых патологий в современном обществе. По данным Всемирной организации здравоохранения «...около 1 миллиарда человек на земле страдают железодефицитной анемией. Даже в развитых странах Европы и Северной Америки железодефицитной анемией страдают около 7,5-11% всех женщин детородного возраста, а у 20-25% наблюдается скрытый дефицит железа»³. На долю анемий приходится около 70-75% всех заболеваний кроветворной системы. В настоящее время в Республике Узбекистан до сих пор наблюдается высокий уровень заболеваемости железодефицитной анемией, вследствие чего проблемы связанные с оптимизацией ее лечения являются и охрана здоровья молодого населения остаюся одной из актуальных проблем.

Учитывая, что в современной системе здравоохранения на первый план выходят вопросы фармакоэкономики и дифференцированного подбора лечения, изучение этой проблемы является одной из самых актуальных проблем на сегодняшний день. Социальное значение анемии определяется ее распространенностью и неблагоприятным влиянием на состояние здоровья населения детского и пожилого возраста. Анемия является одним из основных факторов снижения физической активности, общей трудоспособности, памяти, интеллектуальной деятельности, способности к самообслуживанию и социальной активности, в значительной степени ухудшая качество жизни пациентов. В масштабе государства уход за пациентами с анемией, ее диагностика и лечение часто сопряжены с существенными экономическими затратами. Неблагоприятно влияя на состояние различных систем организма, анемия приводит к преждевременной инвалидизации и смертности.

На сегодняшний день в нашей стране принимаются меры по повышению качества медицинской помощи населению, ранней диагностике заболеваний и снижению их осложнений. Определены такие задачи как «...повышение эффективности, качества и доступности медицинской помощи населению, в том числе внедрение ранней диагностики и высокотехнологичных методов лечения, а также созданием системы патронажа поддержку здорового образа жизни и профилактику заболеваний и эффективной диагностики...»⁴. Эти задачи дают возможность снижению показателей инвалидности и смертности путём вывода на новый уровень оказания населению современной медицинской помощи в диагностике железодефицитной анемии, и

³ World Health Organization. Daily iron supplementation in infants and children //World Health Organ.- 2019. - P. 1-4.

⁴Постановление Президента Республики Узбекистан от 7 декабря 2018 года №5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения».

использование современных технологий при разработке профилактических мер, направленных на повышение эффективности лечения.

Данное диссертационное исследование в определенной степени способствует решению задач, предусмотренных в Указах и Постановлениях Президента Республики Узбекистан №УП-4947 от 7 февраля 2017 года «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан», №УП-5590 от 7 декабря 2018 года «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан», №ПП-3071 от 20 июня 2017 года «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017-2021 годы», №ПП-4063 от 18 декабря 2018 года «О мерах по профилактике неинфекционных заболеваний, поддержке здорового образа жизни и повышению уровня физической активности населения», а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данном направлении.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан. Настоящая работа выполнена в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий Республики Узбекистан VI. «Медицина и фармакология».

Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации⁵.

Научному поиску методов лечения и выбору оптимальных антианемических лекарственных препаратов посвящены научные исследования ведущих научных центров и высших учебных заведений в мире, в частности: Оксфордский университет (США), Университет Вашингтона (США), Калифорнийский университет (США), Вейл Корнельского медицинского колледжа Корнельского университета (США), Питтсбургский институт рака (США), Департамент здравоохранения наук (США); Медицинский центр Ирвинга Колумбийского университета (США); Медицинский центр Мариетты (США), Совет по медицинским исследованиям (Великобритания); Университет Эйнтри (Великобритания); Кардиффский университет (Великобритания); Университет Лиежа (Бельгия); Университет Гёте (Германия); Университет Волькита (Эфиопия); Медицинский центр Эмек (Израиль); Медицинский колледж Агры (Индия); Университет Маннейма (Германия); Университет Манитобы (Канада); Институт клинической оценки (Канада); Миланский научно-исследовательский институт (Италия); Отделение гематологии и онкологии Женевского университета (Швейцария); Отделение гематологии Варшавского медицинского университета (Польша), отделение общественного здравоохранения медицинского факультета Вильнюсского университета (Литва), отделение гематологии

⁵ Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации: <http://oxford.university-guides.com>, www.washington.edu, <https://www.universityofcalifornia.edu>, <http://weill.cornell.edu>, <http://upci.upmc.edu>, <http://publichealth.med.miami.edu>, <https://www.mrc.ac.uk>, <http://www.ssmu.ru>, <http://www.ksma.ru>, <http://www.rudn.ru>, <http://patient.ncagp.ru>, <http://www.tma.uz> и других источников.

Земмельвайского университета (Венгрия), Сибирский государственный медицинский университет (Россия); Национальный центр медицинской экспертизы гематологии (Россия).

Исследования в фармакоэпидемиологии Chen J., Chen L., Mao N. (2012) установили, что некоторые тяжелые осложнения и симптомы являются побочными эффектами приема некоторых лечебных средств. Наиболее эффективным инструментом фармакоэпидемиологии являются рандомизированные клинические исследования (РКИ) и постулаты доказательной медицины. Наиболее достоверными видами исследований являются крупные многоцентровые рандомизированные двойные "слепые" плацебо контролируемые клинические исследования, затрагивающие популяции разных регионов (Anazoeze J.M. 2016, Kerkhoff A.D. 2016, Annemarie S. 2018, Weiss G. 2015, Fraenkel P.G. 2015, Charlene L Rohm 2019, Myint Z.W. 2018, Rozier R.G. 2018, King D. 2018, Taderegew M.M. 2020, Gashaw G. 2020; Muhammad M. 2019; Naomi C. Hamm 2019, Ellison J. 2019, Naghavi M. 2017, Abajobir A.A. 2016, Abbafati C. 2017, Almilaji O., Parry S.D., Docherty S. 2021, Flores S.R.L., Nelson S. 2021).

Korcho N., Chang G. (2019) установили роль гликопротеина P в эпителиальных клетках кишечника, который ответственен за выброс (эффлюкс) лекарственных веществ и их субстратов в просвет кишечника и снижение их всасывания. Синтез гликопротеина P детерминируется геном MDR1 - multidrug resistance gene, который играет важную роль в развитии лекарственной устойчивости. Соответственно, повышение экспрессии MDR1 может увеличить активность гликопротеина P, а ее снижение повлечь обратный процесс. Влиять на уровень экспрессии могут различные факторы в виде условий внешней среды или химических соединений (Chen J., Chen L., Mao N. 2012, Kamal N. 2015, Lindsay M.P. 2016, Côté R. 2015, Fang J. 2015, Kapral M.K. 2016, Hill M.D. 2018, Kendzerska T. 2017, Sadatsafavi M. 2018, Aaron S.D. 2019, Doucet M. 2016, Rochette L. 2018, Klifa R., Brouzes C. 2021).

Степень изученности проблемы. Результаты проведенных к настоящему времени в мире исследований показали, что купирование симптомов железодефицитной анемии и восстановление нормальных показателей крови является на сегодняшний день вполне достижимой задачей. Однако, существуют сложности, связанные с широким ассортиментом препаратов железа, которые представлены на фармацевтическом рынке. Адекватная терапия требует рационального подбора препарата с определенным содержанием железа. При этом в лечении необходимо учитывать возраст больных, разделение на группы и наличие сопутствующих патологий (Дворецкого Л.И., 2017; Дроздовой В.Н., 2011; Зайченко А.В., 2015; Auerbach M., 2016; Armstrong G.R., 2015; Barragán-Ibañez G., 2015).

В последние годы большинство научных работ, посвященных фармакоэкономике препаратов железа, представляют собой результаты анализа методом «затраты-эффективность». В частности, работа П.А.

Воробьева показала, что цены на препараты железа могут отличаться друг от друга в 10-15 раз, в связи с чем как больных, так и врачей волнует соотношение стоимости и получаемого эффекта терапии. Большая работа в данном направлении проводилась также Кононовой С.В., 2011; Ловцовой Л.В., 2013; Зуевой И.А., 2011 и рядом других авторов. Следует отметить, что отечественными учеными в разные годы проводилось множество работ, посвященных изучению аспектов железодефицитной анемии (Закирова М.А., 1973; Исроилов А.А., 2012; Султанова Р.А., 2011). Однако, работ по исследованию аспектов фармакоэпидемиологии и фармакоэкономики железодефицитной анемии в нашей стране не проводилось.

Роль гликопротеина Р в эпителиальных клетках кишечника была изучена достаточно давно. Он ответственен за выброс (эффлюкс) лекарственных веществ и их субстратов в просвет кишечника и снижение их всасывания (Korcho N., Chang G. 2019). Синтез гликопротеина Р детерминируется геном MDR1 - multidrug resistance gene, который играет важную роль в развитии лекарственной устойчивости. Соответственно, повышение экспрессии MDR1 может увеличить активность гликопротеина Р, а ее снижение повлечь обратный процесс. Влиять на уровень экспрессии могут различные факторы в виде условий внешней среды или химических соединений (Chen J., Chen L., Mao N. 2012). Также к изменению активности гликопротеина Р могут приводить полиморфизм MDR1, амплификация гена, стабилизации мРНК, нарушение активности белка-транспортера, нарушение передачи гликопротеина Р и изменения в метаболизме клеток (Komives E. A., 2019). В настоящее время недостаточно изучены процессы индукции и ингибирования гликопротеина Р, механизмы развития этих процессов и их клиническое значение. Более глубокое и детальное исследование в данном направлении позволит значительно повысить эффективность и безопасность фармакотерапии.

В нашей стране проведен ряд исследований, посвященных изучению влияния полиморфизма гена MDR1 на течение соматической патологии. В частности, его влияние на течение ревматоидного артрита и эффективность лечения при нем проводилось отечественными авторами (Абдурахманова Н.М., 2019). Однако, работ по изучению влияния полиморфизма гена MDR1 на эффективность терапии препаратами железа при железодефицитной анемии до сих пор не проводилось. Таким образом, несмотря на имеющиеся данные, вопрос выбора оптимального препарата для коррекции железодефицитной анемии в специфических экономических условиях с учетом всех показателей является не до конца решенным. Вместе с тем большой интерес представляет изучение аспектов фармакогенетики препаратов железа при лечении железодефицитной анемии, так как данная проблема является мало изученной.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационная работа выполнена в соответствии

с планом научно-исследовательских работ Бухарского государственного медицинского института, регистрационный код №03.2019.DSc.060 по теме: «Разработка новых подходов ранней диагностики, лечения и профилактики предпатологических и патологических состояний организма в условиях жаркого климата Бухарского региона» (2017-2021 годы).

Цель исследования: Определение основных аспектов распространенности, фармакоэпидемиологии, фармакоэкономики и фармакогенетики железodefицитной анемии среди населения аридных зон Республики Узбекистан.

Задачи исследования:

оценить эпидемиологические аспекты железodefицитной анемии среди населения в аридных зонах Республики Узбекистан за прошедшие 10 лет;

осуществить контент-анализ рынка препаратов железа на территории Республики Узбекистан;

изучить особенности фармакоэпидемиологии препаратов железа на территории аридных зон Республики Узбекистан;

осуществить клинико-экономический анализ эффективности препаратов железа для перорального применения в амбулаторных учреждениях;

осуществить клинико-экономический анализ эффективности препаратов железа для парентерального применения в стационарных учреждениях;

провести оценку соотношения «затраты-эффективность» по визуально-аналоговой шкале при назначении препаратов железа.

изучить распространенность носительства генотипов генов G2677T и C3435T MDR1 у пациентов с железodefицитной анемией и лиц с нормальным уровнем гемоглобина;

изучить влияние носительства различных генотипов генов G2677T и C3435T MDR1 на эффективность терапии препаратом железа.

Объектом исследования являлись пациенты с железodefицитной анемией, проходившие лечение в амбулаторных и стационарных учреждениях Бухарской и Кашкадарьинской областей с 2016 по 2020 годы.

Предметом исследования являлись данные о заболеваемости железodefицитной анемией в Республике Узбекистан и ее областях за 10 лет, основные данные по фармакоэпидемиологии и фармакоэкономике назначения препаратов железа в случаях железodefицитной анемии в Бухарской и Кашкадарьинской областях и полиморфизм генов G2677T и C3435T MDR1 у пациентов с железodefицитной анемией.

Методы исследований: эпидемиологические; фармакоэпидемиологические (контент-анализ, описательный метод), фармакоэкономические (анализ показателя «затраты-эффективность»), общие клинические (оценка выраженности общего анемического синдрома по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), оценка сидеропенического синдрома, оценка выраженности побочных эффектов по ВАШ), лабораторные (оценка

показателей «красной крови» и уровня ферритина), генетические (генотипирование с помощью метода полимеразно-цепной реакции (ПЦР)).

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые доказано, что носительство генотипа СТ по отношению к носительству генотипа ТТ гена С3435Т MDR1, а также носительство генотипа GG по отношению к носительству генотипа ТТ гена G2677Т гена MDR1 ассоциировано с относительно более высокой эффективностью ферротерапии;

обоснована взаимосвязь высокой эффективности ферротерапии с экспрессией в клетках кишечного эпителия генов С3435Т и G2677Т MDR1;

установлено, что в результате проведенной ферротерапии у пациентов с носительством генотипа СТ по отношению к носительству генотипа ТТ гена С3435Т MDR1 и носительством генотипа GG по отношению к носительству генотипа ТТ гена G2677Т гена MDR1 наблюдались более выраженное восстановление уровней гемоглобина и ферритина в крови из-за индивидуальных наследственных изменений;

генотипирование пациентов с железодефицитной анемией по полиморфизмам G2677Т и С3435Т гена MDR1 основано на возможности повышения эффективности антианемического лечения и снижения риска нежелательных эффектов путем определения продолжительности курса лечения, порядка дозирования препарата Железа пациентам с железодефицитной анемией;

на основании фармакоэкономического анализа установлена сопоставимая эффективность препаратов двух- и трехвалентного железа в отношении восстановления гематологических показателей и наличие преимущества трехвалентного железа в плане развития побочных эффектов.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

на основании фармакоэкономического анализа эффективности пероральных препаратов железа установлено, что препараты Fe II продемонстрировали лучший показатель «затраты эффективность» в сравнении с препаратами Fe III;

на основании генетического исследования показано, что носительство редких гомозиготных генотипов ТТ и аллелей Т генов G2677Т и С3435Т MDR1 сопряжено с более низким приростом уровня гемоглобина и ферритина при приеме ПЖ Fe III.

установлено, что препараты Fe II, за исключением, препарата с механизмом «медленного высвобождения» Сорбифер Дурулес, имеют значительно более высокую выраженность побочных эффектов;

на примере препаратов для лечения ЖДА показано, что повышение квалификации врачей первичного звена в аспектах фармакоэпидемиологии и фармакоэкономики является эффективным средством формирования у них критериев дифференцированного подбора наиболее эффективного подбора препарата.

Достоверность результатов исследования подтверждена применением теоретически обоснованных методов; методологической правильностью проведенных исследований, достаточным количеством клинического материала, использованием в исследовании современных взаимодополняющих общих, специальных и статистических методов; а также сравнением полученных результатов с международными и отечественными исследованиями; заключения и полученные результаты были подтверждены полномочными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

С научной точки зрения, теоретическая значимость полученных результатов исследования состоит в том, что результаты исследования обосновывают роль гена MDR1 в течении заболевания и особенностях ответа на терапию препаратами. Полученные результаты, выводы и рекомендации позволяют определить возможные индивидуальные причины эффективности лечения и резистентности к нему при анемии.

Практическая значимость результатов исследования состоит в том, что внедрение в медицинскую практику методов исследования фармакоэпидемиологии и фармакоэкономики позволит переосмыслить и усовершенствовать существующие принципы лечения и стандарты при ЖДА в зависимости от территориальных, социальных и экономических факторов.

Внедрение результатов исследования. На основании полученных результатов научного исследования распространенности, фармакоэпидемиологии, фармакоэкономики и фармакогенетики ЖДА среди населения:

разработаны и внедрены в практику здравоохранения методические рекомендации «Метод оценки фармакоэкономической эффективности препаратов железа» (Заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан 8н-р/111 от 08.02.2021 г.). В данной методической рекомендации разработана и показана методика определения фармакоэкономической эффективности препаратов железа при железодефицитной анемии на примере препаратов железа различных групп;

разработаны и внедрены в практику здравоохранения методические рекомендации «Оценка влияния полиморфизма гена MDR1 на эффективность ферротерапии у пациентов с железодефицитной анемией» (Заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан 8н-р/102 от 04.02.2021 г.). В данной методической рекомендации приведены результаты клинико-генетического исследования с определением эффективности терапии препаратами железа у пациентов с различными генотипами гена G2677T MDR1.

полученные результаты научного исследования внедрены в практическое здравоохранение, в том числе, в деятельность амбулаторных учреждений (семейных поликлиник №4 и 6 города Бухары) и 1-клинику Самаркандского государственного медицинского института (Заключение Министерства

здравоохранения Республики Узбекистан 8н-д/66 от 19.02.2021 г.). Внедрение полученных результатов в практику дало возможность повысить эффективность лечения больных с железодефицитной анемии.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 10, 8 международных и 2 республиканских, научно-практических конференциях.

Публикация результатов. По теме диссертационной работы опубликовано всего 23 научных работ, из них 10, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций, в том числе 7 в республиканских и 3 в зарубежных журналах.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, шести глав, заключения, выводов, списка литературы. Объем диссертации составляет 198 страниц текста.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во **введении** обоснована актуальность и востребованность проведенного исследования, определены цель и задачи, объект и предмет исследования, указано соответствие работы важным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, обоснована достоверность результатов, раскрывается их научная и практическая значимость, внедрение результатов исследования в практическую деятельность, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации «**Современные аспекты проблемы железодефицитной анемии**» отражен обзор литературы, состоящий из шести подглав, в которых приводятся сведения о современном состоянии проблемы ЖДА. Дана развернутая картина анализа литературных источников, посвященных вопросам эпидемиологии, влияния экологических факторов аридных зон, патогенеза, фармакоэпидемиологии, фармакоэкономики и фармакогенетики ЖДА. В главе подробно изложены результаты современных научных исследований отечественных и зарубежных ученых в аспектах лечения и профилактики ЖДА. Подробно освещены литературные данные по новым результатам проведенных исследований в области изучения метаболизма железа в организме и механизмов его контроля.

Во второй главе «**Материал и методы исследования**» диссертации описаны общая характеристика клинического материала, и использованные

методы исследования. Общая организация исследования включало проведение 4 последовательных этапов:

- этап эпидемиологического анализа распространенности ЖДА в Республики Узбекистан по данным статистики (общая первичная заболеваемость в Республике и по областям) за прошедшие 10 лет;
- этап фармакоэпидемиологического исследования включал контент-анализ ПЖ на территории Республики Узбекистан, анализ особенностей назначения групп ПЖ, их лекарственных форм и путей введения в условиях амбулаторных и стационарных учреждений Бухарской и Кашкадарьинской областей;
- этап фармакоэкономического исследования включал сравнительный анализ эффективности представителей ПЖ различных групп в твердой и жидкой лекарственных формах;
- этап фармакогенетического анализа включал изучение распространенности различных вариантов полиморфизма генов G2677T C3435T MDR1 и влияние носительства различных генотипов на эффективность терапии ПЖ.

Фармакоэпидемиологическое исследование было выполнено на кафедре Гематологии Бухарского медицинского института. Материалами исследования послужили данные официальной статистической отчетности, учетно-отчетная документация, информационные и аналитические материалы, собранные за период с 2007 по 2020 г. Материал был собран в результате работы с Министерством здравоохранения Республики Узбекистан, а также областными, городскими и районными управлениями здравоохранения в регионах страны. Особый акцент был сделан при анализе эпидемиологической обстановки в Кашкадарьинской, Бухарской и Навоийской областях, а также отдельно в Республике Каракалпакстан.

Фармакоэпидемиологическое исследование включало контент-анализ на основе исследования справочно-информационного массива ПЖ для профилактики и лечения ЖДА, зарегистрированных в Республике Узбекистан. Также было проведено ретроспективное исследование амбулаторных карт 200 пациентов с ЖДА легкой и средней степени в 3 семейных поликлиниках Бухарской области и 200 пациентов с ЖДА легкой и средней степени в 3 семейных поликлиниках Кашкадарьинской области. Фармакоэпидемиологический анализ терапии парентеральными ПЖ в стационарных учреждениях был проведен в отделениях гематологии БОММЦ Бухарской и КОММЦ Кашкадарьинской областей. Проводилось ретроспективное исследование амбулаторных карт 100 пациентов с ЖДА тяжелой степени Бухарской области и 100 пациентов с ЖДА тяжелой степени Кашкадарьинской области.

При фармакоэпидемиологическом анализе были изучены такие показатели как частота постановки диагноза «железодефицитная анемия»; распространенность случаев не выставленных диагнозов при наличии у пациентов диагностических критериев заболевания; соответствие степени тяжести процесса существующим клиническим рекомендациям; частота

назначения врачами ПЖ; выбор и дозирование ПЖ с учетом клинических случаев; длительность курсов терапии; уровень безопасности и переносимости ПЖ; уровень контроля терапии ПЖ.

Фармакоэкономический анализ ПЖ проводился в амбулаторных учреждениях Бухарской области. Благодаря предыдущему этапу исследования было выделено по одному наиболее распространенному представителю каждой группы ПЖ. Первая группа сравнительных ПЖ включали препарат на основе Fe (III) - Феррум Лек, ПЖ на основе соединений Fe (II) с механизмом медленного высвобождения - Сорбифер дурулес и ПЖ на основе соединений Fe (II) железа сульфат Гино-тардиферон. Вторая группа сравнительных ПЖ включала препараты в жидкой лекарственной форме для приема внутрь: на основе Fe (III) – Мальтофер и ПЖ на основе соединений Fe (II) – Тотема. Третья группа сравнительных ПЖ включала препараты для парэнтерального применения: на основе железа (III) гидроксид сахарозного комплекса – Венофер и на основе железа (III) гидроксида полимальтозата – Феррум Лек. Исследование парэнтеральных ПЖ было проведено в Гематологическом отделении БООМЦ. Пациенты, находившиеся под наблюдением включали 22 женщин и 8 мужчин возрастом от 22 до 62 лет (средний возраст 40,5±24,1 лет).

Динамическая оценка эффективности терапии ПЖ включала:

- оценка проявлений общего анемического синдрома по визуально-аналоговой шкале. Проводилась до начала и после окончания ферротерапии;
- оценка выраженности побочных эффектов от приема ПЖ по визуально-аналоговой шкале. Проводилась до начала и после окончания ферротерапии;
- оценка выраженности сидеропенического синдрома по специальной бальной системе. Проводилась до начала и после окончания ферротерапии;
- оценку лабораторных критериев эффективности ферротерапии.

С целью оценки экономической целесообразности препаратов использовалась формула для расчета коэффициента «затраты-эффективность»:

$$CER = DC + IC / Ef$$

где CER - коэффициент «затраты-эффективность» (показывает затраты, приходящие на единицу эффективности); DC – прямые затраты; IC – непрямые затраты; Ef – эффективность лечения».

Генетическое исследование было проведено на базе молекулярно-генетической лаборатории «GENOTEKNOLOGIYA» при Ташкентском городском перинатальном центре. Исследование включало исследование полиморфизма генов G2677T и C3435T MDR1 у 85 пациентов. Пациенты были разделены на группы в зависимости от наличия ЖДА:

- основная группа, 45 пациентов с ЖДА, получавших ПЖ Fe III (Мальтофер) в одинаковой дозе (100 мг) в течение одинакового промежутка времени (1 месяц).
- контрольная группа, 40 пациентов с нормальным уровнем гемоглобина в крови.

По результатам генотипирования в 2 группах планировалось определить различия в соотношении носительства различных генотипов: GG, GT и TT для G2677T и CC, CT и TT для C3435T. По результатам генотипирования и динамики лабораторных показателей у 45 пациентов основной группы были выделены генотипы MDR1, при которых обеспечивается наиболее выраженный эффект от приема ПЖ.

В третьей главе «Эпидемиологическая характеристика распространенности анемии в Республике Узбекистан в региональном и возрастном аспекте с 2007 по 2019 годы» представлены результаты подробного эпидемиологического анализа заболеваемости ЖДА на территории РУз и 4 рассматриваемых областей.

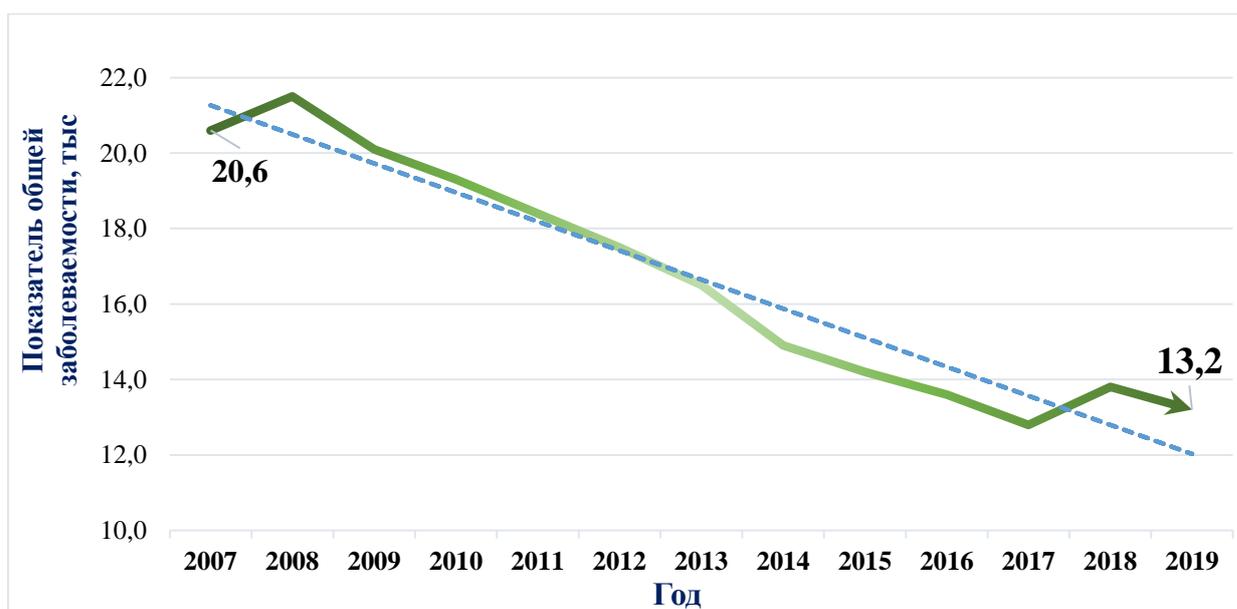


Рис. 1. Динамика показателя общей заболеваемости с 2007 по 2019 годы

Анализ показателей общей заболеваемости анемией на 100 тысяч населения в Республике Узбекистан за период с 2007 по 2019 годы представлен на рисунке 1. График демонстрирует, что произошло значительное снижение показателя. Показатель общей заболеваемости составлял 20620 на 100 тысяч населения, после некоторого увеличения показателя в 2008 году началось его стабильное снижение, продолжавшееся до 2017 года. В 2018 году было зафиксировано некоторое повышение общей заболеваемости до 13837 случаев на 100 тысяч населения. Тем не менее график демонстрирует, что за 12 лет произошло снижение показателя общей заболеваемости почти на 33%. При этом в среднем ежегодно происходило снижение показателя на 816 случаев на 100000 населения ($R^2 = 0,9517$).

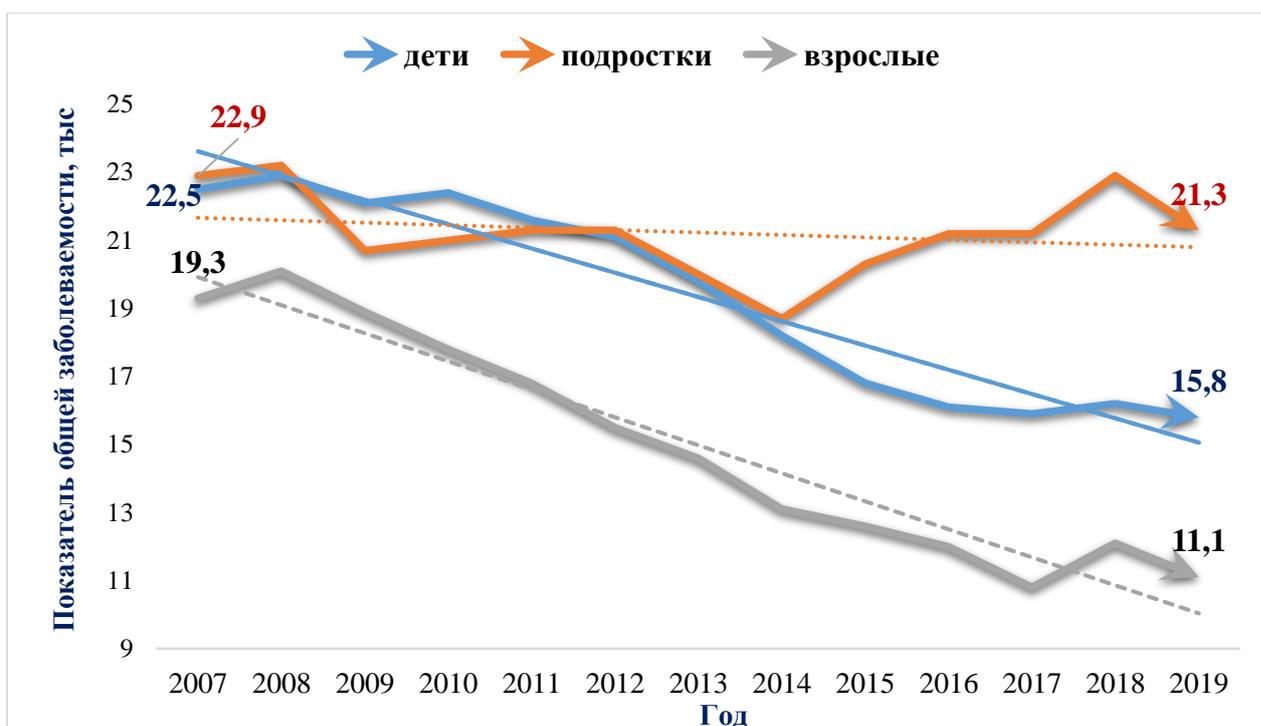


Рисунок 2. Динамика показателей общей заболеваемости анемией на 100000 у разных возрастных групп

Рассмотрение показателя общей заболеваемости в пересчете на 100 тысяч населения в зависимости от возрастной группы показывает значительно более высокие цифры у детей (до 14 лет) и подростков (15-17 лет) по сравнению со взрослым населением. Так в 2008 году на 100 тысяч детей было зафиксировано показатель общей заболеваемости анемией составлял 22,6 тысяч, а на 100 тысяч подростков приходилось 22,9 тысяч случаев. У взрослых же данный показатель составлял 19,3 тысяч случаев. После повышения показателей в 2008 году, общая заболеваемость у детей и взрослых стабильно снижалась на протяжении следующих 9 лет. У детей за прошедший период наблюдалось снижение регрессия показателя на 28%, тогда как у взрослых на 37%. При этом средняя величина ежегодной регрессии составила почти 750 случаев у детей ($R^2=0,9211$) и почти 870 случаев ($R^2=0,947$) у взрослых в пересчете на 100 тысяч населения (рис. 2).

Динамика общей заболеваемости у возрастной группы подростков на протяжении указанного периода не имела стабильной тенденции. График показывает, что на протяжении первых 3 лет наблюдалось значимое снижение заболеваемости с 23% в начале до почти 20% в 2009 году. В течение следующих 3 лет наблюдалось некоторое повышение показателя, которое сменилось резким снижением за следующие 2 года, когда в 2014 году был зафиксирован наименьший показатель равный почти 19 тысяч случаев на 100 тысяч подростков. Однако, в течение последних 4 лет наблюдения произошло повторное повышение показателя, который в 2018 году даже превзошел

исходный показатель 2008 года и составил 22,9 тысяч случаев на 100 тысяч подростков.



Рисунок 3. Показатель общей заболеваемости ЖДА на 100 тысяч населения по наиболее проблемным регионам и всей Республике в целом за 2007 и 2019 годы

Анализ показателей общей заболеваемости в региональном аспекте показал, что в отдельных регионах, где в 2007 году проблема анемии относилась к III категории значимости ($\geq 40\%$) за 12 лет удалось добиться перехода в категорию средней значимости. Региональные особенности распространенности ЖДА были представлены более высокими показателями заболеваемости в Навоийской области и Республике Каракалпакстан, где в 2007 году данная патология встречалась почти у каждого второго жителя. За прошедшие 12 лет в данных регионах удалось добиться значительного снижения показателей заболеваемости, однако в Республике Каракалпакстан показатели все еще почти в 2 раза превосходят средние показатели по всей стране (рис. 3).

В четвертой главе диссертации «**Фармакоэпидемиологий анализ препаратов железа в амбулаторных и стационарных учреждениях Бухарской и Кашкадарьинской областях**» представлены результаты контент-анализа ПЖ на рынке РУз и исследования особенностей диагностики ЖДА, назначения лечения, выбора ПЖ и их дозы врачами амбулаторных и стационарных учреждений.

Рисунок 4 демонстрирует долю ПЖ на основе Fe (III) в общем ассортименте ПЖ, которые имеются на рынке страны. Полученные данные позволяют констатировать, что производство ПЖ на основе Fe (III) стало

приоритетом для самих фармацевтических компаний, и они продолжают вытеснять из рынка ПЖ на основе Fe (II).

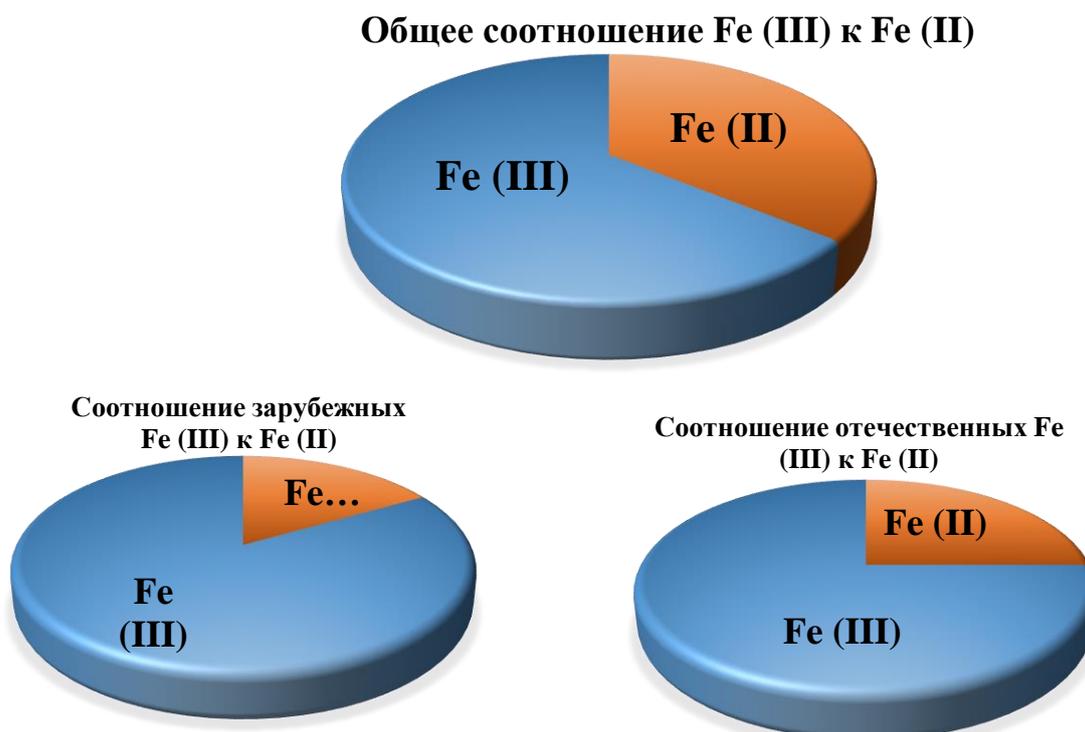


Рисунок 4. Соотношение доли ПЖ Fe (II) к Fe (III)

Анализ назначаемых ПЖ у пациентов показал, что в амбулаторных учреждениях среди пероральных средств преобладали препараты Fe (II) – 60% от общего количества. В Кашкадарьинской же области врачи чаще предпочитали назначать препараты Fe (III) для перорального приема (рис. 4).

Анализ назначаемости лекарственных форм (ЛФ) ПЖ в 2 областях в зависимости от среднего уровня гемоглобина в крови пациентов показал, что в большинстве случаев врачи руководствовались уровнем гемоглобина в качестве основного критерия назначения. Так, твердые ЛФ, как правило, назначались при уровне гемоглобина 115-100 г/л, жидкие ЛФ для приема внутрь (сиропы, растворы для приема внутрь) при уровне гемоглобина 100-90 г/л, растворы для в/м введения – при уровне гемоглобина 90-80 г/л, а растворы для в/в введения – при уровне гемоглобина 80-70 г/л (рис. 5).

Таким образом, результаты фармакоэпидемиологического анализа терапии ЖДА у амбулаторных пациентов Бухарской и Кашкадарьинской областей показали, что в обоих регионах, несмотря на значимые различия в распространенности ЖДА среди населения, которые были проанализированы в предыдущей главе, определялись схожие тенденции в аспектах диагностики и лечения заболевания. Было определено, что в обоих областях врачи амбулаторных учреждений в большинстве случаев обосновывают диагноз ЖДА основываясь исключительно на показателе уровня Hb в крови. При этом доля случаев, в которых обоснование диагноза было подтверждено

показателями морфологии эритроцитов и уровнем ферритина оказалась достаточно низкой, несмотря на то, что данным показателям в настоящее время уделяется большое внимание, в особенности у беременных женщин.

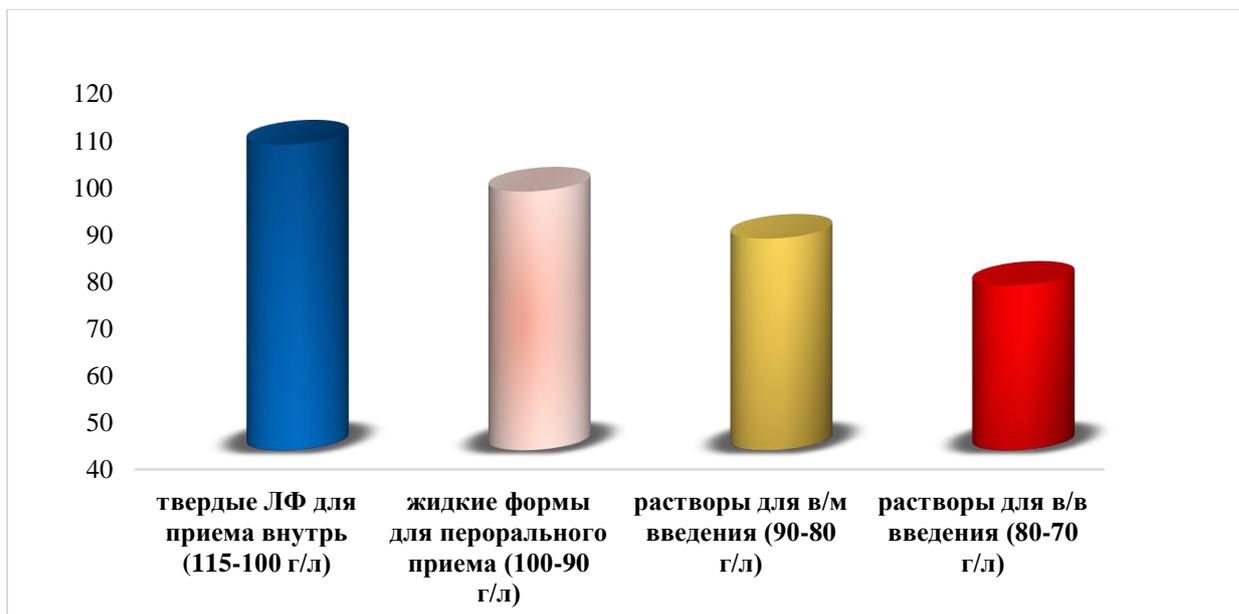


Рисунок 5. Назначаемость лекарственных форм ПЖ в зависимости от уровня гемоглобина

Результаты показали, что врачи амбулаторных учреждений также до сих пор склонны избегать назначения ПЖ в случаях ЖДА легкой степени, предпочитая ей рекомендации по диете, несмотря на то, что средние показатели Hb у пациентов были достаточно низкими и требовали ферротерапию. Анализ самих назначаемых ПЖ показал, что доля ПЖ Fe (II) и Fe (III) в обеих областях варьировала, что по-видимому скорее всего связано с рекламным продвижением определенных ПЖ. Значимых закономерностей и перекоса в сторону определенной группы не выявлено. Тем не менее, удалось определить, что при назначении ПЖ врачи амбулаторных учреждений отдают большее предпочтение монопрепаратам, а не комбинированным с витаминами средствам. При выборе лекарственных форм для лечения взрослых пациентов врачи в подавляющем большинстве случаев отдают предпочтение твердым формам в виде таблеток и капсул.

В пятой главе «**Фармакоэкономический анализ эффективности препаратов железа**» описаны результаты клинико-экономического анализа эффективности ПЖ в различных лекарственных формах в зависимости от их стоимости, лабораторной и клинической эффективности, а также переносимости.

В таблице 1 приведена сравнительная характеристика выраженности побочных эффектов рассмотренных ПЖ, показатель прироста Hb при применении каждого из них и относительной стоимости лечения ими. Так как

выраженность побочных эффектов ПЖ оценивалась по ВАШ, приемлемой величиной в баллах считался результат в 5 баллов по 10 бальной шкале. Из таблицы видно, что из исследованных ПЖ лишь 2 препарата показали приемлемый уровень выраженности побочных эффектов препарата – Феррум Лек и Сорбифер дурулес. Выраженность побочных явлений при использовании Гино-тардиферона оказалась равна в среднем $5,4 \pm 0,7$ баллам, что также является неплохим показателем, в особенности для ПЖ Fe (II).

Однако, несмотря на низкий показатель побочных эффектов при применении Феррум Лека, по показателям прироста Hb и относительной стоимости лечения он значительно уступал по эффективности другим ПЖ Fe (II). Единственным препаратом, показавшим эффективность по всем 3 основным критериям, представленным в таблице 1 оказался препарат Сорбифер дурулес, имевший самый высокий показатель прироста Hb, среднюю относительную стоимость лечения, а также приемлемый уровень развития побочных эффектов при применении препарата. Другими ПЖ Fe (II), как правило, обладали средней или низкой относительной стоимостью лечения и достаточно высокой способностью к увеличению уровня Hb, но при этом их достоинства нивелировались высокой выраженностью побочных эффектов.

Таблица 1

Анализ фармакоэкономической эффективности по выраженности побочных эффектов и показателю прироста Hb при приеме ПЖ

Препарат и n пациентов	Выраженность побочных эффектов по ВАШ (в баллах)	Прирост Hb (г/л)	Относительная стоимость лечения (суммы)
	M±m	M±m	
Сорбифер дурулес n=19	$3,47 \pm 0,51$	$32,05 \pm 6,35$	216000
Феррум Лек n=21	$3,33 \pm 0,48$	$29,52 \pm 2,06^*$	268000
Гино-тардиферон n=21	$5,95 \pm 0,8^*$	$32,57 \pm 1,24$	224000

Примечание: * – различия по сравнению с исходными показателями статистически значимы ($P < 0,05$);

В таблице 2 приведена сравнительная характеристика выраженности побочных эффектов рассмотренных жидких форм ПЖ, показатель прироста Hb при применении каждого из них и относительной стоимости лечения ими. Так как выраженность побочных эффектов ПЖ оценивалась по ВАШ, приемлемой величиной в баллах считался результат в 5 баллов или ниже по 10 бальной шкале. Из таблицы видно, что из исследованных жидких форм ПЖ, Мальтофер, являясь ПЖ Fe (III) показали относительно низкий уровень побочных эффектов, тогда как препарат Тотема Fe (II) показал выраженность побочных эффектов в среднем в $5,61 \pm 1,1$ балла.

Несмотря на высокую выраженность побочных эффектов, Тотема показала наиболее высокий уровень прироста Hb. При этом относительная

стоимость лечения данным препаратом оказалась также наиболее высокой. В связи с этим, если оценивать в совокупности все 3 показателя, то становится ясно, что оптимальными являются ПЖ Fe (III) - Мальтофер.

Таблица 2

Анализ фармакоэкономической эффективности по выраженности побочных эффектов и показателю прироста Hb при приеме жидких форм ПЖ

Препарат и n пациентов	Выраженность побочных эффектов по ВАШ (в баллах)	Прирост Hb (г/л)	Относительная стоимость лечения (суммы)
	M±m	M±m	
Тотема n=18	5,61±1,09	31,05±1,3	372000
Мальтофер n=12	3,5±0,52*	27,67±1,72*	368000

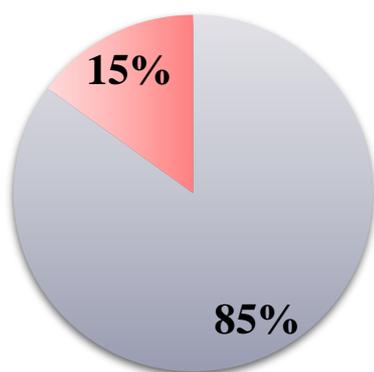
Примечание: * – различия по сравнению с исходными показателями статистически значимы (P<0,05);

Исследование показало, что обе группы ПЖ для перорального применения обладают собственными достоинствами и недостатками в конкретном аспекте для пациента. В целом, рациональное назначение всех ПЖ, включенных в исследование, позволяет добиться положительного эффекта от ферротерапии. При этом проведенный клинико-экономический анализ показал, что применение ПЖ Fe (II) является более выгодным для пациента. Глубокое изучение свойств отдельных представителей ПЖ может позволить врачу подобрать препараты для терапии, которые могут обладать достоинствами обеих групп, при этом не имеющие их недостатков, примером чего служит препарат Сорбифер дурулес.

В шестой главе «**Фармакогенетические аспекты терапии ПЖ у пациентов с ЖДА**» представлены результаты исследования полиморфизма генов G2677T и C3435T MDR1 у пациентов с ЖДА и влияния носительства различных генотипов на эффективность терапии ПЖ.

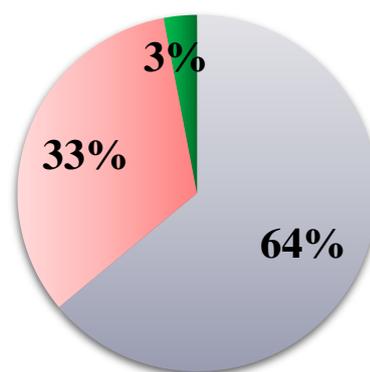
При проведении генотипирования по полиморфному маркеру G2677T гена MDR1 у 40 субъектов контрольной группы без ЖДА было выявлено носительство следующих генотипов: GG – 34 человек (85%); GT – 6 человек (15%). Стоит отметить, что носительства генотипа TT выявлено не было, что согласуется с данными литературы, согласно которым данный генотип является крайне редко встречающимся. Анализ распределения аллелей G и T показал, что их соотношение в группе контроля было равно 100% к 15%. У 45 пациентов с ЖДА было выявлено носительство следующих генотипов: GG – 29 пациент (64%); GT – 15 пациент (33%); TT – 1 пациент (3%). Анализ распределения аллелей G и T показал, что их соотношение в группе контроля было равно 97% к 36%. Таким образом, генотипирование показало, что в основной группе пациентов с ЖДА было выявлено значительно большая доля «аномальных» генотипов GT и также был выявлен 1 случай носительства генотипа TT.

Контрольная группа



■ GG ■ GT

Основная группа



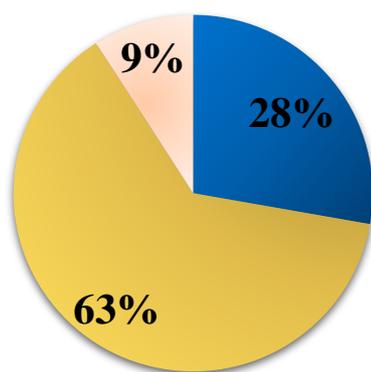
■ GG ■ GT ■ TT

Рисунок 6. Распространенность различных генотипов гена G2677T MDR1 в контрольной и основной группе

При проведении генотипирования по полиморфному маркеру С3435Т гена MDR1 у 40 субъектов контрольной группы без ЖДА было выявлено носительство следующих генотипов: ТТ – 11 человек (28%); СТ – 25 человек (63%) и СС – 4 (9%). Анализ распределения аллелей С и Т показал, что их соотношение в группе контроля было равно 91% к 72%. У 45 пациентов с ЖДА было выявлено носительство следующих генотипов: СС – 14 пациент (31%); СТ – 18 пациент (40%); ТТ – 13 пациент (29%). Анализ распределения аллелей С и Т показал, что их соотношение в группе контроля было равно 71% к 69%. Таким образом, генотипирование С3435Т показало, что в основной группе пациентов с ЖДА было выявлено значительно большая доля случаев носительства генотипов СС и ТТ. При этом носительство аллелей С и Т оказалось приблизительно в равном соотношении.

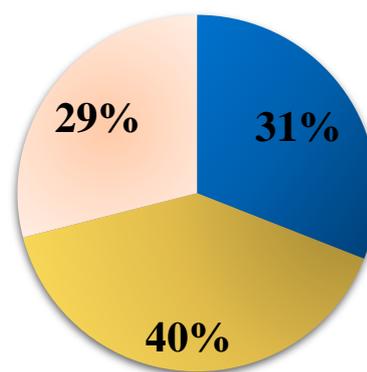
Результаты нашего исследования показали существенные различия в носительстве генотипов обоих изучаемых полиморфизмов гена MDR1. В отношении гена G2677Т различия были обусловлены относительно высокой встречаемостью носительства генотипа GT. В отношении гена С3435Т различия были обусловлены относительно более редким носительством генотипа СТ и более частым носительством генотипов СС и ТТ.

Контрольная группа



■ TT ■ CT ■ CC

Основная группа



■ CC ■ CT ■ TT

Рисунок 7. Распространенность различных генотипов гена С3435Т MDR1 в контрольной и основной группе

В таблице 3 показана динамика прироста уровня гемоглобина в крови у пациентов с различными генотипами. Из таблицы видно, что наиболее значимый прирост был выявлен в подгруппе пациентов с носительством генотипа GG - $10,66 \pm 1,23$ г/л. В подгруппе пациентов с носительством генотипа GT прирост уровня гемоглобина в крови составил в среднем $8,33 \pm 1,71$ г/л. У единственного пациента с носительством генотипа TT показатель прироста уровня гемоглобина после 1 месяца терапии ПЖ составил 6 г/л.

Таблица 3

Динамика уровня гемоглобина (г/л) в крови у пациентов с различными генотипами гена G2677T

генотип	До	Через 1 месяц	Прирост
GG (n=29)	$79,59 \pm 9,12$	$90,24 \pm 8,8^{\wedge}$	$10,66 \pm 1,23^*$
GT (n=15)	$81,87 \pm 7,09$	$90,2 \pm 7,6^{\wedge}$	$8,33 \pm 1,71$
TT (n=1)	88	94	6

[^] - различия по сравнению с показателем до лечения статистически достоверны ($P < 0,05$);

*- различия по сравнению с показателем подгруппы с генотипом GT статистически достоверны ($P < 0,05$);

В таблице 4 продемонстрирована динамика прироста уровня ферритина в крови у пациентов с различными генотипами G2677T. Из таблицы видно, что наиболее значимый прирост был выявлен в подгруппе пациентов с носительством генотипа GG - $14,48 \pm 2,64$ мкг/л. В подгруппе пациентов с носительством генотипа GT прирост уровня ферритина в крови составил в среднем $10,4 \pm 2,4$ мкг/л. У единственного пациента с носительством генотипа TT показатель прироста уровня ферритина после 1 месяца терапии ПЖ составил 9 мкг/л.

Таблица 4

Динамика уровня ферритина в крови у пациентов с различными генотипами гена G2677T

генотип	До	Через 1 месяц	Прирост
GG (n=29)	144±6,79	158,5±6,92 [^]	14,48±2,64*
GT (n=15)	140,5±6,12	150,9±6,3 [^]	10,4±2,4
TT (n=1)	152	161	9

[^] - различия по сравнению с показателем до лечения статистически достоверны (P<0,05);

*- различия по сравнению с показателем подгруппы с генотипом GT статистически достоверны (P<0,05);

В таблице 5 показана динамика прироста уровня гемоглобина в крови у пациентов с различными генотипами C3435T. Из таблицы видно, что наиболее значимый прирост был выявлен в подгруппе пациентов с носительством генотипа СТ - 10,94±1,25 г/л. В подгруппе пациентов с носительством генотипа СС прирост уровня гемоглобина в крови составил в среднем 9,85±1,23 г/л. У пациентов с носительством генотипа ТТ показатель прироста уровня гемоглобина после 1 месяца терапии ПЖ составил в среднем 8,23±1,96 г/л. Таким образом, во всех подгруппах было выявлено статистически достоверное повышение уровня гемоглобина за 1 месяц лечения. При этом в группе с генотипом ТТ прирост гемоглобина был ниже 10 г/л, что в среднем является нормальным уровнем прироста при приеме ПЖ в течение 4 недельного курса. Наиболее значимый прирост гемоглобина был зафиксирован в группе с генотипом СТ.

Таблица 5

Динамика уровня гемоглобина в крови у пациентов с различными генотипами гена C3435T

генотип	До	Через 1 месяц	Прирост
СС (n=14)	76,21±9,77	85,93±8,9 [^]	9,85±1,23
СТ (n=18)	83,72±6,97	94,67±6,17 [^]	10,94±1,25*
ТТ (n=13)	80,7±6,8	89±7,42 [^]	8,23±1,96

[^] - различия по сравнению с показателем до лечения статистически достоверны (P<0,05);

*- различия по сравнению с показателем подгруппы с генотипов СС и ТТ статистически достоверны (P<0,05);

Таблица 6

Динамика уровня ферритина в крови у пациентов с различными генотипами гена C3435T

генотип	До	Через 1 месяц	Прирост
СС (n=14)	148,6±5,06	161,9±5,45 [^]	13,29±2,75
СТ (n=18)	141,2±6,03	155,7±6,24 [^]	14,4±3,25*
ТТ (n=13)	139,5±5,78	149,8±5,98 [^]	10,38±2,9

[^] - различия по сравнению с показателем до лечения статистически достоверны (P<0,05);

*- различия по сравнению с показателем подгруппы с генотипов СС и ТТ статистически достоверны ($P < 0,05$);

В таблице 6 продемонстрирована динамика прироста уровня ферритина в крови у пациентов с различными генотипами С3435Т. Из таблицы видно, что наиболее значимый прирост был выявлен в подгруппе пациентов с носительством генотипа СТ- $14,4 \pm 3,25$ г/л. В подгруппе пациентов с носительством генотипа СС прирост уровня гемоглобина в крови составил в среднем $13,29 \pm 2,75$ г/л. У пациентов с носительством генотипа ТТ показатель прироста уровня гемоглобина после 1 месяца терапии ПЖ составил $10,38 \pm 2,9$ г/л. Таким образом, во всех подгруппах было выявлено статистически достоверное повышение уровня ферритина за 1 месяц лечения. При этом наиболее значимый прирост гемоглобина был зафиксирован в группе с генотипом СТ.

По нашим данным, были обнаружены различия по распределению аллелей полиморфизма генов G2677Т и С3435Т MDR1 у пациентов с ЖДА в сравнении с пациентами контрольной группы с нормальным уровнем гемоглобина. Наличие генотипа ТТ в обоих случаях сопровождалось меньшей эффективностью терапии ПЖ. Уровень прироста гемоглобина и ферритина у пациентов с носительством генотипа GG гена G2677Т и генотипа СТ гена С3435Т MDR1.

Таким образом, можно убедиться в том, что выше описанный механизм регуляции обмена железа в организме является чрезвычайно сложным многогранным физиологическим процессом. Данный процесс включает целый ряд белковых транспортеров, полный спектр которых до конца еще не изучен. В связи с тем, что всасывание трехвалентного железа в комплексе с полимальтозаатом является активным процессом и не может протекать без участия определенных транспортеров, становится ясно, что в данном процессе вполне может принимать участие и гликопротеин Р.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе проведенных исследований по диссертационной работе доктора наук (DSc) на тему: «Анемия: распространенность, этиологическая структура, фармакоэпидемиология и фармакоэкономика антианемических лекарственных средств в популяции Узбекистана» могут быть сделаны следующие выводы:

1. На основании эпидемиологического анализа определено, что в Республике Узбекистан за период с 2007 по 2019 годы удалось добиться перехода значимости проблемы ЖДА для общественного здравоохранения из II категории (распространенность 20,0-39,9%) в I категорию (5,0-19,9%).

2. На основании контент-анализа ПЖ в Республике Узбекистан показано, что на фармацевтическом рынке преобладают ПЖ из группы Fe (III) (64%), которые характеризуются многообразием лекарственных форм.

3. На основании фармакоэпидемиологического анализа установлено, что несмотря на современные тенденции и на то, что препараты Fe III в настоящее время превалирует на фармацевтическом рынке страны, примерно в половине случаев врачи в амбулаторных учреждениях отдают предпочтение препаратам Fe II при лечении ЖДА. Анализ особенностей диагностики ЖДА, выбора ПЖ, его дозировки и курса терапии выявил значимые отклонения существующей практики врачей от современных стандартов и рекомендаций по ЖДА.

4. На основании фармакоэкономического анализа эффективности пероральных ПЖ установлено, что препараты Fe II продемонстрировали лучший показатель «затраты-эффективность» в сравнении с препаратами Fe III, что обусловлено более низкой стоимостью и более высоким проростом гемоглобина. Однако, препараты Fe II показали значительно более высокую выраженность побочных эффектов, за исключением препарата с механизмом «медленного высвобождения» Сорбифер Дурулес.

5. На основании фармакоэкономического анализа эффективности парентеральных ПЖ установлено, что препараты для внутривенного введения по своим стоимостным характеристикам менее экономичны и требуют больше затрат на единицу эффективности, т.е. на единицу прироста гемоглобина, по сравнению с препаратами железа (III) гидроксид полимальтозата при лечении пациентов с ЖДА тяжелой степени на фоне сопутствующей соматической патологии в стационарных условиях в течение 10 суток, но проявляют более высокую клиническую эффективность.

6. Оценка соотношения «затраты-эффективность» по визуально-аналоговой шкале при назначении ПЖ показала, что, в целом, ПЖ из группы Fe (III) показали более благоприятные с субъективной точки зрения пациентов показатели в течение терапии ЖДА в сравнении с ПЖ Fe (II), что обусловлено менее выраженными побочными явлениями при их приеме, что обуславливает и более приемлемый профиль их переносимости во время терапии.

7. На основании генетического исследования были выявлены некоторые различия в носительстве генотипов генов G2677T и C3435T MDR1 у пациентов с ЖДА в сравнении с пациентами с нормальным уровнем гемоглобина в виде более частой встречаемости «аномальных» генотипов.

8. На основании генетического исследования было показано, что носительство редких гомозиготных генотипов TT и аллелей T генов G2677T и C3435T MDR1 у пациентов с ЖДА сопряжено с меньшим приростом уровня гемоглобина и ферритина при терапии ПЖ Fe (III).

**ON AWARDING SCIENTIFIC DEGREES AT THE TASHKENT
MEDICAL ACADEMY**

BUKHARA STATE MEDICAL INSTITUTE

JARILKASINOVA GAUKHAR JANUZAKOVNA

**ANEMIA: PREVALENCE, ETIOLOGICAL STRUCTURE,
PHARMACOEPIDEMOLOGY AND PHARMACOECONOMICS OF
ANTIANEMIC DRUGS IN THE POPULATION OF UZBEKISTAN**

14.00.05 - Internal diseases

ABSTRACT OF THE DOCTOR OF SCIENCE (DSc)

Bukhara – 2021

The topic of the dissertation of a doctor of sciences (DSc) in medical sciences is registered with the Higher Attestation Commission under the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under No. B2019.3.DSc / Tib389

The dissertation completed at the Bukhara State Medical Institute

The abstract of the dissertation in three languages (Uzbek, Russian, English (summary)) posted on the website of the Scientific Council (www.tma.uz) and the Information and Educational Portal "ZiyoNet" (www.ziyo.net).

S	Mavlyanov Iskandar Rakhimovich
c	DSc, professor
O	Daminova Lola Turgunpulatovna
f	DSc, professor
f	Makhmudova Aziza Djumanovna
i	DSc, professor
c	Zakhidova Mashkhura Ziyomatovna
i	DSc, professor
a	
l	
L	Kuban State Medical University

The defense of the thesis will take place "____" _____ 2021 at ____ o'clock at a meeting of the Scientific Council DSc04 / 30.12.2019.Tib.30.02 at the Tashkent Medical Academy. Address 100109, Tashkent, Almazar district, Farobi str., building 2. Tel. /fax: (+99878) 150-78-14, E-mail: tta2005@mail.ru.

The dissertation can be found at the Information Resource Center of the Tashkent Medical Academy (registered under No. ____). Address: 100109, Tashkent, Almazar district, Farobi Street, house 2. Tel. /fax: (+99878) 150-78-25.

The abstract of the dissertation was sent "____" _____ 2021.
(Register of the dispatch protocol no. ____ dated "____" _____ 2021).

D
A
.
y

The relevance and demand of the topic of the dissertation. Anemias resulting from iron deficiency in the body are most widely used in clinical practice. According to the World Health Organization, "... .. about 1 billion people on earth are iron deficient. Even in the developed countries of Europe and North America, 7.5-11% of all women of childbearing age suffer from iron deficiency anemia and 20-25% have latent tissue iron deficiency.

A high incidence of iron deficiency anemia is also observed in the Republic of Uzbekistan. This is due to a number of social, medical and household reasons. The greatest concern of doctors of the Republic is caused by the massive incidence of anemia and other diseases associated with a lack of iron. Anemia affects 80% of Uzbek women and 70% of citizens under the age of 14, which is about 10 million children and adolescents. In Karakalpakstan, the incidence of anemia among women reaches 100%. It is sick women, according to doctors, who are the main source of the spread of anemia - an anemic woman cannot give birth to a healthy child.

Purpose of the research: Determination of the basic aspects of the prevalence, pharmacoepidemiology, pharmaco-economic and pharmacogenetics of iron deficiency anemia among the population of arid zones of the Republic of Uzbekistan.

The scientific novelty of the research is as follows:

the polymorphism of the MDR1 gene S3435T in treatment with iron supplements has been shown to be associated with high therapeutic efficacy of the ST genotype and low efficacy of the TT genotype;

the reliable association of the MDR1 gene with the polymorphism of the S3435T has been found to ensure a positive outcome by treating them with cells during treatment with iron supplements in iron deficiency anemia;

serum ferritin levels as a result of treatment are based on an increase in the SDR435T polymorphism of the MDR1 gene to a degree expressed in the ST genotype relative to the TT genotype;

indicators of treatment efficacy revealed a significant increase in hemoglobin and ferritin levels in the GG genotype of the MDR1 gene G2677T relative to the TT genotype;

Pharmaco-economic analysis revealed the advantage of trivalent iron in preventing the development of side effects of the drug, the use of bi- and trivalent iron preparations in the restoration of hematological parameters is equally effective;

Antianemia treatment for patients with iron deficiency anemia has been improved based on genotyping of the G2677T and S3435T polymorphisms of the MDR1 gene.

The practical results of the research are as follows:

Based on the pharmacoepidemiological analysis, it was found that, despite the fact that Fe III preparations currently prevail in the country's pharmaceutical market, in most cases, doctors in outpatient institutions of the studied regions prefer Fe II preparations in the treatment of outpatients, which is dictated by the belief in a more pronounced increase the level of hemoglobin when using them;

Based on the pharmacoeconomic analysis of the effectiveness of oral pancreas, it was found that Fe II preparations demonstrated a better “cost-effectiveness” indicator in comparison with Fe III preparations, which is due to the lower cost and higher hemoglobin increase. However, Fe II preparations showed a significantly higher severity of side effects, with the exception of the “slow release” drug Sorbifer Durules;

Based on a genetic research, it has been shown that the carriage of rare homozygous TT genotypes and T alleles of the G2677T and C3435T MDR1 genes is associated with a lower increase in hemoglobin and ferritin levels when taking pancreatic Fe III.

The reliability of the research results is confirmed by the use of theoretically based methods; methodological correctness of the research carried out, the use of general, special and statistical methods in research; as well as comparing the results obtained with international and domestic researches; the conclusions and the results obtained were confirmed by the competent authorities.

Scientific and practical significance of the research results.

From a scientific point of view, the theoretical significance of the obtained research results is that the conclusions and proposals make a significant contribution to the therapy and prevention of iron deficiency anemia. The data obtained based on pharmacoepidemiological, pharmacoeconomic and pharmacogenetic studies in iron deficiency anemia will contribute to a deeper understanding of the principles of effective in all aspects of pancreatic therapy.

The practical significance of the research results is that the introduction of pharmacoepidemiology and pharmacoeconomics research methods into medical practice will make it possible to rethink and improve the existing treatment principles and standards for IDA, depending on territorial, social and economic factors.

Publication of results. On the topic of the dissertation work, only 22 scientific works have been published, of which nine recommended by the Higher Attestation Commission of the Republic of Uzbekistan for the publication of the main scientific results of doctoral dissertations, including 6 in republican and 3 in foreign journals.

Based on the research conducted on the dissertation work of the Doctor of Sciences (DSc) on the topic: “Anemia: prevalence, etiological structure, pharmacoepidemiology and pharmacoeconomics of antianemic drugs in the population of Uzbekistan”, the following conclusions can be drawn:

Based on the epidemiological analysis, it was determined that in the Republic of Uzbekistan for the period from 2007 to 2019, it was possible to achieve the transition of the significance of the iron deficiency anemia problem for public health from category II (prevalence 20.0-39.9%) to category I (5.0-19, nine%).

Based on the content analysis of lifespan in the Republic of Uzbekistan, it is shown that the pharmaceutical market is dominated by lifespan from the Fe (III) group (64%), which are characterized by a variety of dosage forms.

Based on the pharmacoepidemiological analysis, it has been established that, despite current trends and the fact that Fe III preparations currently prevail in the country's pharmaceutical market, in about half of the cases, doctors in outpatient facilities prefer Fe II preparations for the treatment of iron deficiency anemia. Analysis of the peculiarities of iron deficiency anemia diagnostics, the choice of the pancreas, its dosage and course of therapy revealed significant deviations of the existing practice of doctors from modern standards and recommendations for iron deficiency anemia.

Based on the pharmacoeconomic analysis of the effectiveness of oral pancreas, it was found that Fe II preparations showed a better indicator of “cost-effectiveness” in comparison with Fe III preparations, which is due to the lower cost and higher hemoglobin sprouting. However, Fe II preparations showed significantly higher severity of side effects, with the exception of the “slow release” drug Sorbifer Durules.

Based on the pharmacoeconomic analysis of the effectiveness of parenteral pancreas, it was found that drugs for intravenous administration are less economical in terms of cost characteristics and require more costs per unit of effectiveness, i.e. per unit of increase in hemoglobin, in comparison with iron (III) preparations, polymaltose hydroxide in the treatment of patients with severe iron deficiency anemia against the background of concomitant somatic pathology in stationary conditions for 10 days, but show a higher clinical efficacy.

Evaluation of the “cost-effectiveness” ratio on a visual analogue scale when prescribing RV showed that, in general, RV from the Fe (III) group showed more favorable, from the subjective point of view of patients, indicators during iron deficiency anemia therapy in comparison with RV Fe (II) , which is due to less pronounced side effects when they are taken, which leads to a more acceptable profile of their tolerance during therapy.

Based on genetic research, some differences in the carriage of genotypes of genes G2677T and C3435T MDR1 in patients with iron deficiency anemia in comparison with patients with normal hemoglobin urine level were revealed in the form of a more frequent occurrence of “abnormal” genotypes.

Based on a genetic research, it was shown that the carriage of rare homozygous TT genotypes and T alleles of the G2677T and C3435T MDR1 genes in patients with iron deficiency anemia is associated with a lower increase in hemoglobin and ferritin levels during prostate cancer Ge (III) therapy.

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

I бўлим (I часть, I part)

1. Жарылкасынова Г.Ж., Ходжиева Г.С., Рамазонова Ш.Ш. Анализ современных представлений о формировании критических периодов возникновения железодефицитных анемий // Тиббиётда янги кун. - Ташкент, 2018. - №3 (23). - С.5-12. (14.00.02; №22)

2. Gavkhar J. Jarylkasinova, Iskandar. R. Mavlyanov. Epidemiological analysis of the prevalence of iron deficiency anemia in the Republic of Uzbekistan for 2007-2019 // European Journal of Molecular & Clinical Medicine. – 2020 - Volume 07. - Issue 10. - ISSN 2515-8260. (SCOPUS)

3. Gavkhar J. Jarylkasinova, Iskandar R. Mavlyanov. Epidemiology of iron deficiency anemia in the Republic of Uzbekistan for 2007-2019 // Global Journal of Medical Research. – 2020. - Volume XX. - Issue XIV Version I Year. (SCOPUS)

4. Gavkhar J. Jarylkasinova, Iskandar R. Mavlyanov, Rano U. Yuldashova. Pharmacoeconomic efficacy of ferrous and ferric iron supplements in the territory of the Republic of Uzbekistan // European Journal of Molecular & Clinical Medicine. – 2020. - Volume 7, Issue 08. - ISSN 2515-8260. (SCOPUS)

5. Мавлянов И.Р., Жарылкасынова Г.Ж. Необходимость изучения вопросов фармакоэпидемиологии и фармакоэкономики железодефицитной анемии в Узбекистане // Тиббиётда янги кун. - Ташкент, 2020. - №2 (30/2). - С.14-18. (14.00.02; №22)

6. Жарылкасынова Г.Ж., Мавлянов И.Р., Юлдашова Р.У. Фармакоэкономический анализ эффективности препаратов двухвалентного и трехвалентного железа на территории Республики Узбекистан // Тиббиётда янги кун. Ташкент, 2020. - №3 (31). - С.299-301. (14.00.02; №22).

7. Жарылкасынова Г.Ж. Региональные особенности заболевания железодефицитной анемией у детей и подростков в Республике Узбекистан // Тиббиётда янги кун. - Ташкент, 2020. - №4 (34). - С.91-93. (14.00.02; №22).

8. Жарылкасынова Г.Ж., Мавлянов И.Р., Юлдашова Р.У. Железодефицитная анемия в Республике Узбекистан: прошлое и настоящее // Биология ва тиббиёт муаммолари. – Самарканд, 2020. - №4 (120). – С.193-197. (14.00.00; №19).

9. Ходжиева Г.С., Жарылкасынова Г.Ж. Фармакоэкономика и комплаенс пациентов как важнейшие составляющие успешной терапии железодефицитной анемии // Вестник Ташкентской медицинской академии. – Ташкент, 2020. - №5. – С.49-52. (14.00.00; №13).

10. Жарылкасынова Г.Ж., Мавлянов И.Р. Региональные особенности заболеваемости железодефицитной анемией в Республике Узбекистан. // Вестник Ташкентской медицинской академии. – Ташкент, 2020. - №6. – С.183-188. (14.00.00; №13).

II бўлим (II часть; II part)

11. Мавлянов И.Р., Жарылкасынова Г.Ж., Ходжиева Г.С., Юлдашова Р.У. Анализ современных представлений о формировании критических периодов при возникновении железодефицитных анемий, фармакологические, клинико-экономические аспекты применения ферропрепаратов (обзор) // Вестник совета молодых учёных и специалистов Челябинской области. – Челябинск, 2018. - №3 (21) Т.1. – С.11-22

12. Yuldashova R.U., Jarylkasynova G.J., Hodjjeva G.S., Mavlyanov I.R. The analysis of modern representations on the formation of the critical periods in the formation of iron-deficiency anemia pharmacological and clinic-economic aspects of application offerropreparates (review) // Proceedings of the ICECRS “Generating knowledge through research”. Сборник материалов. – Индонезия, 4 апреля 2019. – С.440-451

13. Jarilkasinova G.J., Mavlyanov I.R. Epidemiology of iron deficiency anemia in the Republic of Uzbekistan for 2007-2019 // Материалы седьмой международной научно-практической конференции Scientific research in XXI century. Сборник тезисов. – Оттава, Канада. №2 (32)/ October, 2020. 16-18 октября. 2020. - С. 236-237.

14. Мавлянов И.Р., Жарылкасынова Г.Ж., Юлдашова Р.У., Мавлянов С.И., Бекенова Г. Проблема комплаентности терапии среди больных с гипертонической болезнью, ревматоидным артритом и железодефицитной анемией // Материалы II Центрально-Азиатского конгресса клинической фармакологии в рамках 90-летия НАО «КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова» «Современное состояние и перспективы развития клинической фармакологии». Сборник тезисов. – Алматы, 2020. – С. 28-31.

15. Жарылкасынова Г.Ж., Юлдашова Р.У., Джунаидова А.Х. Эпидемиологическая характеристика железодефицитной анемии в Республике Узбекистан за 2007-2018 годы // Научные исследования и разработки: проблемы развития и приоритетные направления. Сборник научных трудов по материалам междисциплинарного форума speed-up. – Москва, 2020. - С.52-61

16. Мавлянов И.Р., Жарылкасынова Г.Ж., Юлдашова Р.У. Оценка влияния полиморфизма гена MDR1 на эффективность ферротерапии у пациентов с железодефицитной анемией // Фармакогенетика и фармакогеномика. – Москва, 2020.- №2. – С.10-11. (14.00.00; №13).

17. Жарылкасынова Г.Ж. Случай персонализированного подхода к терапии железодефицитной анемии // Фармакогенетика и фармакогеномика. – Москва, 2020.- №2. – С.34. (14.00.00; №13).

18. Жарылкасынова Г.Ж., Юлдашова Р.У. Динамика ферротерапии у пациентов с железодефицитной анемией в зависимости от носительства различных генотипов G2677T MDR1 // Сборник V Международной научно-практической конференции «Лекарства-человеку. Современные проблемы фармакотерапии и назначения лекарственных средств». Сборник тезисов. – Харьков, Украина, 2021, 11-12 марта. – С.351-353

19. Жарылкасынова Г.Ж., Рахимова М.Р. Фармакоэпидемиология и

фармакоэкономика как новые направления доказательной медицины // Сборник V Международной научно-практической конференции «Лекарства-человеку. Современные проблемы фармакотерапии и назначения лекарственных средств». Сборник тезисов. – Харьков, Украина, 2021, 11-12 марта. – С.354-356

20. Жарылкасынова Г.Ж., Юлдашова Р.У. Фармакогенетические аспекты терапии препаратов железа у пациентов с железодефицитной анемией // Сборник V Международной научно-практической конференции «Лекарства-человеку. Современные проблемы фармакотерапии и назначения лекарственных средств». Сборник тезисов. – Харьков, Украина, 2021, 11-12 марта. – С.357-359

21. Жарылкасынова Г.Ж. Фармакоэпидемиологический анализ эффективности препаратов железа в амбулаторных условиях // Сборник V Международной научно-практической конференции «Лекарства-человеку. Современные проблемы фармакотерапии и назначения лекарственных средств». Сборник тезисов. – Харьков, Украина, 2021, 11-12 марта. – С.360-362

22. Жарылкасынова Г.Ж. Оценка влияния полиморфизма гена MDR1 на эффективность ферротерапии у пациентов с железодефицитной анемией / Методическая рекомендация. - 2021. - 15 с.

23. Жарылкасынова Г.Ж. Метод оценки фармакоэкономической эффективности препаратов железа / Методическая рекомендация. - 2021. - 15 с.