

"ТАСДИҚЛАЙМАН"

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН**

ТАШКЕНТСКИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ

Тошкент Фармацевтика институти ректорининг 2012 й. 21-февраль
сон бўлган били тасдиқланган *Фармацевтика фармацевтика*
тасдиқлоғи кафедраси бўлими
Фармацевтика фармацевтика фармацевтика
Министрлик диссертацияси бўлими

На правах рукописи

УДК 615.015.1:234

Противовирусные препараты для лечения вирусного гепатита
Ильмин рахбар К.Б.Н. доцент Хидоятова З.Ш.

Бошқарилган
(Ильмин рахбарнинг исми-фамилияси, лавозими, вазифа адриси ва кимий унвони)
Абдуллаева Нилуфар Кахрамоновна
(Ильмин рахбарнинг исми-фамилияси)

Абдуллаева Нилуфар Кахрамоновна

тутилган қоида 2013 й. 16-май 21-сон.ш

**ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКОЕ ОБОСНАВАНИЕ
ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРОТИВОВИРУСНЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ
ЛЕЧЕНИЯ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА**

Тадқиқот ишлари
Ильмин рахбар К.Б.Н. доцент Хидоятова З.Ш.
Фармацевтика соҳаси, тиббиёт соҳаси бўлими ҳар қандай кафедраси, замонавий усул
ва услубларни ва ҳ.к.)

5A230201 – “Менежмент”(Фармация)

Ильмин рахбар К.Б.Н. доцент Хидоятова З.Ш.
Фармацевтика соҳаси, тиббиёт соҳаси бўлими ҳар қандай кафедраси, замонавий усул
ва услубларни ва ҳ.к.)

диссертация написана для получения

академической степени магистра

Ильмин рахбар К.Б.Н. доцент Хидоятова З.Ш.
Фармацевтика соҳаси, тиббиёт соҳаси бўлими ҳар қандай кафедраси, замонавий усул
ва услубларни ва ҳ.к.)

Научный руководитель: к.б.н. доцент, З. Ш. Хидоятова



Ильмин рахбар *К.Б.Н. доцент Хидоятова З.Ш.*
Ташкент – 2013
Магистрант 2012 й. 45-февральда тошкентнинг қабул қилди.

ТАШКЕНТСКИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ
 МАГИСТРЛИК ДИССЕРТАЦИЯСИНИ ЁЗИШ
 БЎЙИЧА ТОПШИРИҚЛАР

Тошкент Фармацевтика институти ректорининг 2012 й "___" февраль ___
 сон буйруғи билан тасдиқланган Фармацевтика факультети
теского дѣла кафедраси буйича

Фармакоэкономическое обоснование использования
 магистрлик диссертациясининг номи
противовирусных препаратов для лечения
вирусного гепатита мавзудаги магистрлик диссертацияси

Илмий рахбар К. Б. Н. доцент Хидоятова З. Ш.

бошчилигида

(илмий рахбарнинг исми-фамилияси, лавозими, илмий даражаси ва илмий унвони)

Абдуллаева Шайхара Касрамоновна томонидан
 (тингловчининг исми-фамилияси)

тугаланган ҳолда 2013 й "16" май да 21-сонли

кафедрасига дастлабки химоя учун тақдим этилади.

Тадқиқот ишида Использование методики фармако-
экономического анализа изучить и дать обоснование
использования противовирусных препаратов для
лечения вирусного гепатита. фойдаланилади

Фармацевтика соҳаси, тиббиёт соҳаси буйича чоп этилган адабиётлардан, замонавий усул
 ва услублардан ва х.к.)

Ишда Изучить ассортимент и дать характеристику
противовирусных препаратов на местном
фармацевтическом рынке берилиши кўзда тутилади

Ишда куйидаги масалалар баён этилади:

1-боб Современные и медицинские и фармакоэко-
 (НОМИ)
номические аспекты лечения ХВГ

2-боб Исследование распространенности заболеваемости
 (НОМИ)
и потребления лекарственных средств

3-боб Материалы и методы исследования
 (НОМИ)

(сана, ой, йил)

Илмий рахбар К. Б. Н. доцент Хидоятова З. Ш.

(исми, фамилияси, илмий даражаси ва унвони)

Магистрант 2012 й "15" февралда топшириқни қабул қилди.

Факультет – Фармация

Магистрант- Абдуллаева Н. К.

Кафедра – Организация

Научный руководитель – доц. Хидоятова З. Ш.

фармацевтического дела

Специальность – Менеджмент (Фармация)

Учебный год – 2011-2013

Аннотация Магистерской Диссертации

Актуальность темы. Одну из главных проблем инфектологии представляют парентеральные вирусные гепатиты (ВГ) и среди них вирусный гепатит В, С и D. После открытия в 1989 г. вируса гепатита С, известного ранее как вирус гепатита не А, ни В, стало ясно, что основной процент всех хронических поражений печени приходится на HCV - инфекцию. В 75 - 80 % случаев острый вирусный гепатит С (ВГС) заканчивается хронизацией. Заболеваемость ВГ имеет чрезвычайный характер, так как по темпам прироста и масштабам распространенности на земном шаре она значительно превосходит заболеваемость СПИДом.

Цель и задачи исследования; 1.Изучить литературные данные по распространённости, клиническому течению, фармако-эпидемиологию вирусного гепатита.

2.Изучить ассортимент и дать характеристику противовирусных препаратов на местном фармацевтическом рынке, используемых для лечения вирусного гепатита.

3.Изучить назначения и выявить список противовирусных препаратов, используемых для лечения вирусного гепатита на основании амбулаторных карт пациентов консультативно-диагностического отделения гепатологии НИИ Вирусологии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан.

Объект и предмет исследования; Объектом исследования является консультативно-диагностическое отделение гепатологии научно-исследовательского института Вирусологии ИзРУз. В качестве предмета исследования использованы Амбулаторные карты больных стоящих на учете в клиничко - диагностическом отделении Института Вирусологии.

Методы исследования; Методами исследования являются контент-анализ, ретроспективный анализ, фармако-экономический анализ: «затраты - эффективность».

Научная новизна исследования. Для лечения вирусного гепатита Всемирной организацией здравоохранения предложен «золотой стандарт лечения». Но в виду того, что каждый регион имеет свои территориальные, национальные особенности, которые влияют на симптоматику и лечение заболевания, выбор препаратов обусловлен социальным статусом больного и ценовым диапазоном.

Научное значение и внедрение результатов исследования; Применение препаратов противовирусной терапии в комбинации Реаферон-рибавирин-циклоферон показало высокую клиническую эффективность, что проявилось снижением в 2-3 раза биохимических показателей и относительно меньшим эффектом побочных осложнений.

Краткое содержание выводов и предложений; Для лечения Всемирной Организацией здравоохранения рекомендован «золотой стандарт» лечения, который включает препараты интерферонового ряда и нуклеозидных аналогов, способных замедлить прогрессирование фиброза и снизить частоту формирования гепатоцеллюлярного рака.

Применение указанного комбинированного метода лечения позволяет существенно улучшить эффективность лечения и улучшить социально-экономические показатели и, тем самым, приводит к экономии затрат на амбулаторном этапе лечения.

Научный руководитель доц. Хидоятова З. Ш.

Магистрант

Абдуллаева Н. К.

Object and subject of the study: The object of the study is the advisory diagnostic unit of hepatology of the Research Institute of Virology of the Republic of Uzbekistan Ministry of Health. Medical records of patients filed at the clinical diagnosis department of the Institute of Virology are used as the subject of the study.

REPUBLIC OF UZBEKISTAN MINISTRY OF HEALTH

TASHKENT PHARMACEUTICAL INSTITUTE

Faculty – Pharmaceutics

Chair– Pharmaceutical activity organization

Chair –Pharmacy management

Academic year – 2011-2013

Candidate for Master's Degree -**ABDULLAEVA Nilufar Kahramonovna**

Academic Advisor – assistant professor **Hidoyatova Z.Sh.**

Speciality – Management (Pharmaceutics)

Summary of the Master's Degree Thesis

Subject Urgency. One of the main problems of infectology is parenteral viral hepatitis (VH) and hepatitis B, C and D among them. Following discovery of hepatitis C virus in 1989 previously known as hepatitis non-A, non-B virus, it became clear that the major percent of all chronic liver lesions accounts for HCV infection. In 75 to 80% of cases acute viral hepatitis C (HCV) terminates as a chronic disease. VH morbidity has an extreme character both in terms of a growth rate and scales of prevalence in the world it considerably surpasses AIDS morbidity.

Goal and tasks of the study:

1. To study medical data on prevalence, clinical course, pharmaco-epidemiology of viral hepatitis.
2. To study assortment and to give characterization of antiviral drugs in the local pharmaceutical market used for treatment of viral hepatitis.
3. To study prescriptions and to identify a list of antiviral drugs used for treatment of viral hepatitis on the basis of patient medical records of the advisory diagnostic unit of hepatothology of the Research institute of Virology of the Republic of Uzbekistan Ministry of Health.

Object and subject of the study: The object of the study is the advisory diagnostic unit of hepatothology of the Research Institute of Virology of the Republic of Uzbekistan Ministry of Health. Medical records of patients filed at the clinical diagnosis department of the Institute of Virology are used as the subject of the study.

Research methods: Methods of the study are content analysis, a retrospective analysis and «expenses-efficiency» pharmaco-economic analysis.

Research novelty of the study. The World Health Organization proposed «the gold standard of treatment» for treatment of viral hepatitis. Anyhow, having in mind that each region has its territorial, national peculiarities which influence the symptomatology and treatment of the disease, a choice of drugs is stipulated by a social status of a patient and a price range.

Research value and implementation of the results of the study: Use of the drugs of antiviral therapy in the combination “Rheoferon – ribavirin – cyclopheron” has shown a high clinical efficacy that was showed by 2 to 3 fold decrease in biochemical parameters and a relatively smaller effect of side complications.

Summary of conclusions and proposals” The World Health Organization recommends «the gold standard of treatment» for treatment which includes drugs of the interferon row and non-nucleoside analogues capable to slow down advancement of fibrosis and to lower the frequency of hepatocellular cancer formation.

Utilization of the said combined method of treatment makes it possible to improve significantly the treatment efficacy and to improve social and economic indicators and, thus, gain economy of expenses at the out-patient stage of treatment.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ГЛАВА II. ИССЛЕДОВАНИЕ РАСПРОСТРАНЁННОСТИ

Academic Advisor assistant professor Hidoyatova Z.Sh. *Z.Sh.*

Candidate for master's degree: Abdullaeva N.K. *AB*

ГЕПАТИТОВ.....	43
1. Изучение заболеваемости и распространённости хронического вирусного гепатита среди населения Республики Узбекистан.....	43
2. Изучение ассортимента лекарственных средств, применяемых при лечении хронического вирусного гепатита.....	50
Выводы.....	59

ГЛАВА III. МАТЕРИАЛЫ ОГЛАВЛЕНИЕ

ИССЛЕДОВАНИЯ..... 60

ВВЕДЕНИЕ..... 6

ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. СОВРЕМЕННЫЕ МЕДИЦИНСКИЕ И ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ВИРУСНЫХ ЕПАТИТОВ..... 9

1. Этиология и патогенез хронического вирусного гепатита..... 9
 2. Применение лекарственных средств для лечения хронического вирусного гепатита..... 20
 3. Фармакоэкономический анализ в рациональном использовании лекарственных средств..... 37
- Выводы..... 42

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ГЛАВА II. ИССЛЕДОВАНИЕ РАСПРОСТРАНЁННОСТИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И ПОТРЕБЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ..... 43

1. Изучение заболеваемости и распространенности хронического вирусного гепатита среди населения Республики Узбекистан..... 43
 2. Изучение ассортимента лекарственных средств, применяемых при лечении хронического вирусного гепатита..... 50
- Выводы..... 59

ГЛАВА III. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	60
1. База, объект и предмет исследования.....	60
2. Методика проведения фармакоэкономического анализа «Затраты-эффективность» в условиях лечебно-профилактического учреждения.....	67
Выводы.....	73
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	74
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	75

ВИС- вирусный гепатит С

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения.

ХНГ – хронический вирусный гепатит

ХВГС- хронический вирусный гепатит С

ЛП – лекарственный препарат.

ЛПУ – лечебно-профилактическое учреждение.

ЛС – лекарственное средство.

МЗ – Министерство здравоохранения.

МИ – медицинские изделия.

Млн. – миллион.

Мрд. – миллиард.

Об – общий белок

ПВП- противовирусные препараты

рН – величина отрицательного десятичного логарифма концентрации ионов H⁺

РУз – Республика Узбекистан.

ОСНОВНЫЕ УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

- АД – артериальное давление
- АЛТ – аланинаминотрансфераза
- АСТ – аспартатаминотрансфераза
- АТФ – аденозинтрифосфат
- ВГ- вирусный гепатит
- ВГА – вирусный гепатит А
- ВГВ- вирусный гепатит В
- ВГС- вирусный гепатит С
- ВГД- вирусный гепатит Д
- ВГЕ- вирусный гепатит Е
- ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения.
- ХВГ- хронический вирусный гепатит
- ХВГС- хронический вирусный гепатит С
- ЛП – лекарственный препарат.
- ЛПУ – лечебно-профилактическое учреждение.
- ЛС – лекарственное средство.
- МЗ – Министерство здравоохранения.
- МИ – медицинские изделия.
- Млн. – миллион.
- Млрд. – миллиард.
- ОБ – общий белок
- ПВП- противовирусные препараты
- pH – величина отрицательного десятичного логарифма концентрации ионов H⁺
- РУз – Республика Узбекистан.

РФ – Российская Федерация.

СНГ – Содружество Независимых Государств.

Тыс. – тысяча.

ЦП- цирроз печени.

У. е. – условная единица.

Одной из главных проблем инфектологии являются парентеральные вирусные гепатиты (ВГ) и среди них вирусный ЦП- цирроз печени. Именно с ними связан основной процент хронических вирусных гепатитов печени и первичных гепатоцеллюлярных карцином. [1].
Открытие в 1969 г. вируса гепатита С, известного ранее как вирус гепатита III, А, или В, стало ясно, что основной процент всех хронических поражений печени приходится на ВCV - инфекцию. В 75 - 80 % случаев острый вирусный гепатит С (ВГС) заканчивается хронизацией. Заболеваемость ВГ имеет чрезвычайный характер, так как по темпам прироста и масштабам геопространственности на земном шаре она значительно превосходит заболеваемость СПИДом.

Считается, что почти треть населения земли инфицирована вирусом гепатита В [3]. Для сравнения, вирусом иммунодефицита человека инфицировано 30 млн человек. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодно около 50 млн человек в мире заболевают вирусным гепатитом В (ВГВ), а умирают до 2 млн человек (из них примерно 100 тыс. от молниеносной формы, около 700 тыс. от цирроза печени и 300 тыс. от первичного гепатоцеллюлярного рака). Высокой является заболеваемость вирусным гепатитом С (ВГС). В мире насчитывается от 100 до 200 млн человек, являющихся носителями этой инфекции. Причем острая форма ВГС в подавляющем большинстве протекает в безжалостном варианте, в 60 - 70 % случаев заканчивается развитием хронического гепатита [2].

По прогнозам ВОЗ в последующие 10 - 20 лет хронической ВГС станет основной проблемой национальных органов здравоохранения, так как ожидается, что в результате повсеместного распространения этой формы ГС на 60 % может увеличиться количество больных циррозом печени, на 68 % - гепатокарциномой, на 28 % - с печеночной декомпенсацией и в 2 раза вырасти смертность от заболеваний печени. Вместе с тем открываются все новые вирусы гепатитов, вызывающие опасные поражения печени.

Современные представления о вирусных гепатитах во многом обусловлены развитием междисциплинарных исследований в вирусологии, иммунологии, молекулярной биологии. Открытие В. Blumberg в 1965 году австралийского антигена (НВsAg) позволило выделить в отдельные возбудительские формы вирусные гепатиты А и В, детально их изучить и обосновать меры профилактики.

В 1989г. группе японских и американских специалистов удалось выделить и идентифицировать геном ранее не известного вируса, ответственного за развитие трансфузионного вирусного гепатита (HCV). Использование молекулярно- биологических методов позволило за относительно короткий

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. Одну из главных проблем инфектологии представляют парентеральные вирусные гепатиты (ВГ) и среди них вирусный гепатит В, С и D. Именно с ними связан основной процент хронических гепатитов, циррозов печени и первичных гепатоцеллюлярных карцином. [1]. После открытия в 1989 г. вируса гепатита С, известного ранее как вирус гепатита не А, ни В, стало ясно, что основной процент всех хронических поражений печени приходится на HCV - инфекцию. В 75 - 80 % случаев острый вирусный гепатит С (ВГС) заканчивается хронизацией. Заболеваемость ВГ имеет чрезвычайный характер, так как по темпам прироста и масштабам распространенности на земном шаре она значительно превосходит заболеваемость СПИДом.

Считается, что почти треть населения земли инфицирована вирусом гепатита В [3]. Для сравнения, вирусом иммунодефицита человека инфицировано 30 млн человек. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодно около 50 млн человек в мире заболевают вирусным гепатитом В (ВГВ), а умирают до 2 млн человек (из них примерно 100 тыс. от молниеносной формы, около 700 тыс. от цирроза печени и 300 тыс. от первичного гепатоцеллюлярного рака). Высокой является заболеваемость вирусным гепатитом С (ВГС). В мире насчитывается от 100 до 200 млн человек, хронических носителей этой инфекции. Причем острая форма ВГС в подавляющем большинстве протекает в безжелтушном варианте, в 60 - 70 % случаев заканчивается развитием хронического гепатита [2].

По прогнозам ВОЗ в последующие 10 - 20 лет хронический ВГС станет основной проблемой национальных органов здравоохранения, так как ожидается, что в результате повсеместного распространения этой формы ГС на 60 % может увеличиться количество больных циррозом печени, на 68 % - гепатокарциномой, на 28 % - с печеночной декомпенсацией и в 2 раза вырасти смертность от заболеваний печени. Вместе с тем открываются все новые вирусы гепатитов, вызывающие опасные поражения печени.

Современные представления о вирусных гепатитах во многом обусловлены развитием междисциплинарных исследований в вирусологии, иммунологии, молекулярной биологии. Открытие В. Blumberg в 1965 году австралийского антигена (HBsAg) позволило выделить в отдельные нозологические формы вирусные гепатиты А и В, детально их изучить и обосновать меры профилактики.

В 1989г. группе японских и американских специалистов удалось выделить и идентифицировать геном ранее не известного вируса, ответственного за развитие трансфузионного вирусного гепатита (HCV). Использование молекулярно-биологических методов позволило за относительно короткий

период идентифицировать еще ряд гепатотропных вирусов, получивших, соответственно, названия вирус гепатита D (HDV), вирус гепатита E (HEV) и вирус гепатита G (HGV). Важнейшим достижением биологической науки явилось доказательство этиологического единства острых и хронических форм сывороточных гепатитов В и С, положившее конец господствующим представлениям о вирусной природе исключительно острых гепатитов и неинфекционном генезе хронических форм.

Цель исследования.

1. Изучить литературные данные по распространённости, клиническому течению, фармако-эпидемиологию вирусного гепатита.
2. Изучить ассортимент и дать характеристику противовирусных препаратов на местном фармацевтическом рынке, используемых для лечения вирусного гепатита.
3. Изучить назначения и выявить список противовирусных препаратов, используемых для лечения вирусного гепатита на основании амбулаторных карт пациентов консультативно-диагностического отделения гепатологии НИИ Вирусологии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан.
4. Используя методики фармако-экономического анализа изучить и дать обоснование использования противовирусных препаратов, используемых для лечения вирусного гепатита.

Задачи исследования:

1. На основании информационных и статистических данных Министерства здравоохранения Республики Узбекистан проанализировать и дать характеристику эпидемиологии и распространённости вирусного гепатита.
2. На основании контент-анализа изучить результаты регистрации и выявить ассортимент, лекарственные формы противовирусных препаратов, используемых при лечении вирусного гепатита.
3. Используя методики фармакоэкономического анализа "Стоимость заболевания" и "Затраты-эффективность" изучены и представлены предложения касательно выбора препаратов для лечения вирусного гепатита.

Объект и предмет исследования.

Объектом исследования является консультативно-диагностическое отделение гепатологии научно-исследовательского института Вирусологии МЗРУз. В качестве предмета исследования использованы Амбулаторные карты больных стоящих на учете в клинико-диагностическом отделении Института Вирусологии.

Научная новизна исследования. Для лечения вирусного гепатита Всемирной организацией здравоохранения предложен «золотой стандарт лечения». Но в виду

того, что каждый регион имеет свои территориальные, национальные особенности, которые влияют на симптоматику и лечение заболевания, выбор препаратов обусловлен социальным статусом больного и ценовым диапазоном.

Печень – самая крупная железа в организме человека, главный орган, с которым ассоциировалась жизнь и любовь, по мнению древних греков. Древние греки считали, что именно в печени обитает душа. Они были недалеки от истины. Современные исследования подтверждают, что нарушения в работе печени, болезни печени могут привести к серьезным заболеваниям нервной системы – от anxiety и депрессии до шизофрении.

Неправильное питание печени, так же, как и болезни печени, в первую очередь отражается на обмене веществ в организме, ведь печень не зря называют «биохимической лабораторией» тела. Печень обезвреживает токсические вещества, синтезирует белковые вещества крови, в печени образуются желчь и глюкоза, она участвует в лимфообразовании, выполняет функцию хранения и регуляции количества и свертываемости крови. Болезни печени способны серьезно нарушить работу всех систем организма, при этом лечение печени требует высокой квалификации врача, ведь неправильно подобранная медикаментозная терапия лишь усугубит течение болезни. Лечение печени обязательно включает в себя и восстановление нарушенного обмена веществ.[7,9,11]

Гепатит – общее обозначение острых и хронических воспалительных заболеваний печени различной этиологии. Наиболее распространенные и опасные инфекционные заболевания печени среди гепатитов – вирусные гепатиты.

Вирусный гепатит – инфекционное заболевание, вызываемое группой гепатотропных вирусов (размножающихся преимущественно в печеночных клетках – гепатоцитах). В настоящее время наиболее изучены распространенные вирусные гепатиты А, В, С, D (дельта) и Е.

Особое положение вирусного гепатита С (ГС) среди других гепатитов обусловлено катастрофическим ростом инфицированности вирусом ГС

ГЛАВА I. Обзор литературы.

1. Этиология и патогенез хронического вирусного гепатита.

Печень - самая крупная железа в организме человека, главный орган, с которым ассоциировалась жизнь и любовь, по мнению древних греков. Древние медики считали, что именно в печени обитает душа. Они были недалеко от истины. Современные исследования подтверждают, что нарушения в работе печени, болезни печени могут привести к серьезным заболеваниям нервной системы – от апатии и депрессии до шизофрении.

Неправильное лечение печени, так же, как и болезни печени, в первую очередь отражается на обмене веществ в организме, ведь печень не зря называют «биохимической лабораторией тела». Печень обезвреживает токсические вещества, синтезирует белковые вещества крови, в печени образуются желчь и гликоген, она участвует в лимфообразовании, выполняет функцию хранения и регуляции количества и сворачиваемости крови. Болезни печени способны серьезно нарушить работу всех систем организма, при этом лечение печени требует высокой квалификации врача, ведь неправильно подобранная медикаментозная терапия лишь усугубит течение болезни. Лечение печени обязательно включает в себя и восстановление нарушенного обмена веществ.[7,9,11]

Гепатит – общее обозначение острых и хронических воспалительных заболеваний печени различной этиологии. Наиболее распространенные и опасные инфекционные заболевания печени среди гепатитов – вирусные гепатиты.

Вирусный гепатит — инфекционное заболевание, вызываемое группой гепатотропных вирусов (размножающихся преимущественно в печеночных клетках — гепатоцитах). В настоящее время наиболее изучены распространенные вирусные гепатиты А, В, С, D (дельта) и Е.

Особое положение вирусного гепатита С (ГС) среди других гепатитов обусловлено катастрофическим ростом инфицированности вирусом ГС

населения и особенно молодежи, что связывают с ростом шприцевой наркомании. Так, по материалам Всемирной организации здравоохранения, приблизительно около 1 миллиарда человек на планете инфицированы вирусом гепатита С. Вполне понятно, что при таких темпах увеличивается и абсолютное число неблагоприятных исходов.

Распространенность.

1. Каждый двадцатый – носитель вируса гепатита.
2. По подсчетам общественных организации, эта цифра еще больше-хронически болен каждый десятый.
3. По данным Всемирной организации здравоохранения, носителями гепатитов являются 5-6% населения, общественные организации насчитывают все 9%.
4. При этом эпидемиологи сходятся во мнении, что 90% больных не знают о своем диагнозе.
5. Количество инфицированных только в Америке не менее 5 млн. человек.

Социальный ущерб, наносимой заболеваниями, в основном оценивается с использованием таких показателей как смертность, заболеваемость, инвалидность и др.

По данным разных авторов, количество лиц, инфицированных вирусом гепатита С составляет от 200 млн. до 1 млрд. людей на всем земном шаре, из которых не менее чем у 350 млн. отмечаются признаки хронического поражения печени. Гепатит С ежегодно уносит 10 млн. жизней. И это при том, что за такой же промежуток времени регистрируется более 1 млн. новых случаев HVC-инфекции, что соответствует уровню эпидемии. По прогнозам ВОЗ, в ближайшие 10-20 лет хронический гепатит С станет причиной увеличения числа больных циррозом печени на 528%, а гепатоцеллюлярной карциномой на 279%. Смертность от заболеваний печени, связанных с декомпенсацией, увеличится на 68%. Таким образом, HVC-инфекция станет основной причиной трансплантации печени, а количество больных, нуждающихся в ее пересадке, возрастет на 61%.

Вирус гепатита А был открыт в 1975 году Фейнстоном. Распространен повсеместно. Путь распространения - фекально - оральный. В сознании россиянина заложено, что гепатит А - болезнь грязных рук. Им очень часто болеют дети и взрослые, не соблюдающие гигиенические правила. Вирус может попадать в организм человека с грязных фруктов, зараженной водой, недоброкачественными пищевыми продуктами, через предметы обихода, игрушки, ночные горшки и прочее.

Гепатит В. Инфицирование вирусом гепатита В происходит гематогенным путем (через кровь), половым путем, от инфицированной беременной женщины будущему ребенку - во время беременности и при родах. Существует риск заражения при попадании биологических жидкостей и выделений инфицированного человека, таких как кровь, семенная жидкость, выделения из шейки матки и влагалища, слюна, слезы, моча и кал, на поврежденную кожу и слизистые оболочки другого человека. Инкубационный (скрытый) период составляет от 2-4 недель до 6 месяцев белки глаз желтеют, обесцвечивается кал, темнеет моча, селезенка и печень увеличиваются (гепатоспленомегалия), появляются кожный зуд, боли в правом подреберье. В хроническую стадию болезни обычно пациентов ничего не беспокоит. Острый вирусный гепатит В у взрослых более чем в 80% случаев завершается выздоровлением.

Гепатит С. Передача инфекции происходит гематогенным путем, реже половым путем или от инфицированной матери плоду (3-5% случаев). Инкубационный период составляет около 50 дней (от 20 до 140). Гепатит С часто протекает бессимптомно (отсутствуют жалобы больного, какие-либо внешние признаки болезни) и диагностируется случайно, за что и был прозван «ласковый убийца». К симптомам острого гепатита С относят отсутствие аппетита, слабость, тошноту, иногда - боли в суставах. Возможно развитие желтухи, увеличение печени и селезенки. Острый вирусный гепатит С лишь в 15-20% случаев завершается выздоровлением, остальные переходят в хроническую форму.

Гепатит D. В 1977 г. был открыт так называемый вирусный гепатит "дельта", впервые описанный итальянским исследователем Марио Ризетто. Однако вскоре было установлено, что дельта-агент, представляющий собой дефектный вирус, сам по себе неспособный вызывать гепатит, выступает лишь в качестве сателлита вируса гепатита В, присутствие которого ощутимо отягощает течение гепатита В. Позднее гепатит, вызванный ассоциацией вируса гепатита В и дельта-агента (ныне называемого вирусом гепатита D), стал условно именоваться гепатитом D.

Гепатит G. Следующей вехой на пути изыскания новых гепатитных вирусов стало открытие в 1995 г. вируса гепатита G, который передается гематогенным путем, половым путем или от инфицированной матери плоду. Инкубационный период гепатита G составляет 14-20 дней. Как правило, острый инфекционный процесс протекает мягко и бессимптомно. Возможность развития хронического гепатита G не доказана.

Гепатит TT. В 1997 г. группа японских исследователей (Т.Нишизава и др.) у больных посттрансфузионным гепатитом "ни А, ни G" идентифицировали ДНК ранее неизвестного вируса, который был обозначен аббревиатурой TTV (transfusion transmitted virus). [10,12,14]

Вирус гепатита С (HCV - Hepatitis C Virus) относится к семейству РНК-содержащих вирусов - Flaviviridae, его диаметр составляет 30-38 нм, оболочка вируса состоит из липидов. Предполагается, что вирусный геном (рибонуклеиновая кислота - РНК) содержит ядерный участок (core), 4 неструктурных участка (NS), кодирующих ферменты и участвующих в репликации вируса, и два участка которые кодируют оболочечные гликопротеиды Е1 и Е2.

ВГС относится к вирусам для которых характерна очень высокая частота мутации, что объясняется особенностями репликации вирусной РНК которая, в отличие от ДНК-репликации, не сопровождается коррекцией ошибок последовательности белков кодируемых вирусом гепатита С характеризуются очень высокими темпами изменчивости при сохранении общей

пространственной структуры. Различают как минимум 6 генотипов вируса гепатита С и около 30 субтипов.

Вирус гепатита С (ВГС), как предполагается, проник в человеческую популяцию около 300 лет назад и в настоящее время представляет серьезную угрозу здоровью людей. Число инфицированных вирусом превышает 200 млн. человек, что составляет около 3% населения земного шара. Большинство из них является скрытыми носителями. У 85% заболевших острым гепатитом С развивается хроническая (персистирующая) ВГС-инфекция, при которой вирус размножается в организме в течение десятков лет.[13,16,18]

ВГС широко распространен в человеческом обществе. Природный резервуар вируса не известен. Известно, что кроме человека гепатитом С болеют только шимпанзе. Данные о частоте встречаемости гепатита С неоднородны и колеблются от 0,5-3% от общей численности населения (США, Западная Европа) до 4-20% (Африка, Азия, Восточная Европа). Столь большие различия в результатах выборочных эпидемиологических исследований в разных странах и регионах объясняются как различной доступностью диагностических систем последнего поколения, так и чрезвычайной неоднородностью ВГС.

На территории бывшего Советского Союза чаще всего гепатит С встречается в республиках Средней Азии и в Молдове (5-10%). Имеется некоторая связь между высоким уровнем распространенности ВГС и низким уровнем жизни. Вместе с тем, даже в экономически развитых странах количество ВГС-инфицированных часто превышает число носителей HBsAg (маркер гепатита В) в несколько раз и еще более ВИЧ-инфицированных. Самым распространенным субтипом ВГС в России является 1в (более 70% от общего числа случаев), считающийся наиболее опасным и плохо поддающимся лечению интерфероном. Следующими по частоте обнаружения являются подтипы 1а и 3а, значительно реже обнаруживается подтип 2а. Высокий риск заражения ВГС существует и при регулярных переливаниях крови, плазмы, эритроцитарной массы и других препаратов крови, а также при гемодиализе.

Известно, что инфекция, вызванная TTV, распространена глобально, однако однозначный ответ на вопрос, патогенен ли TT вирус для человека, до сих пор не получен.[15,17]

Пути передачи. Основным механизмом заражения гепатитом С является парентеральный, т.е. преимущественно через кровь. Хотя возможно заражение и через другие биологические жидкости: через сперму, вагинальный секрет, слюну, мочу (в последних двух случаях очень редко).

Общепринято в эпидемиологии вирусных гепатитов различать “горизонтальный” и “вертикальный” путь передачи. “Вертикальный” путь передачи ВГС (от инфицированной матери новорожденному ребенку) в настоящее время рассматривается как менее вероятный по сравнению с вирусом гепатита В. Действительно большинство детей рожденных от матерей, инфицированных ВГС, имеют материнские антитела к ВГС, которые исчезают через 6-8 месяцев. При обследовании новорожденных на РНК ВГС удалось доказать, что вероятность передачи вируса от матери к ребенку все же имеет место (по разным данным до 5% случаев). Риск инфицирования существенно повышается при высокой концентрации вируса в крови и при сопутствующей ВИЧ-инфекции, а также при родовых травмах и кормлении грудью.[20,25]

Подавляющее большинство случаев инфицирования ВГС происходит при “горизонтальном” пути передачи (от индивидуума к индивидууму). В недалеком прошлом наиболее распространенным способом инфицирования являлся посттрансфузионный, т.е. при переливании крови. В основной группе риска находились больные гемофилией, талассемией и другими заболеваниями крови. Среди гемофиликов доля инфицированных ВГС была очень высока (до 90%). Известны случаи инфицирования больших групп беременных женщин с резус-конфликтом, получавших внутривенные инъекции иммуноглобулина Д.

Благодаря установленным сейчас нормативам обследования доноров, переливание крови, внутривенный прием гемоконцентратов и других продуктов крови стали более безопасными. В настоящее время крупнейшей и

постоянно растущей группой повышенного риска являются не больные гемофилией, а наркоманы, использующие наркотики внутривенно. Это так называемый "инъекционный" путь заражения. Передача вируса происходит при использовании общего шприца или иглы. Бывают случаи, когда зараженным оказывается сам наркотик. Доля инфицированных вирусом среди наркоманов высока, но колеблется значительно в разных странах и достигает до 50% в некоторых регионах России. Дополнительными факторами риска для этой группы служат сопутствующая ВИЧ-инфекция и увлечение татуировками.

Небольшую часть заразившихся "инъекционным" путем составляют пациенты, инфицированные в медицинских центрах, где не используются одноразовые шприцы и нарушаются правила стерилизации медицинских инструментов наряду с этим существуют и менее очевидные способы передачи вируса. Например, в Японии, где ВГС-инфекция является гиперэндемичной (выявление антител у 20% населения), основной причиной столь высокой распространенности является использование нестерильных иглолок в практике народной медицины (включая акупунктуру и подобные методики). Таким образом, как традиционная, так и нетрадиционная медицина может быть повинны в инфицировании гепатитом С некоторой части пациентов и медперсонала.[26,30,32]

В исследованиях, посвященных бытовому способу передачи ВГС, его маркеры обнаруживаются у 0-11% лиц, контактировавших с больными гепатитом С. Определение идентичных субтипов ВГС в семьях подтверждает малую вероятность его бытовой передачи. Однако у 40-50% больных гепатитом С не удается выявить никаких парентеральных факторов риска, и эти случаи рассматриваются как контактно-приобретенный гепатит С, при котором заражение осуществленные через случайную травму кожи.



Вирусный гепатит С не имеет сезонности - уровень заболеваемости сохраняется монотонным в течении всего года. В основном болеют лица молодого возраста от 15 до 27 лет. Принципиальной особенностью HCV является его генетическая неоднородность, обусловленная формированием большого числа разных генотипов и субтипов (квазивидов, псевдоштаммов), что, по видимому, является результатом ускользания не только от иммунного надзора, но и от лечебных препаратов, что обуславливает длительную персистенцию вируса гепатита С (или же хронизацию процесса).

В клинической практике разграничивают 5 субтипов: 1а, 1в, 2а, 2в, 3а. Распространение субтипов среди больных вирусным гепатитом С неодинаково. Так, у шприцевых наркоманов и у больных в центрах гемодиализа преимущественно встречаются генотипы 2 и 3. При переливании крови и ее препаратов - генотип 1в. [31,35]

Клиническая картина

Для гепатитов характерны:

- ▣ Диспепсические явления;
- ▣ Желтуха (бывает не во всех случаях);
- ▣ Умеренное увеличение и уплотнение печени и селезенки;
- ▣ Нарушение функций печени, определяемые лабораторными методами и методом радиогепатографии;

Больных беспокоят чувство тяжести или тупые боли в области правого подреберья, снижение аппетита, горечь во рту, тошнота, отрыжка, слабость, похудание, лихорадка, кожный зуд. Нередки кровотечения из носа. При пальпации поверхность печени гладкая, край умеренно плотный, слегка болезненный.



РИС.№2 Схема лечения заболевания.

Течение доброкачественного гепатита может быть очень длительным – до 20 лет. Обострения возникают очень редко и только под воздействием сильных провоцирующих факторов. Развитие цирроза наблюдается редко.

Агрессивный гепатит характеризуется рецидивами, частота которых может быть различной. Частые рецидивы приводят к более быстрому

прогрессированию дистрофических и воспалительно-рубцовых изменений печени и развитию цирроза. Прогноз при этой форме — более тяжелый.[27,29]

Исходы острого гепатита С. Выздоровление наблюдается в 15–25% всех случаев острого ГС, а в остальных — переход в хронический гепатит, с постепенным (в течение многих лет) формированием цирроза печени и крайне редко с развитием первичного рака печени — гепатоцеллюлярной карциномы. В большинстве случаев заболевание прогрессирует медленно. Около 15% лиц, инфицированных вирусом ГС, выздоравливают спонтанно (т. е. после перенесенного гепатита в течение двух лет в крови не обнаруживается РНК вируса гепатита С), у 25% заболевание протекает бессимптомно с нормальным уровнем сывороточных aminотрансфераз или с легким печеночным поражением, т. е. в среднем 40% больных выздоравливают клинически. Естественно, что при адекватной терапии процент благоприятных исходов возрастает.

В связи с этим тактика и стратегия лечения таких пациентов требует дифференцированного, индивидуального подхода в каждом конкретном случае.

Хронический гепатит С. При HCV-инфекции чаще, чем при HBV (Hepatitis B Virus), наблюдается переход заболевания в хроническое течение.

Клинические проявления при хроническом ГС (ХГС), формирующемся после перенесенной желтушной формы или после бессимптомного течения заболевания, весьма незначительны и проявляются некоторыми астено-вегетативными симптомами: повышенная утомляемость, немотивированная слабость, плохое настроение, иногда снижение аппетита. При осмотре определяется увеличение печени (печень на 1–1,5 см ниже реберного края с умеренно упругим, гладким, острым, чувствительным или безболезненным краем), у 30–40% пациентов пальпируется селезенка. При УЗИ отмечается гепатоспленомегалия, диффузные изменения в паренхиме печени и селезенки. В период ремиссии хронического ГС самочувствие больных улучшается, снижается активность ферментов, однако сохраняется гепатомегалия, тогда как спленомегалия регистрируется у 10–15% больных.

Частота периодов обострений и ремиссий и степень их выраженности достаточно переменны, однако определенная закономерность существует: чем чаще обострения, тем они продолжительнее и тем выше активность АЛТ и АСТ, что способствует более быстрому формированию цирроза печени.

[28,33,34] **Ключевых задач современной фармакологии.** Это объясняется тем, что вирусы являются облигатными внутриклеточными паразитами, т.е. паразитами, которые не могут существовать вне клетки «хозяина». Репликация (процесс синтеза ДНК) вирусов полностью зависит от процессов синтеза ДНК и РНК в клетке «хозяина», поэтому очень трудно создать лекарственное средство, препятствующее репликации вирусов и не влияющее при этом на процесс обмена нуклеиновых кислот (ДНК, РНК) в клетке «хозяина». Возможна и иная форма существования вирусов - внеклеточная. В этом случае вирусы находятся в неактивном состоянии и не могут размножаться. Вирус, находящийся вне клетки, носит название «карион» и состоит из сердцевинки (нуклеоида), содержащей РНК или ДНК, окруженной белковой оболочкой.[34]

Классификация

Существует современная классификация противовирусных лекарственных средств.

Производные цитидина и пиримидина - ацикловир, гентциклоvir, зидовудин, ремантадин и др.

Производные адмантана - адамантан, ремантадин и др.

Синтетические лекарственные средства других химических групп - арбидол, ремантадин, фоскарнет натрия и др.

Интерфероны - интерферон лейкоцитарный, интерферон альфа, интерферон бета и др.

Интерфероногены - кридинимод, тиворон и др.

Рибавириновая терапия (РТВТ)

Международные исследования и клиническая практика показали, что в настоящее время при проведении противовирусной терапии (ПВТ) наиболее эффективна комбинация двух препаратов — интерферона-альфа и рибавирина

2. Применение лекарственных средств для лечения хронического вирусного гепатита.

Противовирусные лекарственные средства

Создание противовирусных лекарственных средств является одной из наиболее сложных задач современной фармакологии. Это объясняется тем, что вирусы являются облигатными внутриклеточными паразитами, т.е. паразитами, которые не могут существовать вне клетки «хозяина». Репликация (процесс удвоения ДНК) вирусов полностью зависит от процессов синтеза ДНК и РНК в клетке «хозяина», поэтому очень трудно создать лекарственные средства, подавляющие репликацию вирусов и не влияющие при этом на процесс обмена нуклеиновых кислот (ДНК, РНК) в клетке «хозяина». Возможна и вторая форма существования вирусов - внеклеточная. В этом случае вирусы находятся в покоящемся состоянии и не могут размножаться. Вирус, находящийся вне клетки, носит название «вирион» и состоит из сердцевины (нуклеоида), содержащей РНК или ДНК, окруженной белковой оболочкой.[54]

Классификация

Существует современная классификация противовирусных лекарственных средств.

1. Производные пурина и пиримидина - ацикловир, генцикловир, зидовудин, идоксуридин и др.
2. Производные адамантана - адапромин, ремантадин и др.
3. Синтетические лекарственные средства других химических групп - арбидол, метисазон, фоскарнет натрия и др.
4. Интерфероны - интерферон лейкоцитарный, интерферон альфа, интерферон бета и др.
5. Интерфероногены - криданомод, тилорон и др.

Противовирусная терапия (ПВТ)

Международные исследования и клиническая практика показали, что в настоящее время при проведении противовирусной терапии (ПВТ) наиболее оправдало себя сочетание двух препаратов — интерферона-альфа и рибавирина

(комбинированная ПВТ). Каждый в отдельности из этих препаратов менее эффективны. С 2011 – 2012 года для пациентов с генотипом вируса 1 к этой схеме будет добавляться третий компонент — ингибитор протеазы, который позволит существенно улучшить эффективность и снизить длительность лечения. Каких-либо других способов лечения с доказанной эффективностью, способных обеспечить элиминацию вируса гепатита С, сегодня не существует. Основной задачей противовирусной терапии является профилактика цирроза печени и ГЦК. Цель лечения — достижение устойчивого вирусологического ответа (УВО) — отсутствие виремии (неопределяемый уровень РНК вируса в крови) через 24 недели после окончания лечения. При этом нормализуются все биохимические показатели крови, улучшается гистология печени. Долгосрочные наблюдения показали, что у большинства пациентов, достигших УВО, вирус далее не обнаруживается.[56,58,62] 57,60

Цели и задачи противовирусной терапии.

Противовирусная терапия будучи направленной на возбудителей инфекции, ставит своей целью санацию организма от вируса с прекращением инфекционного процесса в любых его формах. Задачами проведения противовирусной терапии можно считать:

- * ликвидацию вирусной репликации;
- * регрессию гепатоцеллюлярного поражения;
- * профилактику цирроза печени;
- * профилактику развития гепатоцеллюлярной карциномы;

Схемы лечения.

1. Комбинированная терапия ИФН с рибавирином в настоящее время является мировым стандартом в лечении HCV-инфекции.
2. Известно, что лишь 15-20% больных имеют устойчивый ответ после проведенного первичного курса интерферонотерапии.
3. Эффективность современной терапии 15-20%.
4. В тоже время, в научной литературе, в свете последних исследований отмечается, что эрадикация(удаление) вируса из организма любыми

известными способами, в частности при терапии интерферонами, представляется практически невозможной!

Распространенно заблуждение, что вирус гепатита определяется только в крови и клетках печени, на самом деле, репликация вируса установлена.

Комбинированная терапия препаратами альфа – интерферона (IFN α) и рибаверином считается «золотым стандартом» лечения больных ХВГС и по отношению к этому «стандарту» оценивается любых вариантов оптимизации лечения пациентов с HCV- инфекцией. Однако наличие противопоказаний к назначению противовирусной терапии «золотого стандарта», побочные эффекты высоких доз как обычных, так и используемых для лечения режимов назначения пегилированных препаратов, неэффективность терапии у ряда больных и вероятность развития рецидивов HCV- инфекции оправдывают усилия по оптимизации комплексного лечения.[57,60]

Факторы, влияющие на успех лечения (таблица 1)

Эффективность противовирусного лечения зависит от ряда факторов:

- генотип вируса
- статус IL28B (ген, который играет роль в сигнализации интерферонов)
- исходная вирусная нагрузка
- длительность инфицирования
- обмен железа в организме
- активность трансаминаз
- наличие выраженного фиброза
- наличие избыточной массы тела
- наличие стеатоза печени
- инсулинорезистентность
- возраст
- пол
- алкогольная и наркотическая зависимость
- сопутствующие заболевания

Препараты, с помощью которых можно осуществлять неспецифическую профилактику и терапию вирусных инфекций, можно подразделить на 4 основные группы [61]:

1. Интерфероны;
2. Индукторы интерферона;
3. Химиопрепараты;
4. Иммуномодуляторы.

Интерфероны

В последние годы сформулировано понятие "системы интерферона", объединяющее гены ИФН и их репрессоры, сами интерфероны (альфа, бета и гамма), специфические клеточные рецепторы и ферментные системы, активирующиеся при взаимодействии ИФН с рецепторами. При этом происходит:

1. Подавление вирусной транскрипции (синтеза вирусных геномов):

- активация Мх-белка,
- блок синтеза иРНК;

2. Подавление вирусной трансляции (синтеза вирусных белков):

- активация 2,5-олигоденилатсинтетазы — ингибирование сплайсинга иРНК и активация РНКаз — фрагментация вирусной РНК,
- активация протеинкиназы Р1 — ингибирование трансляции иРНК,
- активация фосфодиэстеразы — блокирование функции тРНК;

3. Подавление белкового метаболизма:

- гликозилтрансфераза — блок гликолизации белков;

4. Подавление сборки вируса:

- гликозилтрансфераза — нарушение синтеза гликопротеидов, нарушение отпочковывания вирусов [30].

ИФН воздействует и на иммунную систему. Механизмы иммуномодулирующего действия представлены в табл. №

Таблица №1

Механизмы иммуномодулирующего действия ИФН

Механизмы действия ИФН	Реализация в организме
Усиление экспрессии поверхностных антигенов 1-го класса главного комплекса (гистосовместимости) иммунокомпетентными клетками, стимуляция выработки факторов и молекул адгезии	Повышение эффективности распознавания клеток-мишеней и интенсивности их связывания цитотоксическими эффекторами и фагоцитирующими клетками, активация межклеточных взаимодействий в ходе иммунного ответа
Индукция процессов дифференцировки и пролиферации эффекторных лимфоцитов и макрофагов	Формирование функционального пула активированных клеточных популяций на уровне физиологической продукции ИФН и восстановление потенциала эффекторных клеток после цитотоксических взаимодействий с мишенями либо фагоцитарных реакций на пике иммунного ответа
Активация цитотоксического потенциала цитотоксических эффектов, индукция высвобождения цитотоксических факторов	Повышение эффективности цитотоксической деструкции клетки-мишени ИФН в разных препаратах
Диссоциация конъюгатов эффектор-	Функциональная селекция активных

мишень в цитотоксических реакциях на стадии, предшествующей собственно лизису	цитотоксических эффекторов, обладающих литическим потенциалом, достаточным для эффективного разрушения клетки-мишени
Активация эффекторных механизмов гуморального иммунитета	Повышение эффективности и уровня гуморального иммунного ответа
Индукция синтеза и высвобождения эффекторными лимфоцитами и моноцитами факторов общей неспецифической иммунорегуляции — ИФН, ИЛ1, ИЛ2, простагландина Е с повышением ответа на них клеток лимфоидной и нелимфоидной природы	Повышение общего уровня функционирования иммунной системы, интенсификация межклеточных взаимодействий, обеспечение мобильности и адекватной настройки отдельных звеньев иммунитета на внешние воздействия и внутренние дестабилизирующие влияния

Виды препаратов ИФН

По способу получения все препараты ИФН подразделяют на натуральные (природные) и рекомбинантные.

Натуральные препараты получают при стимуляции индукторами (чаще всего непатогенные вирусы) донорских лейкоцитов, клеточных культур лимфобластоидных клеток человека. Препараты содержат все подтипы ИФН-альфа, строение которого полностью соответствует строению эндогенного ИФН. В зависимости от степени очистки содержание ИФН в разных препаратах различно; лейкоцитарные препараты включают в свой состав и цитокины. Наличие сопутствующей цитокиновой активности является как отрицательным, так и положительным фактором. Рекомбинантные ИФН получают путем

внедрения гена, кодирующего ИФН в плазмиды прокариотических клеток, таких, как *E.coli*, *Pseudomonas* sp. Препараты содержат моноспецифичный белок, соответствующий одному конкретному подтипу ИФН — альфа. Натуральные и рекомбинантные препараты ИФН соотносятся в настоящее время по частоте применения как 1:100 [61]. Основные препараты ИФН-альфа представлены в табл. № 2

Таблица №2

Основные препараты ИФН-альфа

Препарат	Фирма-производитель	Технология получения
Альфаферон	Ismunit, Италия	Натуральный альфа, из нормальных лейкоцитов крови человека
Веллферон	Glaxo Wellcome, Англия	Натуральный альфа-n1, из культуры лимфобластоидных клеток человека Namalwa, индуцированных вирусом Сендай
Виферон	СП «BCI» ассоциации «Мир и детство», Россия	Рекомбинантный альфа -2с с мембраностабилизирующими добавками
Инрек	«CIGB», Куба	Рекомбинантный альфа-2b
Интрон А	«Shering-Plough», США	Рекомбинантный альфа-2b, из бактериальных штаммов <i>E.coli</i>

Лейкинферон	НПФ «Интекор», Россия	Натуральный альфа, из лейкоцитов крови человека, в комплексе с цитокинами
Реальдирон	ГП «Санитас», Литва	Рекомбинантный альфа -2а, из бактериального штамма <i>Pseudomonas putida</i>
Реаферон	НПО «Вектор», Россия	Рекомбинантный альфа-2а, из бактериального штамма <i>Pseudomonas sp.</i>
Роферон А	Hofmann-La Roche, Швейцария	Рекомбинантный альфа-2а, из бактериальных штаммов <i>E.coli</i>
ЧЛИ (человеческий лейкоцитарный интерферон)	НПФ «Интекор», Россия	Натуральный альфа, из культуры лейкоцитов крови человека
Эгиферон	«EGIS», Венгрия	Натуральный альфа, из нормальных лейкоцитов крови человека, индуцированных вирусом Сендай
Берофор	«Boehringer Ingelheim», Австрия	Рекомбинантный альфа -2с, из бактериальных штаммов <i>E.coli</i>

В последние годы появились новые лекарственные формы ИФН-альфа: консенсус-ИФН-альфа и PEG-ИФН-альфа (Pegasys, Hofmann-La Roche). Консенсус-ИФН -альфа — это препарат, полученный с помощью генной технологии, в котором для увеличения активности объединены свойства многих подгрупп ИФН-альфа. Новые возможности фармакологического синтеза привели к созданию депо-интерферонов (PEG-ИФН-альфа).

Содержащийся в препарате ИФН-альфа 2а соединен ковалентной связью с полиэтиленгликолем как молекулой инертного носителя. Это обеспечивает пролонгированное действие препарата и позволяет вводить его подкожно 1 раз в неделю. [63]

Побочные эффекты ИФН-терапии

Применение препаратов ИФН в лечении больных ХВГ может осложняться нежелательными побочными эффектами (табл. 3).

Таблица 3

Побочные эффекты альфа-интерферона

Общие (системные) эффекты	Слабость, утомляемость, повышение температуры, озноб, головные боли, боли в спине, в мышцах, суставах, потеря веса
Неврологические проявления	Кома, парестезии, потеря слуха, атаксия, нейропатии, нарушения мозгового кровообращения, ишемическая ретинопатия, эпилептические припадки, тремор
Психологические проявления	Беспокойство, раздражительность, депрессия, снижение либидо, апатия, бессонница, забывчивость, параноидальные или суицидальные мысли, психоз, нарушения способности к концентрации, расстройства сна, делирий, дезориентация
Гематологические проявления	Снижение содержания в крови тромбоцитов, лейкоцитов, гематокрита
Инфекционные проявления	Повышенная восприимчивость к бактериальным инфекциям, особенно бронхитам, синуситам, фурункулезу, инфекциям мочевыводящих путей.

	Редко — пневмонии, абсцесс легких, абсцесс мозга, сепсис, бактериальный перитонит
Аутоиммунные проявления	Появление аутоантител, в том числе и к ИФН, гипер- и гипотиреоз, гемолитическая анемия, тромбоцитопеническая пурпура, волчаночноподобный синдром, псориаз, эритема, диабет, аутоиммунный гепатит
Желудочно-кишечные проявления	Боли в животе, тошнота, рвота, диарея, потеря аппетита. Редко — рецидивы язвенной болезни и желудочно-кишечные кровотечения
Прочие проявления	Легкое или умеренное выпадение волос. Редко — гипертриглицеридемия, гипокальциемия, гипергликемия, протеинурия, интерстициальный нефрит, нефротический синдром, тахикардия, сердечные аритмии, гипертонические кризы, сердечная недостаточность, обострения заболеваний печени

Общие эффекты или гриппоподобный синдром встречаются почти у всех больных в первые дни лечения. Выраженность этого начального синдрома зависит от дозы, продолжительность составляет 4-12 часов. Абсолютными противопоказаниями к назначению интерферона, по рекомендациям Европейской ассоциации по изучению печени (EASL, 1999), являются: имеющийся или имевший место психоз или тяжелая депрессия, нейтропения и/или тромбоцитопения, трансплантация органов (исключая печень), симптомы болезни сердца, декомпенсированный цирроз, судорожные припадки;

относительные противопоказания: неконтролируемый диабет, аутоиммунные расстройства, в особенности тиреоидит.

Индукторы интерферона

Индукторы ИФН вызывают образование собственного ИФН в организме хозяина. Этот процесс более физиологичен, чем постоянное введение больших доз ИФН; продукция ИФН в ответ на действие индукторов контролируется самим организмом. Это дает возможность оценить функциональную активность отдельных популяций иммуноцитов на разных этапах патологического процесса, контролировать лечение в динамике. Основные индукторы ИФН, используемые в лечении ХВГ. [63,67]

Химиопрепараты

Химиопрепараты относятся к числу наиболее изученных и широко применяемых этиотропных противовирусных агентов. Среди большого количества известных химио-препаратов для лечения ХВГ используются в основном аномальные нуклеозиды (ацикловир, ганцикловир, фамцикловир, рибавирин, ламивудин) и производные адамантана (амантадин, ремантадин). Препараты первой группы влияют на синтез и/или функционирование вирусных ДНК, РНК и белков.

Иммуномодуляторы

Для неспецифической иммунотерапии могут быть использованы иммуномодуляторы (ИМ). Понятие ИМ постоянно размывается, так как способностью воздействовать на различные звенья системы иммунитета обладают разные классы соединений (химиопрепараты, интерфероны и их индукторы, витамины, гормоны и др.). При использовании ИМ одной из наиболее важных характеристик является точное знание клеток-мишеней, на которые они воздействуют (табл. 4).

Таблица № 4

Механизм действия ИМ

Препарат	Механизм действия
----------	-------------------

Диуцифон	Стимуляция ИЛ-2
Левамизол	Нормализация функций Т-лимфоцитов и фагоцитов
Инозинплекс	Стимуляция Т-лимфоцитов
Миелопептид	Стимуляция В-лимфоцитов
Дибазол ЛПС Метилурацил, пентоксил Пирогенал, продигнозан	Усиление фагоцитоза и продукции антител, стимуляция лейкопоэза и киллерной активности и моноцитов крови
ИЛ-4, 5, 6	Дифференцировка В-лимфоцитов
Тактивин, тималин, тимозин, тимотропин	Нормализация функций различных популяций Т-лимфоцитов, стимуляция продукции ИЛ-1, 2, 3 и киллерной активности клеток лимфатических узлов
Поликарбоксилаты, полифосфаты	Поликлональные стимуляторы

Было проведено много различных рандомизированных контролируемых исследований разных видов и схем применения ИФН-альфа при ХВГ С [15, 33, 50]. Тщательный анализ проведенных испытаний позволил рекомендовать ИФН-альфа в дозе 3 МЕ 3 раза в неделю сроком на 12 месяцев для лечения больных ХВГ С [45]. Показанием к терапии является повышение уровня трансаминаз, наличие HCV-RNA в сыворотке крови и гистологические изменения: фиброз, умеренные или выраженные воспалительные изменения в печени. Результаты ИФН-терапии могут быть различными. Для оценки эффективности Европейской группой по изучению печени (Eurohep, 1996) рекомендованы следующие критерии.

Дозировка препаратов.

Дозировка препаратов различна для каждого из противовирусных средств и зависит от ряда факторов (масса тела, генотип вируса и др.)

Пегинтерфероны

ПегИнтрон® назначается из расчета 1,5 мг на 1 кг массы тела/неделю. Доза рибавирин рассчитывается исходя из массы тела: менее 65 кг – 800 мг/сутки, 65–85 кг – 1000 мг/сутки, 86–105 кг – 1200 мг/сутки, более 105 кг – 1400 мг/сутки.

Пегасис® назначается в дозе 180мкг, вне зависимости от массы тела. При возникновении серьезных побочных реакций возможна модификация дозы до 135 мкг, а в особых случаях – до 90 мкг или 45 мкг. Доза рибавирин составляет 1000 мг/сутки для пациентов с массой тела до 75 кг и 1200 мг/сутки при ее величине более 75 кг для генотипов 1 и 4 и 800 мг (независимо от массы тела) для генотипа 2 и 3.

Длительность терапии

Сроки лечения ХВГС находятся в пределах 16 – 72 недель. Оптимальная продолжительность лечения зависит от генотипа вируса гепатита С: при инфицировании 1-м генотипом она составляет 48 недель, при 2-м и 3-м – 24 недели. Длительность лечения может быть сокращена с 24 до 16 недель для генотипов 2 и 3 или с 48 до 24 недель для генотипов 1 и 4 (возможность сокращения продолжительности лечения до 24 недель у пациентов с 1 и 4 генотипом вируса и быстрым вирусологическим ответом через 4 недели лечения при исходно низкой вирусной нагрузке, отсутствии выраженного фиброза печени и применении пегинтерферонов).

Предикторы ответа на противовирусное лечение ХГС

- генотип вируса не 1
- вирусная нагрузка менее 600 000 МЕ/мл
- пол женский
- возраст моложе 40 лет
- масса тела менее 75 кг
- отсутствие резистентности к инсулину
- повышенная активность трансаминаз

• отсутствие выраженного фиброза или цирроза по данным морфологического исследования печени.

Результаты лечения

Ответ на лечение может быть измерен по биохимическим показателям — нормализация уровня сывороточной АЛТ (биохимический ответ), по вирусологическим параметрам — снижение уровня РНК ВГС (вирусологический ответ) и гистологическим критериям — уменьшение выраженности воспалительных явлений в печени или фиброза по данным биопсии печени, проведенной после лечения). Вирусологический ответ является наиболее общепринятым методом оценки эффективности лечения ХГС. Биохимический и вирусологический ответ обычно ассоциируются с улучшением гистологической картины. Учитывая инвазивность биопсии печени, в повседневной практике после окончания лечения не рекомендуется повторное ее проведение.[65]

Таблица № 5. Критерии эффективности противовирусного лечения

Вирусологический ответ	Определение	Клиническое значение
Быстрый вирусологический ответ (БВО)	РНК HCV исчезает через 4 нед от начала лечения	Имеет позитивное прогностическое значение в плане стабильного вирусологического ответа. Пациенты с 1-м и 4-м генотипами вируса, достигшие БВО, могут получать более короткий курс лечения – 24 нед. При 2-м и 3-м генотипах курс терапии также может быть сокращен (до 12–16 нед). При этом повышаются риски развития рецидива гепатита. Отсутствие БВО не должно служить основанием для прекращения лечения
Ранний вирусологический ответ (РВО)	Снижение уровня РНК HCV на 2 и более	Предиктор устойчивого вирусологического ответа. Отсутствие РВО у больных с 1-м генотипом с высокой вероятностью свидетельствует о том, что такой пациент не достигнет устойчивого

	<p>десятичных логарифма (частичный РВО) или исчезновение РНК HCV из крови через 12 нед от начала лечения (полный РВО)</p>	<p>вирусологического ответа. Лечение может быть прекращено. Удлинение курса лечения до 72 нед оправдано у больных с частичным РВО. При инфицировании 2-м и 3-м генотипами значение РВО несущественно, поскольку у большинства пациентов вирус элиминируется к 12-й неделе</p>
<p>Ответ на момент окончания лечения</p>	<p>РНК HCV не определяется через 24 или 48 нед лечения</p>	<p>Не используется для прогноза устойчивого ответа на лечение, но необходим для его достижения</p>
<p>Вирусологический прорыв</p>	<p>Повторное появление РНК HCV в крови до окончания лечения</p>	<p>Повторный курс терапии Пег-ИФН с рибавирином рассматривается только для больных, которые прежде лечились «коротким» ИФН (с/без рибавирина)</p>
<p>Рецидив</p>	<p>Повторное появление РНК HCV в крови после окончания лечения</p>	<p>Повторный курс терапии Пег-ИФН с рибавирином рассматривается только для больных, которые прежде лечились «коротким» ИФН (с/без рибавирина)</p>
<p>Вирусологический ответ отсутствует</p>	<p>Продолжающе ся выявление РНК HCV в сыворотке крови через 24 нед лечения или снижение</p>	<p>Повторная терапия больных, получивших комбинированный курс Пег-ИФН с рибавирином, не рекомендуется. Повышение дозы Пег-ИФН (до 3 мгк/кг/нед) не сопровождается значительным возрастанием эффективности лечения в сравнении со стандартной дозой (1,5 мгк/кг/нед) Применение высоких доз рибавирина (1600–3600 мг/сут)</p>

уровня РНК	лимитируется развитием выраженных побочных
НСV	эффектов (анемия) и не может быть
менее	рекомендовано
чем на 2	
десятичных	
логарифма	
спустя 12 нед	
от начала	
лечения	

Побочные действия при приеме противовирусной терапии

ЖКТ: тошнота, рвота, диарея, боль в животе.

ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНЫЙ АППАРАТ: миалгия, артралгия.

НЕРВНАЯ СИСТЕМА: головная боль, нарушения сна, бессонница, головокружение, нарушение концентрации внимания, депрессия, раздражимость, беспокойство.

ОРГАНЫ ДЫХАНИЯ: одышка, кашель.

КОЖА И ЕЕ ПРИДАТКИ: алоpecia, зуд, дерматит, сухость кожи.

ОРГАНИЗМ В ЦЕЛОМ: слабость, анорексия, снижение массы тела, тремор, лихорадка, реакции в месте инъекции, боль в спине.

ИНФЕКЦИИ: простой герпес, кандидоз слизистой оболочки полости рта, инфекции верхних дыхательных путей, грипп, пневмония.

СИСТЕМА КРОВИ И ЛИМФАТИЧЕСКАЯ СИСТЕМА: лимфаденопатия, анемия, тромбоцитопения.

ЭНДОКРИННАЯ СИСТЕМА: гипотериоз, гипертериоз.

НЕРВНАЯ СИСТЕМА: нарушение памяти, нарушение вкусовых ощущений, парестезии, гипестезии, слабость, изменения настроения, нервозность, агрессивность, снижение либидо, мигрень, сонливость.

Когда нельзя проводить протововирусную терапию.

Основными противопоказаниями к противовирусной терапии являются тяжелые сопутствующие заболевания (сердечно-сосудистой системы, легких, почек, декомпенсированный сахарный диабет, психические нарушения), аутоиммунная патология, декомпенсированный цирроз печени, наркомания.

Помимо хронических гепатитов, представляющих собой самостоятельное заболевание (первичные гепатиты), встречаются также хронические неспецифического характера гепатиты, возникающие на фоне хронических инфекций (туберкулеза, бруцеллеза и др.), различных хронических заболеваний пищеварительного тракта, системных заболеваний соединительной ткани и т. д. (вторичные, или реактивные, гепатиты).[64]

Для того, чтобы сделать правильный выбор конкретного вмешательства как на индивидуальном, так и на популяционном уровне (при принятии клинических и административно-управленческих решений), необходимо учитывать и рассматривать все имеющиеся альтернативы.

Для объективного выбора должен быть проведен сравнительный количественный анализ имеющихся альтернативных вариантов достижения желаемого эффекта.

Выбор может быть сделан правильно только в том случае, если ясно определена "точка зрения исследователя" т.е. отчетливо сформулировано, в интересах какой группы населения, какого учреждения и в рамках какого бюджета (общества, страховой компании, конкретного пациента и т.д.) должен быть сделан выбор.

Комплексный анализ целесообразности применения медицинских технологий предполагает взаимосвязанную оценку последствий (результатов) и стоимости медицинских вмешательств. На сегодняшний день в мировой практике используется 4 основных метода клинико-экономического анализа:

- 1. Анализ "минимизация затрат";
- 2. Анализ "затраты-эффективность";

3. Фармако-экономический анализ в рациональном использовании лекарственных средств.

Фармакоэкономика как интегральная наука, использующая достижения медицины, фармации, экономики, статистики, социологии и др. наук, должна рассматриваться специалистами не просто как модное научное направление, а как важнейший инструмент для реализации указанных глобальных целей.[37,39]

Комплексный подход к анализу целесообразности применения альтернативных медицинских вмешательств должен быть основан на следующих принципах:

- 1.Для того, чтобы сделать правильный выбор конкретного вмешательства как на индивидуальном, так и на популяционном уровне (при принятии клинических и административно-управленческих решений), необходимо выявлять и рассматривать все имеющиеся альтернативы.
- 2.Для объективного выбора должен быть проведен сравнительный количественный анализ имеющихся альтернативных вариантов достижения желаемого эффекта.
- 3.Выбор может быть сделан правильно только в том случае, если ясно определена "точка зрения исследователя" т.е. отчетливо сформулировано, в интересах какой группы населения, какого учреждения и в рамках какого бюджета (общества, страховой компании, кошелька пациента и т.д.) должен быть сделан выбор.
- 4.Комплексный анализ целесообразности применения медицинских технологий предполагает взаимосвязанную оценку последствий (результатов) и стоимости медицинских вмешательств. На сегодняшний день в мировой практике используется 4 основных метода клинико-экономического анализа:

- 1.анализ "минимизации затрат";
- 2.анализ "затраты-эффективность";

- 3. анализ "затраты-полезность",
- 4. анализ "затраты-выгода".

Каждый из перечисленных методов базируется на различных критериях оценки и единицы измерения результатов различны. Так анализ "затраты-эффективность" предполагает расчет затрат, приходящихся на единицу клинической эффективности, которая может измеряться в виде непосредственных клинических параметров (уровень АД, гемоглобина) так и в виде показателя "лет сохраненной жизни". [38,41]

При проведении данного типа анализа для каждой альтернативной схемы лечения рассчитывается соотношение затраты - эффективность по формуле:

$$CEA = DC + IC / Ef \quad \text{Где:}$$

- CEA - соотношение затраты - эффективность (показывает затраты, приходящиеся на единицу эффективности);
- DC - прямые затраты;
- IC - непрямые затраты;
- Ef - эффективность лечения (в выбранных единицах).

Более приемлемой с экономической точки зрения является та схема, которая характеризуется меньшими затратами на единицу эффективности.

Анализ "минимизации затрат" представляет собой подвид анализа "затраты-эффективность", при котором сравниваются затраты на альтернативные вмешательства, обладающие доказанной идентичной эффективностью. В реальной практике такие вмешательства, оцениваемые абсолютно одинаково как с точки зрения эффективности, так и безопасности встречаются крайне редко. [40]

Расчет минимизации затрат производится по формуле:

$$CMA = (DC1 + IC1) - (DC2 + IC2), \text{ где}$$

- CMA - показатель разницы затрат;
- DC1 и IC1 - соответственно, прямые и непрямые затраты при применении 1-го метода

• DC2 и IC2 - соответственно, прямые и непрямые затраты при применении 2-го метода.

Анализ "затраты-полезность (утилитарности)" основан на определении "полезности", наиболее часто используемым критерием которой являются сохраненные годы качественной жизни (QALY). Этот подход в большей степени отражает "точку зрения" пациента, приемлемость для него медицинского вмешательства.

Расчет затраты - полезность производится по формуле:

$$CUA = [(DC1+IC1) - (DC2+IC2)]/Ut1 - Ut2, \text{ Где}$$

• CUA - соотношение затраты - полезность (т.е. стоимость единицы полезности, например, одного года качественной жизни)

• DC1 и IC1 - прямые и непрямые затраты при 1-м методе лечения

• DC2 и IC2 - прямые и непрямые затраты при 2-м методе лечения

• Ut1 и Ut2 - утилитарность при 1-м и 2-м методах лечения.

Существует также распространенный метод экономического анализа, называемый "анализом стоимости болезни", сущность которого заключается в расчете затрат, связанных с тем или иным заболеванием без соотнесения с результатами. По этой причине (отсутствие анализа результатов) данная методика не может, по мнению многих авторов, считаться полноценным клинико-экономическим анализом.

Методология анализа "стоимости болезни" была использована ВОЗ при расчете стоимости "бремени болезней" для общества через DALY (годы жизни с поправкой на нетрудоспособность).

Создается впечатление, что принципиально существует только два вида анализа - "затраты-эффективность", в котором результаты вмешательств представлены в виде соотношения затрат и достигнутого медико-социального эффекта, и "затраты-выгода", в котором и затраты, и эффект исчисляются в денежном выражении, а анализы "минимизации затрат" и "затраты-полезность" рассматриваются как подвид анализа "затраты-эффективность". [34,42]

Каждый из методов экономического анализа в обязательном порядке включает несколько основных этапов:

- I. Формулировка исследуемой проблемы, определение "точки зрения" исследователя (чьи интересы будут приниматься во внимание);
- II. Выбор альтернативной технологии для сравнения;
- III. Анализ эффективности и безопасности исследуемых вмешательств; выбор критерия (параметра) оценки эффективности;
- IV. Расчет затрат, связанных с применением исследуемых вмешательств;
- V. Расчет и анализ собственно клинико-экономических показателей (соотношения "затраты-эффективность", "затраты-полезность" или "затраты-выгода"). [21,40]

Вторым сложным вопросом при планировании исследования является выбор технологии (или лекарственного средства) для сравнения с исследуемым вмешательством. Сравнение исследуемого лечения может производиться:

- с лекарственным препаратом (в гематологии чаще схемой лечения) или нелекарственным лечением, чаще всего традиционно использующимся по аналогичным показаниям ("типичная практика");
- с лекарственным препаратом (схемой лечения) или нелекарственным лечением среди использующихся по аналогичным показаниям;
- с наиболее дешевым лекарственным препаратом или нелекарственным лечением, использующимся по аналогичным показаниям;
- с отсутствием лечения.

Выбор определяется с учетом рассматриваемой патологии. Для выявления "типичной практики" применяется:

- опрос экспертов - специалистов в исследуемой области медицины;
- исследование историй болезни и амбулаторных карт.

Проведение проспективных исследований для оценки "типичной практики" представляется неправильным, так как такие исследования придают определенную модельность (идеальность) лечению.

Для определения оптимального на современном уровне развития медицины вмешательства используются:

- мнение экспертов;
- клинические руководства (guidelines);
- данные опубликованных научных исследований, правильно организованных и проведенных в соответствии с достижениями клинической эпидемиологии.

Принципы организации научных исследований, целью которых является оценка лечебных вмешательств, описаны во всех фундаментальных учебниках по клинической эпидемиологии. Конечной целью любого такого исследования является определение двух основных характеристик:

- *эффективность (действенность и собственно эффективность);
- *безопасность.

Под действенностью (efficacy) медицинских вмешательств (в том числе лекарственных средств) понимают эффективность, полученную в условиях клинического исследования. В условиях широкого применения на больших группах больных эффективность может меняться: больные в популяции отличаются от пациентов, включенных в исследование; степень соблюдения рекомендаций может варьировать. Эффективность в условиях клинической практики получила название собственно эффективности (effectiveness).

Безопасность (safety) подразумевает вероятность развития неблагоприятных побочных эффектов при применении тех или иных вмешательств. Полностью безопасные вмешательства в медицине практически отсутствуют, и речь идет о балансе между эффективностью и безопасностью. В качестве критериев эффективности медицинских вмешательств при проведении комплексного клинико-экономического анализа могут использоваться:

- А. прямые клинические эффекты (сдвиг физиологических и биохимических параметров, на изменение которых направлено действие лекарственного средства - снижение артериального давления, прирост гемоглобина и т.п.;
- устранение симптомов и синдромов заболевания; потеря или восстановление функций);

- В. опосредованные клинические эффекты (снижение частоты осложнений, сокращение числа повторных госпитализаций и т.п.);
- С. изменение показателей здоровья в группе, на которую направлено действие медицинского вмешательства (смертность, выживаемость, продолжительность жизни, инвалидизация, число сохраненных лет без инвалидности и т.п.);
- Д. изменение качества жизни, обусловленного здоровьем (например, число сохраненных лет качественной жизни - QALY).[39,53]

Выводы: Вирусные гепатиты (ВГ) – группа хронических неоднородных антропонозных заболеваний, включающая в настоящее время около десяти самостоятельных нозологических форм: вирусные гепатиты А, В, С, D, E, G, TTV и SEN. Среди них наибольший интерес в качестве инфекций, частично передаваемых половым путем, представляют гепатиты В и С.

Диагностика и лечение вирусных гепатитов, занимающих одно из ведущих мест среди заболеваний желудочно-кишечного тракта человека, представляют трудную глобальную проблему, далекую от своего решения. По данным ВОЗ в разных странах мира вирусными гепатитами инфицировано или перенесло в прошлом около 2 млрд. человек, что существенно превышает распространенность ВИЧ инфекции. Вирусные гепатиты включают в себя широкий круг состояний: от легких, субклинических, до тяжелых, быстро прогрессирующих форм болезни; от острых, самоограничивающихся до хронических поражений с развитием цирроза и рака печени.

С расширением ассортимента предлагаемых фармацевтическими компаниями лекарственных средств у врачей появилась возможность выбора оптимальной терапии с учетом ее фармакоэкономической эффективности. Огромные резервы повышения качества лечения кроются в рациональном подходе к лекарственной терапии, основанной на современных принципах доказательной медицины и фармакоэкономики.

ГЛАВА II. ИССЛЕДОВАНИЕ РАСПРОСТРАНЁННОСТИ, ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И ПОТРЕБЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ХВГС.

1. Заболеваемость и распространённость ХВГС среди населения Республики Узбекистан.

Инфекционные заболевания в течение длительного времени являлись одними из основных заболеваний в структуре общей заболеваемости населения Узбекистана. По утверждениям некоторых авторов республика находится в регионе с высокой эндемичностью для вирусных гепатитов.[21,75,77]

Самыми распространёнными видами вирусного гепатита в регионе являются острый гепатит А,В,С,Д, хронические вирусные гепатиты В,С. В структуре общей заболеваемости инфекционных болезней показатели по вирусному гепатиту, представленные Институтом Здоровья Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, уступают лишь острым кишечным заболеваниям и занимают второе место. За последние пять лет по вирусному гепатиту в среднем зарегистрировано 120,3 случаев на 100 тыс. населения в год (для сравнения: по сумме ОКЗ зарегистрировано 123,2 случая на 100 тыс. населения в год). Диаграмма-1 представляет показатели по данному заболеванию за последние годы (2006-2010г.г.). К сожалению, в статистическом отчёте не представлены данные по ХВГС.[23]

Динамика изменений показателей заболеваемости по вирусному гепатиту.

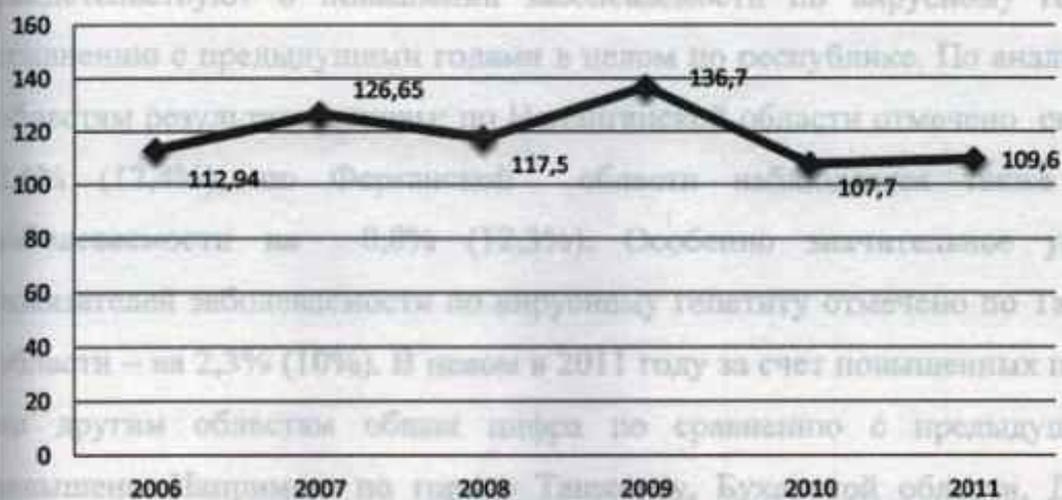


Рис.№3 Динамика изменений показателей заболеваемости по вирусному гепатиту за период 2006-2011г.г.

В результате обработки статистических данных Института Здоровья и медицинской статистики Министерства здравоохранения по вирусному гепатиту, представленные в интенсивных показателях и абсолютных числах на 100000 населения. В 2009 году зарегистрировано всего по республике 37 474 случаев на 100 000 населения. В 2010 году эта цифра значительно снижается (-18,62%) – 30 498 на 100 000 населения. В 2011 году зарегистрировано 33 103 случаев на 100 000 населения, что по сравнению с предыдущим годом на 8,54% выше. Анализ в разрезе областей выявил следующую картину. По результатам 2009 года наибольшее абсолютное число зафиксировано по Ферганской области – 4755 на 100000 населения, что составило 12,6%, по Наманганской области зафиксировано 4419 на 100000 населения (11,8%), по числу показателей 3-место заняла Ташкентская область – 4188 на 100000 населения, что составило 11,1%. В 2010 году показатели заболеваемости по вирусному гепатиту перераспределились следующим образом: самые высокие показатели зафиксированы по Наманганской области 4576 случаев на 100 000 населения, что составляет 15% от общего числа. По Ферганской области эти данные таковы: 4003 случаев на 100000 населения, что составило 13,1%. По

Ташкентской области в общей массе результаты равны 3751 на 100000, что составило 12,3%. Результаты заболеваемости по итогам 2011 года свидетельствуют о повышении заболеваемости по вирусному гепатиту по сравнению с предыдущими годами в целом по республике. По анализируемым областям результаты таковы: по Наманганской области отмечено снижение на 2,6% (12,4%); по Ферганской области наблюдается также снижение заболеваемости на 0,8% (12,3%). Особенно значительное уменьшение показателей заболеваемости по вирусному гепатиту отмечено по Ташкентской области – на 2,3% (10%). В целом в 2011 году за счет повышенных показателей по другим областям общая цифра по сравнению с предыдущим годом повышена. Например: по городу Ташкенту, Бухарской области, Джизакской области, Сурхандарьинской области, Сырдарьинской области, Хорезмской области, Республики Каракалпакстан. Изучение данных носительства вирусного гепатита С по республике дало следующие результаты: в 2009 г. – 2537 случаев на 100000 населения - 6.8%, в 2010г. – 2362 случаев на 100000 населения - 6.6%, в 2011 г. – 2383 случаев на 100000 населения -7.1%.

Вирусные гепатиты в течение длительного времени являются одной из наиболее актуальных проблем здравоохранения республики.

За последние 20 лет показатели заболеваемости вирусными гепатитами снизились в 6,4 раза, в т.ч. вирусным гепатитом А в 5 раз, вирусным гепатитом В в 80,8 раз.

ВВЕДЕНИЕ МАССОВОЙ ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ ГЕПАТИТА В НОВОРОЖДЕННЫМ С ОКТЯБРЯ 2001Г. СЕРЬЕЗНО ПОВЛИЯЛО НА СООТНОШЕНИЕ УДЕЛЬНОГО ВЕСА ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ А И В В СУММЕ ВГ.

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ НА 100 000 НАСЕЛЕНИЯ

ТАБЛИЦА №6

РЕГИОН	2011	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
	год Абсолютное число									
Иркутская	1953	163,36	239,64	168,36	114,73	133,80	91,20	103,10	81,90	86,40
Бурятия	3506	108,07	126,64	109,14	103,12	117,90	112,30	138,90	138,50	135,10
Забайкальский	1700	125,84	122,30	80,27	95,64	74,29	86,00	116,90	81,30	103,80
Калининградская	1204	123,67	133,14	100,26	112,43	153,29	112,70	122,90	101,70	106,10
Камчатская	1502	100,25	83,10	68,40	75,58	79,50	46,20	86,80	76,30	56,30
Кемеровская	984	91,65	85,21	83,05	114,11	126,05	200,20	353,50	110,10	113,90
Кировская	4111	142,64	157,99	125,66	129,89	187,06	139,10	200,70	200,30	178,90
Костромская	2806	118,49	141,27	110,46	104,30	107,79	121,30	98,00	89,50	88,30
Курганская	2162	59,97	71,44	108,13	84,14	87,33	118,30	159,70	56,00	102,10
Ленинградская	1314	161,94	224,48	124,98	176,69	219,72	158,40	170,60	164,80	181,20
Липецкая	3321	157,41	247,94	167,44	167,41	190,95	145,90	164,10	143,60	127,20
Магнитогорская	4050	109,59	171,83	146,13	133,01	137,68	128,10	158,00	128,60	129,50
Мурманская	1313	89,46	83,07	74,11	73,82	80,68	82,20	88,40	69,50	82,60
Нижегородская	2658	44,74	104,16	93,36	114,96	120,84	177,70	75,80	61,10	161,20
Новосибирская	32584	114,90	145,97	115,85	112,94	126,65	117,50	136,70	107,70	114,50

Если в 2000г. удельный вес ВГВ составлял 12,6%, то в 2009г. данный показатель уменьшился до 1,9%. Соответственно увеличился удельный вес ВГА с 85,9% до 97,4%.

В целях улучшения дифференциальной диагностики острых вирусных гепатитов, хронических гепатитов и носительства маркеров вирусных гепатитов В и С в конце 90-х годов в республике была введена отдельная регистрация носителей HBsAg и гепатита С.

Анализ заболеваемости острыми вирусными гепатитами, хроническими гепатитами и носителей маркеров гепатитов В и С за последние 10 лет (2000-2009гг.) также показал снижение данными нозологическими формами, в т.ч. хроническими гепатитами на 38,8%, носителями маркеров гепатитов В и С на 56,2%.

Удельный вес острых вирусных гепатитов в 2009г. в общей сумме инфекционных заболеваний составлял 34,0%, занимая первое место среди всех инфекционных заболеваний (без учета гриппа и ОРИ).

С 1997г. на территории республики регистрируются все известные 5 типов вирусных гепатитов: ВГА, ВГВ, ВГС, ВГД и ВГЕ.

Несмотря на проводимый комплекс профилактических и противозидемических мероприятий в 2009г. по сравнению с 2008г. в республике был отмечен незначительный рост заболеваемости вирусными гепатитами на 16,4% (2008г.- 32197сл., инт.пок. -117,5; 2009г. – 37474сл., инт.пок. – 134,5).

Рост заболеваемости ВГ в основном был обусловлен вирусным гепатитом А (ВГА) который отмечался на 12 административных территориях из 14. Если в 2008г. было зарегистрировано 31027 сл. ВГА, (инт. пок. – 113,2), то в 2009г. количество больных увеличилось до 36501 сл., (инт.пок. – 131,0).

Наиболее значительный рост заболеваемости по сравнению с прошлым годом произошел в Кашкадарьинской (в 1,9 раз) и Навоийской (1,8 раз) областях, а наиболее высокие показатели ВГА в 2009г. были зарегистрированы в Навоийской (342,1) и Наманганской (193,9) областях.

За 8 мес. т.г. по сравнению с аналогичным периодом прошлого года показатели заболеваемости вирусным гепатитом А в целом по республике снизились на 17,3% (2009г.-18562сл., инт.пок. – 67,8; 2010г. – 15387сл., инт.пок. – 55,8). Снижение показателей заболеваемости отмечается на 12 административных территориях, за исключением Андижанской и Наманганской областей, где отмечается незначительный рост показателей заболеваемости вирусным гепатитом А на 7,1% и 5,2% соответственно.

Показатели заболеваемости вирусным гепатитом В за анализируемый период времени также снизились на 22,2% (2009г. – 486сл., инт.пок. – 1,8% 2010г. – 373сл., инт.пок. – 1,4). Рост заболеваемости отмечается в Бухарской и Джизакской областях, в т.ч. в Бухарской области на 36,4%, в Джизакской области с 2 случаев до 10сл.

При анализе возрастной структуры заболевших вирусным гепатитом А и вирусным гепатитом В были выявлены существенные различия.

При вирусном гепатите А наиболее высокие показатели заболеваемости были зарегистрированы в возрастных группах 3-5 лет (инт.пок. 869 на 100 тыс. детей данного возраста). При вирусном гепатите В, наоборот, наиболее высокие показатели зарегистрированы среди подростков, а также лиц 15 лет и старше, показатели заболеваемости среди которых составили 1,8 и 2,9 на 100 тыс.данного возраста соответственно.

Анализ социально-профессионального состава заболевших вирусным гепатитом А позволил установить, что среди детей ясельного возраста (до 3-х лет) заболеваемость в 1,5 раза чаще регистрируется среди организованных детей (инт. пок. на 100 тыс. детей данного возраста составил – 451,0) чем среди неорганизованного детства (310,0).

Среди детей садовского возраста (3-6лет) заболеваемость в 7,8 раз чаще регистрировалась среди неорганизованного детства, чем среди детей посещающих детские дошкольные учреждения, при показателях заболеваемости 4291,0 и 553,0 соответственно.[22,38]

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ИНФЕКЦИОННЫМ ГЕПАТИТОМ «В» НА 100 000 НАСЕЛЕНИЯ.

ПРОЦЕНТОВЫХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТАХ.

ТАБЛИЦА № 7

В настоящее время контакт-анализ активно используется и качество

Наименование областей	2011 год	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
	Абсолютно е число									
г. Ташкент	32	11,18	6,98	5,01	3,91	2,03	1,90	1,40	1,30	1,40
Андижанская	43	14,68	12,59	9,53	7,14	6,17	4,80	2,90	2,10	1,70
Бухарская	74	13,64	12,15	13,59	9,32	5,08	3,90	3,20	5,00	4,50
Джизакская	14	5,46	5,02	6,87	3,12	1,58	1,00	0,60	1,20	1,20
Кашкадарьинская	39	9,55	7,72	6,88	5,65	3,70	2,80	1,80	1,30	1,50
Навоийская	15	15,34	17,96	13,55	14,09	10,80	7,20	4,80	2,30	1,70
Наманганская	24	21,75	19,45	8,72	9,68	6,18	3,60	2,10	1,00	1,00
Самаркандская	42	17,42	12,93	8,73	7,71	4,30	3,60	1,40	1,70	1,30
Сурхандарьинская	44	9,63	7,77	5,97	5,10	4,86	2,30	2,20	1,20	2,10
Сырдарьинская	19	13,81	11,19	12,45	12,64	5,52	4,10	2,60	1,80	2,60
Ташкентская	120	13,84	13,03	14,76	9,80	9,65	5,30	5,90	4,40	4,60
Ферганская	22	20,13	14,93	8,85	6,28	4,18	2,30	1,20	0,90	0,70
Хорезмская	50	6,21	5,35	3,88	2,66	1,95	3,60	4,80	2,50	3,10
Республика Каракалпакстан	46	9,32	12,79	8,08	10,40	8,22	3,50	2,80	2,70	2,80
Республика Узбекистан	584	13,71	11,63	8,85	7,28	5,18	3,40	2,60	2,00	2,10

2. ИЗУЧЕНИЕ АССОРТИМЕНТА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТАХ.

В настоящее время контент-анализ активно используется в качестве основного метода исследований (например, в исследовании результатов регистрации лекарственных средств и медицинских изделий) В качестве вспомогательного контент-анализ может быть использован для рациональности и эффективности лекарственной помощи при изучении стандартов лечения, историй болезней, листов назначений больных.

В процессе проведения контент-анализа в качестве объекта исследований использован Государственный Реестр зарегистрированных в Республике Узбекистан лекарственных средств и медицинских изделий, «Справочник Видаль. Лекарственные препараты в Узбекистане», «Список основных лекарственных средств», утверждённый приказом Министерства здравоохранения Республики Узбекистан от 30 декабря 2011 года за № 342.

Согласно принятым в республике стандартам диагностики и лечения острых и хронических вирусных гепатитов при фармакотерапии хронического вирусного гепатита С используются лекарственные препараты следующих групп: противовирусные препараты, гепатопротекторы, витамины, ферменты, энтеросорбенты, спазмолитики, диуретики, слабительные, глюкокортикоиды, антигеморрагические и гемостатические средства. (МЗРУз Приказ №516)

Современным направлением в лечении вирусных поражений печени является использование лекарственных средств прямого этиотропного действия, а также применение препаратов -«сопровождения» (патогенетическая терапия). Первое представляет собой этиотропное лечение, направленное на элиминацию возбудителя и санацию организма с использованием противовирусных препаратов. Противовирусные препараты (ПВП) действуют на организм, избавляя его от вируса, снижают воспаление и степень повреждения печени. Для лечения ХВГС используют

противовирусные препараты, которые подразделяют на химиопрепараты, интерфероны, цитокины. Болезни и др.

Противовирусные препараты, являющиеся основными в проведении этиотропной терапии ХВГС, представлены в Государственном Реестре 36 международными непатентованными и 101 торговым наименованием (без учёта производителей). Анализ ассортимента данной группы лекарственных средств выявил следующую картину. Противовирусные препараты на отечественном фармацевтическом рынке представлены в основном зарубежными производителями (страны Европы, Азии, Америки), которые занимают 63% рынка лекарственных средств этой группы (92 ассортиментные позиции). Продукция производителей стран СНГ составила 28% (41 позиция). Ассортимент лекарственных средств, производимых местными фармацевтическими компаниями, составил 9% (13 позиций) (рис.4).

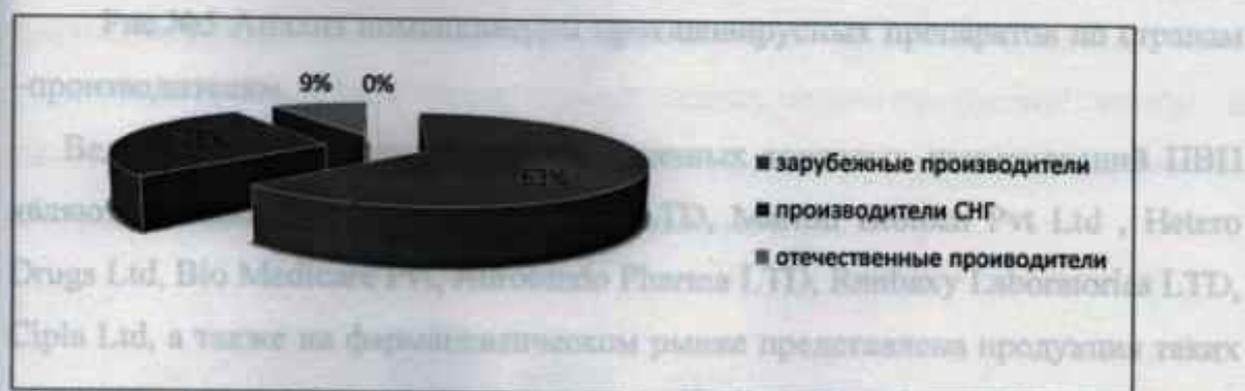


Рис.№ 4. Анализ регистрации противовирусных препаратов в разрезе стран.

Изучение номенклатуры в разрезе стран-производителей показывает, что широкий ассортимент противовирусных препаратов представлен на фармацевтическом рынке производителями из 24 государств, а именно: Индия зарегистрировала 46 наименований (31,5%), Россия -25 (17,1%), Украина-11(7,5%), Великобритания-10 (6,8%), Германия- 9 (6,2%), Швейцария - 5 (3,4%). Остальными государствами зарегистрировано от 1 до 3 позиций в

Реестре (рис.5). В число таких вошли Канада, Корея, Польша, США, Франция, Италия, Латвия, Бельгия и др.

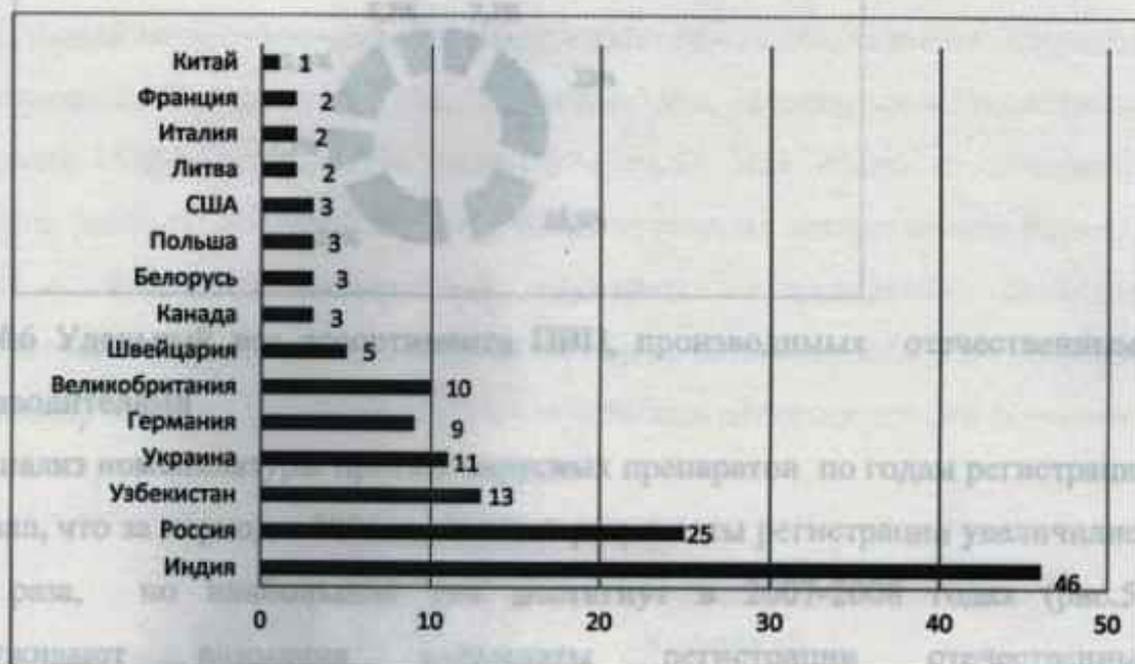


Рис.№5 Анализ номенклатуры противовирусных препаратов по странам –производителям.

Ведущими по числу зарегистрированных торговых наименований ПВП являются индийские компании: Lupin LTD, Marion Biotech Pvt Ltd , Hetero Drugs Ltd, Bio Medicare Pvt, Aurobindo Pharma LTD, Ranbaxy Laboratories LTD, Cipla Ltd, а также на фармацевтическом рынке представлена продукция таких ведущих мировых компаний как Berlin Chemic AG (Германия), SmithKlineBeecham Pharmaceuticals (Великобритания), GlaxoSmithKline UK (), Pol Pharma (Польша) и др. Отечественными производителями противовирусные препараты представлены такими компаниями как Nika Farm (7,7%), Radix(23%), Pharmed sanoat (15,5%), Galenika (7,7%), Узхимфарм(7,7%), Nobel sanoat (15,4%), Dentafill Plus (23%)(рис.4).

Рис.№7 Динамика количества результатов регистрации противовирусных препаратов за период с 2007 по 2011 гг.



Рис.№6 Удельный вес ассортимента ПВП, производимых отечественными производителями

Анализ номенклатуры противовирусных препаратов по годам регистрации показал, что за период с 2006 по 2010г.г. результаты регистрации увеличились в 2 раза, но наибольший пик достигнут в 2007-2008 годах (рис.5). Заслуживают внимания результаты регистрации отечественных фармацевтических компаний, продукция которых за период с 2006 по 2010 годы увеличилась в 5раз. Этому способствовали принятые правительством в целях развития отечественной фармацевтической индустрии законодательные и нормативные акты (Программа модернизации).

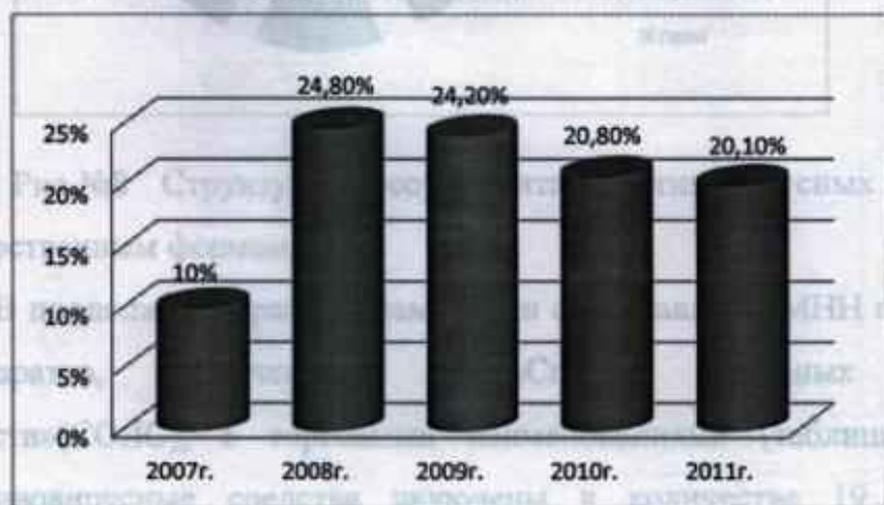


Рис.№7 Динамика изменений результатов регистрации противовирусных препаратов за период с 2007 по 2011гг.

С целью потребительской оценки противовирусных препаратов было целесообразно проанализировать ассортимент лекарственных форм ПВП. Ассортимент противовирусных лекарственных препаратов представлен следующими лекарственными формами: таблетки - 26,4%, таблетки, покрытые оболочкой-17,8%, капсулы-13%, порошки-5,9%, суспензии-6,5%,растворы-6,5%,мази-11,8%, кремы-7,7%, гели-6,5%(рис.6). Как видно из диаграммы наиболее распространённой является таблетированная лекарственная форма. В связи с тем, противовирусные препараты принимаются больными относительно длительное время (6-12 месяцев) таблетки, таблетки покрытые оболочкой, капсулы являются наиболее удобными лекарственными формами.

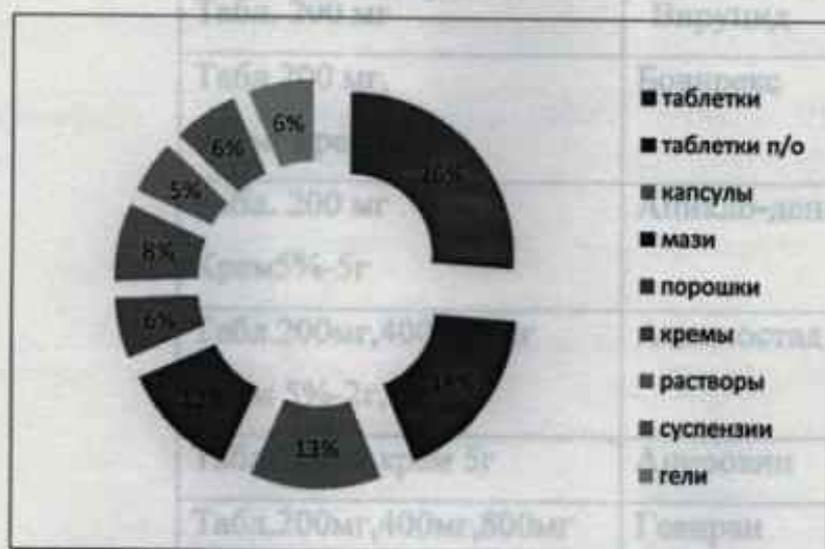


Рис.№8 Структура ассортимента противовирусных препаратов по лекарственным формам.

В продолжении работы нами были сопоставлены МНН противовирусных препаратов, включенных в «Список основных лекарственных средств»(СОЛС), с торговыми наименованиями (таблица 1). В СОЛС противовирусные средства включены в количестве 19 международных непатентованных наименований. К примеру, только один Ацикловир представлен 17-ю торговыми наименованиями от 17 государств-производителей.

№	МНН	Лекарственная форма	Торговое название ЛС	Страна-производитель
1	Ламивудин	Табл.№60	Гептавир	Индия
		Табл п/о 100мг	Зеффикс	Великобритания
		Табл. п/о 150мг, р-р 100мл	Ламивир, Ламивудин	Индия
2	Ацикловир	Табл.200мг Пор.для пригот.р-ра для инфузий 250мг	Виролекс	Словения
		Табл. 200 мг	Вируцид	Кипр
		Табл 200 мг, 800мг,крем5%-5г	Бовирекс	Индия Узбекистан
		Табл. 200 мг Крем5%-5г	Ацикло-денк	Германия
		Табл.200мг,400,800мг Крем 5%-2г,5г	Ацикlostад	Германия
		Табл.200мг,крем 5г	Ацировин	Корея
3	Ставудин	Табл.200мг,400мг,800мг	Гевиран	Польша
		Крем5% 2г,5 г, Порошок для инфузий 250мг, Мазь глазная3%4,5 г, Табл. 200мг	Зовиракс	Великобритания, Италия, Канада, Польша
6	Абасканр	Крем 5% 5г	Кьюраракс	Индия
		Табл.200мг	Провирсан	Чехия
7	Дидоназин	Табл. 200 мг, мазь 5 %, капсулы	Ацикловир	Россия, Беларусь,
8	Нефпанр	Табл. п/о 250г	Нефпанр 250	Молдова, Украина,

	Ристонавир	Капс.100мг	Норнаир	Узбекистан
		Крем 5% 5г	Ацикловир-фармак	Украина
10	Саквинавир	Капс.200мг		
11	Энфувиртил	Табл.200мг	Ацикловир RNP	Молдова
12	Кетонавир	Мазь 2,5%	Ацикловир-ЖФФ	Украина
13	Ламивудин +Зидовудин	Мазь 2,5% 5г, табл.	Герпевир	Украина
14	Ламивудин +невирапин	0,2г,0,4г, порошок 0,25г.	Триомуа,	Индия
	+ставудин	Крем 5% 10г	Улкарил,-40	Казахстан
		табл.200,400,800	Улкарил	Узбекистан
15	Лопинавир	Р-р для инфузий	200,400,800	Узбекистан
3	Эфавиренз	Табл.600мг;кап50мг;100мг;200мг Капс 200мг	Эстива- 200, Эфавир 200, Эфавиренз	Индия Индия Индия
16	Интерферон	Табл.600мг,таб.п/о 600мг	Овоферон	Украина
4	Невирапин	Табл.200мг№60 Сусп.50мг/5мл по 240мл во фл.	Невивир,Нев имун,фа26	Индия Индия
17	Рибавирин		Невирапин	Индия
18	Зидовудин	Табл 200мг№60	Невирапин	Индия
5	Ставудин	Капс.15мг;20мг;30мг;40мг Р-р д/инф.:1мг/мл по 200мл во фл.	Ставудин,Ст аг-30,-40	Индия
			Зидо-Н 300	Индия
6	Абакавир	Р-р 20мг/мл по 240мл во фл.	Зиаген	Канада
		Табл.п/о 300мг	Зиаген	Великобритания
7	Дидоназин	Табл.400мг;100мг	Дидоназин	
8	Нельфинавир	Табл. п/о 250г	Нелвир 250 Нелфин 250	Индия Индия

9	Ритонавир	Капс.100мг	Норвир	Франция Великобритания
10	Саквинавир	Капс.200мг	Саквинавир	
11	Энфувиртид	Р-р д/инъек.Т-20 90мг/мл в амп.	Энфувиртид	
12	Кетоконазол	Табл.200/400мг	Кетоконазол	Молдова
13	Ламивудин +зидовудин	Табл.№60	Зидолам	Индия
14	Ламивудин +невирапин +ставудин	Табл.№60	Триомун, Невиласт- 40	Индия
15	Лопинавир+ ритонавир	Р-р для приёма внутрь 60мл Капс.№90 Табл.200мг/50мг №120	Калетра Лопимун, Лопинавир/р итонавир	Великобритания Индия Индия
16	Интерферон	Порош лиофилизат Амп.	Окоферон пегинтерфер он-альфа2б	Украина США Ирландия
17	Рибавирин	Капс.200мг	Рибавирин	Индия
18	Зидовудин	Р-р 50мг по100мл Р-р 50мг/5мл,табл.п/о по 300мг Табл.п/о 300мг Капс.10мг	Зидовир Зидовудин Зидо-Н 300 Ретровир	Индия Индия Индия Великобритания

В результате проведенного контент-анализа выявлено, что ассортимент выше указанных препаратов характеризуется разнообразием как в отношении стран-производителей, так и в отношении торговых наименований и лекарственных форм. Динамика увеличения результатов

регистрации свидетельствует о расширяющемся ассортименте препаратов противовирусной терапии, а также об увеличении за последние пять лет в 5 раз доли местных фармацевтических компаний, производящих ПВП, используемые для лечения ХВГС.

Согласно приказу Министерства здравоохранения Республики Узбекистан №571 от 21 июля 2006 г. «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным хроническим вирусным гепатитом» для лечения вирусных гепатитов определены следующие группы лекарственных средств.

Противовирусные препараты
Гепатопротекторы
Витамины
Ферментные средства
Средства для регидратации и дезинтоксикации для парентерального применения
Препараты для парентерального питания
Миотропные спазмолитики
Энтеросорбенты
Антигеморрагические и гемостатические средства
Диуретические средства
Слабительные средства
Глюкокортикостероиды

Выводы: Таким образом вирусные гепатиты продолжают оставаться одной из важных проблем здравоохранения как в нашей республике, так и в большинстве стран мира. Число инфицированных вирусом гепатита В и С растет, большинство из них являются скрытыми носителями. Но не смотря на это в нашей стране предприняты действия по предупреждению распространенности данного заболевания.

Результаты проведенного контент-анализа свидетельствует о расширяющемся ассортименте препаратов противовирусной терапии на фармацевтическом рынке Республики Узбекистан. Противовирусные препараты на сегодняшний день составляют определенный сегмент отечественного фармацевтического рынка. Противовирусная терапия имеет свои определенные недостатки: она эффективна не у всех пациентов, часто вызывает нежелательные реакции, проводится в течении длительного срока. В связи с этим на протяжении последних лет в лечении вирусного гепатита предпринимаются попытки усовершенствования противовирусной терапии. А это приводит к расширению ассортимента препаратов на рынке.

Хронический гепатит В	458	740	795	1257	1095
Хронический гепатит С	456	809	834	790	1071
Микс гепатит В+С	94	82	28	54	37
Микс гепатит В+Д	16	48	116	255	360

Результаты анализа посещения Больных в Клинико-диагностической отделении

ГЛАВА III. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

1. База, объект и предмет исследования.

Для получения практических данных в качестве объекта исследования был определен Научно-исследовательский институт Вирусологии Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан. Были изучены амбулаторные карты пациентов Консультативно-диагностического отделения. Были изучены результаты за последние 5 лет. На основании представленных материалов из отчетной документации клиники выявлены следующие виды гепатитов А, В, С, микс В+С, микс В+Д.

Таблица-№9

Диагноз	2007	2008	2009	2010	2011
Вирусный гепатит А	112	198	520	630	386
Хронический гепатит В	458	740	795	1257	1095
Хронический гепатит С	456	809	834	790	1071
Микс гепатит В+С	94	82	28	54	37
Микс гепатит В+Д	16	48	116	255	360

Результаты анализа посещения больных в Клинико-диагностическое отделение

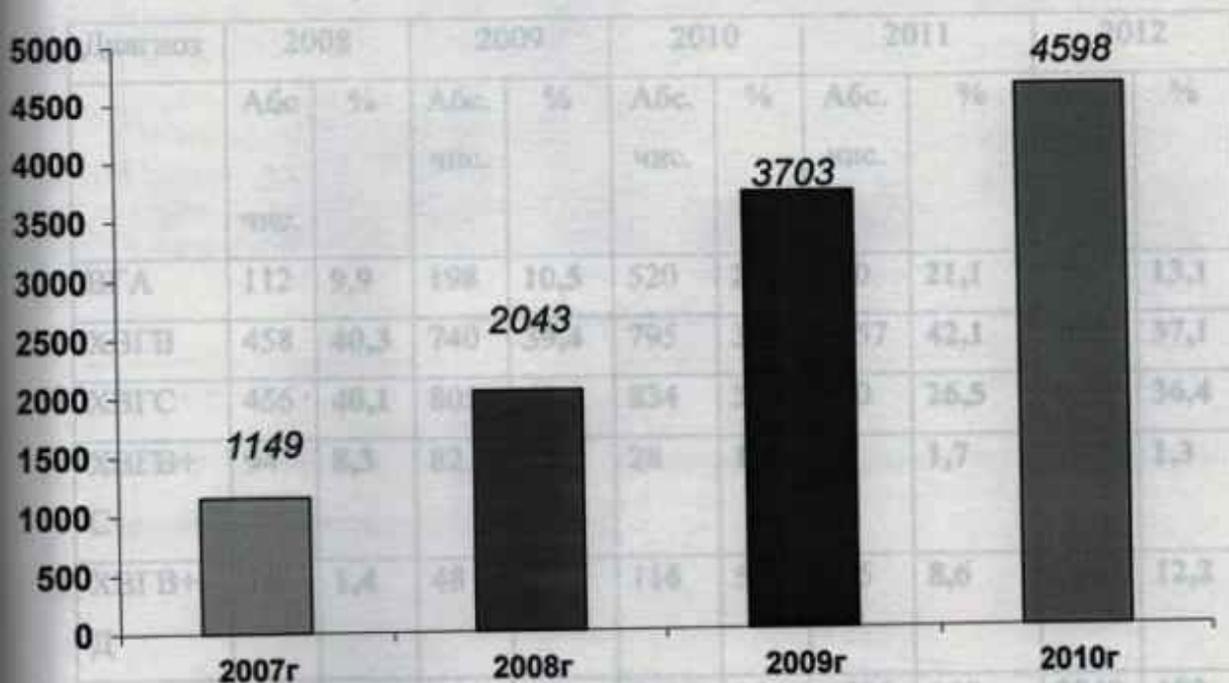
В данной таблице представлены результаты анализа посещений больных клинико – диагностического центра за последние 5 лет.

Таблица №10

Показатели	2007	2008	2009	2010	2011
количество посещений	10406	14310	17205	18672	18954
в числе из областей	6973 (67,1%)	9301 (65,0%)	10151 (59,0%)	10643 (57,0%)	10362 (54,6%)
в том числе по г. Кенту	3434 (33,0%)	5008 (35,0%)	7054 (41,0%)	8029 (43,0%)	8592 (45,3%)
в числе дети (до 14 лет)	3122 (30,0%)	3864 (27,0%)	4301 (24,9%)	4295 (23,0%)	4181 (22%)
в числе взрослые	7284 (70,0%)	10446 (73,0%)	12904 (75,1%)	14377 (77,0%)	14770 (77,9%)
внесенные на учет по гепатиту А	1064	847	798	1342	906
внесенные на учет лабораторно	1149	2043	3703	4598	5856

Основные показатели отделения.

Анализ регистрации пациентов, обратившихся в отделение гепатологии, с установленными диагнозами (за период 2008-2012г.г.)



Изучение анкетных данных больных отделения за последние 5 лет показало, что среди обратившихся пациентов с вирусными гепатитами преобладают больные с диагнозом хронический вирусный гепатит В- 4345, что составило 38,3% от общего количества обратившихся. На втором месте пациенты с диагнозом хронический вирусный гепатит С- 4060 больной, удельный вес которых составил 35,8 % от общего количества. Другие виды гепатита распределены следующим образом: 3-е место вирусный гепатит А-1846 больных (16,2%), 4-место хронический гепатит «В+Д»-795 больных(7,1%), 5-е место хронический гепатит «В+С»-295 больных(2,6%).

уделять внимание советам специалистов в плане осуществления регулярного контроля со стороны врачей(рис. 10).

Таблица №11

Анализ регистрации пациентов, обратившихся в отделение
гепатологии, с установленными диагнозами (за период 2008-2012г.г.)

Диагноз	2008		2009		2010		2011		2012	
	Абс. чис.	%								
ВГА	112	9,9	198	10,5	520	22,7	630	21,1	386	13,1
ХВГВ	458	40,3	740	39,4	795	34,7	1257	42,1	1095	37,1
ХВГС	456	40,1	809	43,1	834	36,4	790	26,5	1071	36,4
ХВГВ+	94	8,3	82	4,4	28	1,2	54	1,7	37	1,3
С										
ХВГВ+	16	1,4	48	2,6	116	5	255	8,6	360	12,2
Д										
всего	113 6	100	187 7	100	2293	100	2986	100	2949	100

В таблице № 11 представлен анализ регистрации количества больных за период с 2008-2012г.г. Как видно из таблицы 11 показатели по ХВГВ и ХВГС на протяжении всего анализируемого периода доминируют перед другими в несколько раз. Необходимо отметить увеличение абсолютных показателей с диагнозами ХВГВ и ХВГС в 2011 году по сравнению с 2007-2008 годами. Особого внимания заслуживают показатели по ХВГС: в 2011 году по сравнению с 2007 годом число обратившихся пациентов увеличилось более чем в 2,3 раза, что является положительным, т.е. пациенты стали больше уделять внимания советам специалистов в плане осуществления регулярного контроля со стороны врачей(рис.10).

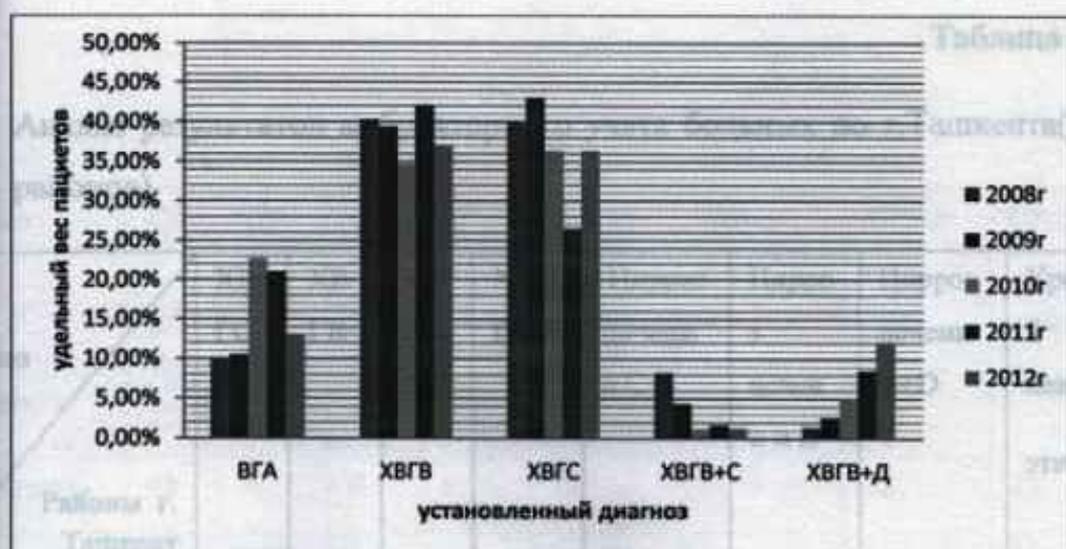


Рис.№10 Динамика результатов регистрации обращений пациентов за анализируемый период(2008-2012гг).

	18	14	-	-	2	2	4	-	50
	3	4	1	1	1	1	1	1	12
	8	2	-	-	1	2	3	-	16
	19	12	-	1	1	1	-	3	37
	17	11	2	1	1	1	2	1	36
Узбекистан	48	19	3	4	2	2	2	1	82
	34	7	1	-	1	2	6	5	56
	29	12	-	1	2	1	2	3	50
	17	5	1	-	2	1	-	-	26
	23	9	2	2	4	1	2	2	45
Итого	281	125	11	10	20	17	24	24	510

Таблица №12

Анализ результатов амбулаторного учета больных по г.Ташкента(в разрезе районов)

Диагноз	ХВ ГС	ХВ ГВ	ХВ ГВ +С	ХВГ В+D	Цирроз печени и С	Цирро з печен и и В	Цирроз печени В+D	Хронически й гепатит неизвестной этиологии	Всего
Районы г. Ташкент	74	6	5	2	7		2	20	
Шайхонтохур	28	14	-	-	2	2	4	-	50
Энус-Абад	57	34	2	1	4	4	3	7	112
Бухасарай	8	2	-	-	1	2	3	-	16
Чугчапа	19	12	-	1	1	1	-	3	37
Бергели	17	11	2	1	1	1	2	1	36
Мирзо-Улугбек	49	19	3	4	2	2	2	1	82
Алмазар	34	7	1	-	1	2	6	5	56
Беланзар	29	12		1	2	1	2	5	50
Мирабад	17	5	1	-	2	1	-	-	26
Самза	23	9	2	2	4	1	2	2	45
Всего	281	125	11	10	20	17	24	24	510

2. Методика проведения фармакоэкономического анализа

Таблица №13

Анализ данных амбулаторного учета больных в разрезе областей.

Диагноз / Области	СВ Г С	СВГ В	СВ Г В+ С	СВГ В+D	Жигар циррози С	Жигар циррози В	Жигар циррози В+D	Сурункали гепатит номаъл. Этиол	Жами
Ташкентская	83	74	6	5	20	7	22	13	230
Сурхандарьинская	23	23	2	3	1	4	10	2	68
Кашкадарьинская	37	18	26	10	4	5	6	-	106
Сырдарьинская	23	17	1	5	2	2	3	-	53
Наманганская	30	15	3	-	2	1	7	2	60
Бухарская	17	11	-	-	1	2	3	-	34
Ферганская	15	12	1	1	-	3	1	1	36
Харезмская	29	7	-	-	1	-	-	1	38
Самаркандская	25	10	1	2	1	2	3	5	49
Навбайская	3	6	2	2	-	2	2	1	19
Андижанская	15	6	-	1	-	1	3	-	26
Джиззакская	18	8	-	-	1	-	1	1	29
Всего	318	207	42	29	32	29	61	26	748

2. Методика проведения фармакоэкономического анализа «Затраты-эффективность» в условиях лечебно-профилактического учреждения.

При проведении данного типа анализа для каждой альтернативной схемы лечения рассчитывается соотношение затраты - эффективность по формуле:

$$CEA = DC + IC / Ef$$

Где:

- CEA - соотношение затраты - эффективность (показывает затраты, приходящиеся на единицу эффективности);
- DC - прямые затраты;
- IC - не прямые затраты;
- Ef - эффективность лечения (в выбранных единицах).

Метод экономического анализа, называемый "анализом стоимости болезни", сущность которого заключается в расчете затрат, связанных с тем или иным заболеванием без соотнесения с результатами. По этой причине (отсутствие анализа результатов) данная методика не может, по мнению многих авторов, считаться полноценным клинико-экономическим анализом. Тем не менее этот вид экономической оценки также представляет существенный методологический интерес.

	инъекция (сум)	(сум)
Подноксидный (48 инъекций)	20 900	1 003 200
Циклоферон (146 инъекций)	7 200	1 051 200

Таким образом, применение циклоферона у пациентов с гепатитом I HCV, не отвечающих ранее на стандартную терапию, позволило не только повысить противовирусный эффект, но и уменьшить частоту и выраженность побочных явлений. Получен клинический эффект, проявившийся полным ответом у 38,4% больных, с сохранением устойчивого вирусологического ответа (в течение 18 месяцев наблюдения).

у 30,7% больных, а биохимического ответа - у 41,9% пациентов. У больных группы сравнения, полный ответ выявлен у 10,3% с сохранением устойчивого вирусологического ответа у 7,6%, а биохимического - у 10,5%.
Стоимость различных схем терапии, применяемых в исследовании

Таблица №14.

Препараты	Стоимость курса терапии	Стоимость курса терапии	Стоимость курса терапии
	3 месяцев (сум)	6 месяцев (сум)	12 месяцев (сум)
Реаферон+Рибавирин	2 201 100	4 402 200	8 804 400
+Полиоксидоний			
Реаферон+Рибавирин	1 697 400	3 394 800	6 789 600
+Циклоферон			

Таблица №15

Анализ прямых медицинских затрат при использовании различных иммуномодуляторов

Препарат	Стоимость проведения 1 инъекции (сум)	Стоимость проведения инъекций (сум)
Полиоксидоний (48 инъекций)	20 900	1 003 200
Циклоферон (146 инъекций)	7 200	1 051 200

Таким образом, применение циклоферона у пациентов с генотипом 1 HCV, не ответивших ранее на стандартную терапию, позволило не только повысить противовирусный эффект, но и уменьшить частоту и выраженность побочных явлений. Получен клинический эффект, проявляющийся полным ответом у 38,4% больных, с сохранением устойчивого вирусологического ответа (в течение 18 месяцев наблюдения),

у 30.7% больных, а биохимического ответа - у 41.0% пациентов. У больных группы сравнения, полный ответ выявлен у 10.3% с сохранением устойчивого вирусологического ответа у 7.6%, а биохимического - у 20.5% больных.

Сравнивая схемы комбинированной терапии хронической HCV-инфекции, включение циклоферона является не только клинически, но и экономически целесообразным и обоснованным.

Таблица №16

Лекарственные средства	Цена 1 упаковки (сум)	Цена 1 таблетки или 1 инъекции (сум)	Стоимость курса лечения (3 Месяца)(сум)	Стоимость курса лечения (6 месяцев) (сум)	Стоимость курса лечения (12 месяцев) (сум)
Рибаверин (капс.200мг№60)	28 600	480	129 600	259 200	518 400
Ламивудин (табл. п/о 150мг №60)	32 500	550	148 000	296 000	592 000
Полиоксидоний (амп. №10)	104 600	20 900	784 500	1 569 000	3 138 000
Интерферон (амп.№10)	10 500	1 050	27 000	54 000	108 000
Альтевир (амп.3млн МЕ №10)	82 700	16 500	636 430	1 272 800	2 545 700
Мориамин(капс.№30)	43 500	1 450	261 000	522 000	1 044 000
Стронгер Нео Минофоген (табл.№30)	414 000	13 800	2 484 000	4 968 000	9 936 000
Циклоферон (амп. №5)	36 000	7 200	280 800	561 600	1 123 200
Реаферон (3 млн МЕ амп. №5)	165 000	33 000	1 287 000	2 574 000	5 148 000

№	Наименование ЛС	Лек. Форма	Цена средняя	Мирабд ский	М-улугбек	Алмазар	Хамза	Чиланзар	Шайхон-тохур	Юнусбад	Яккеларой	Сергили
1	Геттарив	Табл. №60	23 400	23 000	23 100	22 900	23 400	23 000	23 500	22 800	23 600	23 000
2	Зеффилкс	Табл. п/о 100мг	59 500	59 600	59 100	59 400	59 200	59 500	59 700	58 900	59 800	59 300
3	Ламивуддин	Табл. п/о 150мг,	28 300	28 400	28 200	28 700	28 600	28 400	28 100	28 000	28 200	28 400
4	Виролекс	Табл. 250 мг	38 200	38 100	38 500	38 300	38 000	38 200	38 600	38 300	38 900	38 100
5	Вируцид	Пор. 250 мг	15 400	15 600	15 200	15 500	15 100	15 300	15 800	15 000	15 700	15 200
6	Зоверакс	Табл. 250 мг Крем 5% 2г	13 800 48 000	13 900 48 200	13 500 47 900	13 700 48 000	13 100 48 400	13 400 48 700	13 900 47 800	13 000 47 600	14 000 48 400	13 600 48 200
		Мазь глазная 3% 4,5 г	3 800	4 000	3 800	3 600	3 200	3 900	4 000	3 500	4 500	3 600
7	Ацикловтад	Табл. 200 мг Табл. 400 мг	80 500 8 300	80 600 8 500	80 200 8 100	80 000 8 400	80 500 8 900	80 700 8 300	80 600 8 600	80 000 8 000	81 000 9 000	80 200 8 400
8	Ацирловин	Табл. 400 мг Крем 5% 5 г Табл. 200 мг	18 300 4 500 6 000	18 500 4 800 6 900	18 200 4 400 6 400	18 400 4 600 5 900	18 700 4 900 6 000	18 800 4 500 6 200	18 900 5 100 5 800	18 100 4 000 5 500	19 000 5 000 6 400	18 200 4 600 6 300
9	Кьюраракс	Крем 5 г	13 200	13 000	13 400	13 200	13 500	12 900	13 100	12 800	13 500	13 200
10	Герлевир	Крем 5% 5 г Мазь 2,5% 5 г Табл. 0,4 г	8 300 6 500 7 500	8 000 6 300 7 300	8 200 6 600 7 800	7 900 6 200 7 400	8 400 6 900 7 700	7 600 6 500 7 200	8 500 6 700 7 900	7 800 6 000 6 800	8 600 6 600 7 900	8 100 6 100 7 200
11	Улларил	Крем 5% 10 г Табл. 200 мг Табл. 400 мг	14 500 13 800 29 500	14 300 13 400 30 000	14 100 13 200 29 600	14 600 13 500 29 400	14 400 13 700 29 300	14 700 13 400 29 700	14 900 13 900 29 800	14 000 12 800 29 000	14 900 13 500 29 200	14 500 13 100 29 500
12	Эфавиренз	Табл. 800 мг	39 000	39 800	39 500	39 400	39 000	39 100	39 700	38 000	39 500	29 200
13	Невиратин	Табл. 600 мг Табл. 200 мг № 60	78 000 83 400	78 400 84 000	78 200 83 800	78 600 83 700	77 900 83 200	77 600 83 900	78 800 84 000	77 500 82 200	78 600 83 800	78 200 83 200
14	Ставудин	Кап. 30 мг	98 300	98 000	98 900	98 500	97 900	98 300	98 600	97 500	98 600	98 300
15	Абакавир	Р-р 20 мг/мл по 240 мл во фл. Табл. п/о 300 мг Табл. 400 мг	48 300 55 800 65 000	48 000 55 000 65 400	48 900 55 700 65 100	48 600 55 400 65 700	48 200 55 100 65 300	48 000 55 700 65 800	49 000 56 000 65 400	47 600 54 800 64 500	49 100 57 000 65 000	48 400 56 100 65 200
16	Дилонанн	Табл. п/о 250 мг	43 000	43 500	43 700	43 900	43 100	43 400	44 000	42 000	43 000	42 900
17	Нельфинавир	Кап. 100 мг	110 000	110 200	110 700	110 500	110 200	111 000	111 200	108 000	109 800	109 000
18	Ритонавир	Кап. 200 мг	85 000	85 900	85 400	85 700	85 100	84 900	86 000	83 000	85 000	84 000
19	Саквинавир	Табл. 200мг №120	154 600	154 200	154 600	154 900	154 400	154 900	155 000	153 000	155 100	154 000
20	Калетра	Кап. № 90	65 000	65 900	65 200	65 500	64 800	66 100	65 700	63 000	65 800	65 000
21	Лопимун	Амп.	18 000	18 400	18 000	17 700	18 500	18 100	18 900	17 000	19 000	18 300
22	Пегинтерферон –											

Характеристика пациентов в зависимости от опыта их лечения

Таблица № 15

	Пациенты, отвечающие на противовирусную терапию		Пациенты, не отвечающие на противовирусную терапию	
	N	%	N	%
Всего	7(13)	53,8	2(4)	50
Политы	6(13)	46,2	2(4)	50
Возраст до 40 лет	10(13)	76,9	1(4)	25
Возраст больше 40	3(13)	23,1	3(4)	75
Время болезни до 10	10(12)	83,3	2(4)	50
Время болезни больше 10 лет	2(12)	16,7	2(4)	50
Угнетение	3(13)	23,1	1(4)	25
Возраст 1й	4(11)	54,5*	3(3)	100*
Возраст 10-1й	5(11)	45,5*	0(3)	0*
	3(8)	37,5	2(3)	66,7

71

23	Рибавирин	Капс. 200 мг	28 600	28 200	28 300	28 000	28 900	29 000	29 200	28 600
24	Зидовудин	Р-р 50 мг по 100мл	4 800	4 500	4 300	5 000	4 200	4 500	5 000	4 100
25	Зидовудин	Табл. п/о 300 мг	15 800	16 000	15 800	15 500	15 900	16 100	16 300	15 200
26	Ретроаир	Капс. 10 мг	42 300	43 000	42 700	42 900	43 100	43 000	43 200	42 100
27	Пегасис	Флакон №1	900 000	900 200	900 500	900 100	901 000	900 900	901 500	900 100

Характеристика пациентов в зависимости от ответа на лечение

Таблица № 18

	Пациенты, отвечающие на противовирусную терапию		Пациенты, не отвечающие на противовирусную терапию	
	N	%	N	%
Мужчины	7(13)	53,8	2(4)	50
Женщины	6(13)	46,2	2(4)	50
Возраст до 40 лет	10(13)	76,9	1(4)	25
Возраст больше 40 лет	3(13)	23,1	3(4)	75
Стаж болезни до 10 лет	10(12)	83,3	2(4)	50
Стаж болезни больше 10 лет	2(12)	16,7	2(4)	50
Сопутствующая HBV	3(13)	23,1	1(4)	25
Генотип 1b	6(11)	54,5*	3(3)	100*
Генотип не-1b	5(11)	45,5*	0(3)	0*
ПГ	3(8)	37,5	2(3)	66,7

Выводы: Таким образом согласно результатом фармакоэкономических исследований, где были изучены схемы противовирусной терапии больных вирусным гепатитом, схема лечения Реаферон+Рибавирин+Циклоферон оказалось более эффективным и экономически выгодным по сравнению с другой схемы Реаферон+ Рибавирин+ Полиоксидоний. При замене в схеме лечения Рибаверина на Ламивудин был получен наилучший эффект но схема лечения оказалось более дорогостоящей. Мониторирование нежелательных реакций показало отсутствие серьезных осложнений которые могли бы послужить основанием для прекращения терапии. Проведение тройной комбинированной терапии у пациентов выявило положительные результаты в отношении биохимических показателей (АЛТ, АСТ).

развитию цирроза. Для лечения Всемирной Организацией здравоохранения рекомендован «стандарт» лечения, который включает препараты интерферонов и нуклеотидных аналогов, способных замедлить прогрессирование фиброза и снизить частоту формирования гепатоцеллюлярного рака.

Применение препаратов противовирусной терапии в комбинации Реаферон-рибавирин-циклоферон показало высокую клиническую эффективность, что привнесло снижение в 2-3 раза биохимических показателей и относительно меньшим эффектом побочных осложнений.

Применение указанного комбинированного метода лечения позволит существенно улучшить эффективность лечения и улучшить социально-экономические показатели и, тем самым, приводит к экономии затрат на амбулаторном этапе лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом вирусные гепатиты продолжают оставаться одной из важных проблем здравоохранения как в нашей республике, так и в большинстве стран мира. Число инфицированных вирусом гепатита В и С растет, большинство из них являются скрытыми носителями. Но не смотря на это в нашей стране предприняты действия по предупреждению распространенности данного заболевания, а именно вакцинация, которая проводится с 2001 года.

Естественное течение вирусного гепатита характеризуется формированием фиброза печени, прогрессирование которого приводит к развитию цирроза. Для лечения Всемирной Организацией здравоохранения рекомендован «золотой стандарт» лечения, который включает препараты интерферонового ряда и нуклеозидных аналогов, способных замедлить прогрессирование фиброза и снизить частоту формирования гепатоцеллюлярного рака.

Применение препаратов противовирусной терапии в комбинации Реаферон-рибавирин-циклоферон показало высокую клиническую эффективность, что проявилось снижением в 2-3 раза биохимических показателей и относительно меньшим эффектом побочных осложнений.

Применение указанного комбинированного метода лечения позволяет существенно улучшить эффективность лечения и улучшить социально-экономические показатели и, тем самым, приводит к экономии затрат на амбулаторном этапе лечения.

Б.Б., Хамидова О.М., Гафуров У.В. ва Исмаилов И.У.) Т.: Иқтисодийт,
2309. – 3 б. (электрон версия билан)

III. Осиновия литература.

6. Актуальные вопросы патологии печени. Под ред. академика Мансурова Х.Х. Душанба. С. 225.

7. Англича **Список использованной литературы.**

Книшова, Шатрова, 1993, 125 с.

I. Указы и приказы президента Республики Узбекистан, указы Кабинета Министров.

Клишова, Клишова, 1993, № 1, с. 14-18.

1. Мамлакатимизни модернизация қилиш ва янгилашни изчил давом эттириш – давр талаби. Президент Ислам Каримовнинг 2008 йилда мамлакатимизни ижтимоий-иқтисодий ривожлантириш яқунлари ва 2009 йилга мўлжалланган иқтисодий дастурнинг энг муҳим устувор йўналишларига бағишланган Вазирлар Маҳкамаси мажлисидаги маърузаси// Халқ сўзи 2009 йил 14 февраль.
2. Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси мажлисининг қарори. "2008 йилда Республикани ижтимоий-иқтисодий ривожлантириш яқунлари ва 2009 йилда иқтисодиётни барқарор ривожлантиришнинг энг муҳим устувор вазифалари тўғрисида", 2009 йил 13 февраль.

II. Кинги Президента Республики Узбекистан И. А. Каримова.

3. Ватанимизнинг босқичма-босқич ва барқарор ривожланишини таъминлаш – бизнинг олий мақсадимиздир. Президент Ислам Каримовнинг Ўзбекистон Республикаси Конституцияси қабул қилинганлигининг 16 йиллигига бағишланган тантанали маросимдаги маърузаси// Халқ сўзи, 2008 йил 16 декабрь.
4. Ўзбекистон иқтисодиётни модернизациялаш ҳамда ислохотларни чуқурлаштиришнинг янги ва юксак босқичи йўлида. (Бекмуродов А.Ш., Фафуров У.В.) Т.: Иқтисодиёт, 2008. – 126 б. (электрон версияси билан).
5. Ўзбекистон иқтисодиётни либераллаштириш ва модернизациялаш йўлида. Экспресс-проспект. (Бекмуродов А.Ш., Беркинов Б.Б., Усмонов Б.Б., Ҳамидов О.М., Фафуров У.В. ва Неъматов И.У.) Т.: Иқтисодиёт, 2009. – 5 б. (электрон версияси билан).

III. Основная литература.

6. Актуальные вопросы патологии печени. Под ред. академика Мансурова Х.Х. Душанбе. С. 225.

7. Антриуца К.А., Иязов С.О., Блохина Н.П. Вирусный гепатит Дельта – Кишинев, Штинца, 1993, 125 с.
8. Апросина З.Г. диффузные заболевания печени (современные тенденции). Клинико-фармакологическая терапия, 1996, № 1, с. 14-18.
9. Апросина З.Г., Серов В.В. хронические вирусные заболевания печени патогенез и морфогенез, клиническая характеристика. Тер. Арх., 1995. № 5, с. 77-88.
10. Арипходжаева Ф. А., Акалаева Р.Н. вирусные гепатиты В, С и дельта у больных, находившихся на программном гемодиализе. Ж. микробиол., эпидемиол., иммунол. 1997, № 3 с. 100.
11. Балаян М.С. малоизученные вирусные гепатиты человека. Тер. Арх. – 1995. ; 1, с. 8-10.
12. Балаян М.С., Михайлов М.И. энциклопедический словарь вирусных гепатитов. М. новая слобода, 1994.
13. Гавура В.В. вирусный гепатит В, С и СПИД. Клинико-фармакологическая терапия, 1993, № 6, с. 15-19.
14. Галкин В.А. Современные методы выявления некалькулезного холецистита. Тер. Архив № 1, 1992.
15. Зубик Т. М., Иванов К.С., Казанцев А.Н., Лесников А.Л. дифференциальная диагностика инфекционных болезней. Л. «Медицина», 1991, 332 с.
16. **IV. Дополнительная литература.**
16. Ивашкин В.Л. Терминология хр. гепатитов. Реальные достижения печеночного аллотрансплантата и узловых поражений печени. Русск. мед. журнал – 1995, № 6, с. 26-30.
17. Ивашкин В.Л., Калинин А.В., Ивлев А. С. Распространенность вирусных гепатитов среди доноров крови, больных и медицинского персонала. Росс. Журнал гастроэнтерологии, гепатологии 1993, т. III, № 2, С. 34-38.

- 18.Иноятова Ф.И хронические гепатиты у детей. Ташкент, 1997. изд. «Абу Али ибн Сино», с. 275.
- 19.Кетиладзе Е.С., Хлопова И.Н., Бугаева Н.П. клинические варианты острой дельта – инфекции. Клин. мед. 1998.
- 20.Логинов А.С., Царегородцева Т.М., Зорина М.М. и др. Хр. Вирусн. Гепатит. 1994, т. IV, № 2, с. 63-65.
- 21.Малиновская В.В., Неумоина М.В., Буданов С.В. Изменение интерферонового статуса у больных острым вирусным гепатитом В при внутримышечном и ректальном введении генно инженерного интерферона. Вопросы вирусологии. 1994, № 6, с. 269.
- 22.Международный симпозиум вирусного гепатита. Узбекистан – Ташкент, 28 апреля 1997, с. 67.
- 23.Михайлов М.И. Гепатит В – аспекты изучения. Вопросы вирусологии. 1990, № 4, с. 211.
- 24.Михайлов М.И., Семенко Т.А., Максимов В.А. урсодезокси холевая кислота (УДХК) в течении хронических гепатитов (моно- и комбинированная терапия к препаратом интерферона). Гепатология и гастроэнтерология, 1994, № 2, с. 10-26.
- 25.Мусабаев И. К., Мусабаев Э.И. дифференциальная диагностика, рациональное лечение и проф. гепатитов А, В, С, D, E. Издательство мед. Литературы. Ташкент, 1999.
- 26.Мусабаев И. К., Мусабаев Э.И. Гепатит С (этиология, эпидемиология, патогенез, клиника, дифференциальная диагностика инфекционных заболеваний. Изд. «Абу Али ибн Сино», Ташкент 2000, с. 145
- 27.Мусабаев И. К., Мусабаев Э.И. искусство, методы врачевания и дифференциальная диагностика инфекционных заболеваний. Изд. «Абу Али ибн Сино», - 1999, с. 320.
- 28.Мусабаев Э.И. вирусные гепатиты. Узбекистан. Международный симпозиум-Ташкент 28 апреля 1997, с. 62-64.

29. Ниязатов Б.И. Динамика развития гепатита в Узбекистане. Международный симпозиум «Вирусные гепатиты». Узбекистан. Ташкент 1997, с. 11-13.
30. 28 апреля 1997, С. 9.
31. Подымова С.А. Буеверов А.О. Современный взгляд на перспективы диагностики и лечения гепатита С. Клиническая фармакология и терапия, 1996, № 5.
32. Подымова С.Д. Болезнь печени, изд. 2-е. М. Медицина, 1993, с. 544.
33. Подымова С.Д. проблема хр. вирусных гепатитов (диагностика и лечение) русс. Мед. Журн. – 1996 т. 2, № 4, с. 8.
34. Рафальский В.В. Клиническое применение препаратов интерферона. Смоленск. Русич. – прин. 1997, с. 48.
35. Рахманова А.Г., Пригожина В.К., Неверов В.А. Вирусные гепатиты – СПб: ССЗ, 1995, С. 35.
36. Ризетто М. Гепатиты В и Д. Новые направления в гепатитологии. тезисы лекций Международного фальк. Симпозиума № 92. – С.Петербург, 1996, № 3, с. 11.
37. Серов В.В. Морфологические исследования в диагностике и лечении острых и хронических заболеваний печени.
38. Серов К. А., Постникова Т. И., Бродская И. К. Сочетанная вирусная (НСV-НВV) патология печени. Новые направления в патологии. Тезисы междунард. фальк. Симпозиума № 92 – С. Петербург. 1992, V 405 с.
39. Соринсон С. Н., Жданов Ю.Э., Корочкина О.В. и др. Сывороточные вирусные гепатиты В, С, Д у ВИЧ инфицированных. В кН. Гепатиты В, С, Д и G. проблема изучения, диагностики, лечения и профилактики. – М. 1997, т. 2, с. 204.
40. Соринсон С. Н., Селиванов Н.А., Корочкина И.В. и др. Гепатит с механизмом многолетней персистенции вируса и фазы течения инфекционного процесса. Клин. мед. 1997, № 10, с. 27-30.

41. Соринсон С. Н., Фомин Е.А. Контроль за содержанием вир. ДНК у больных острым гепатитом В в прогнозировании хронизации. Тер. Арх. 1993, № 11, с. 11-13.
42. Учайкин В.Ф., Нисевич Н.И., Чередниченко Т.Ф. Вирусные гепатиты у детей 5. М. 1994, с. 305.
43. Шарахова Е.Ф. Фармакоэкономические исследования затрат на лекарственную терапию // Тезисы докладов 6-го Российского национального конгресса «Человек и лекарство». – М., 1999. – С. 532.
44. Шейман И.М. Методы экономических оценок альтернативных вариантов оказания медицинской помощи. – М.: Экономика здравоохранения, 2000. – С. 505.
45. Омеляновский В.В., Белоусов Ю.Б., Попова Ю.Н. Что такое фармакоэкономика. Методы экономической оценки стоимости и затрат на лечение // Фармакоэкономика. – Москва, 1999. – № 1. – С. 80-85.
46. Рудакова А.В., Хвещук П.Ф. Формулярная система как метод оптимизации финансовых затрат на лекарственные средства. // Ремедиум. 2003г. № 3 стр.38-45, № 4, стр.45-51.
47. Рудакова А.В., Лобзин Ю.В. Анализ эффективности затрат при терапии хронического гепатита В // Проблемы стандартизации в здравоохранении. – Москва, 2000. – № 4. – С. 109.
48. Рудакова А.В., Хвещук П.Ф. Современная фармакотерапия: доказательства эффективности. – СПб.:ВМедА, 2002. –256 с.
49. Фаворов М.О., Яшина Т.Л., Гольдберг Е.З., Онищенко Г.Г. Гепатит В. Микробиол., эпидемиол., иммунолог. – 1996, № 4, с. 90-95.
50. Хазанов А.Н. Вирусный гепатит С и его место среди вирусных заболеваний печени – Росс. Ж. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии – 1996, т.6, с. 11-14.
- V. Научные публикации и материалы конференций.**
51. Шарапов М.Б. Острый вирусный гепатит В в гиперэндемическом регионе (уровень смертности, клинико-этиологическая статистика).

60. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии, 1995, т. V, № 3, Приложение №1, с. 258-259.
52. Шахгильдян И.В., Чанджамандик С., Фаворов М.О. Сравнительное изучение гепатита ни-А ни-В с фекально-оральным механизмом передачи возбудителя в СССР и Индии. *Вопр. Вирусол.*, 1990, т. 35, №5, с. 342-344.
53. Шляхтенко Л.И., Крыга Л.Н., Першин С.С. и др. Эпидемиология гепатита В в современный период. В кн.: гепатит В, С, Д, проблема изучения, диагностика, лечение и профилактика. М. 1995, С. 156.
54. Шувалова Е.П., Антонова Г.В. Биохимические аспекты патогенеза вирусных гепатитов. *Тер. Арх.* 1996, №2, с. 8-10.
55. Шумаков В.И., Онищенко К.А. Лечение печеночной недостаточности методами трансплантации и экстракорниального подключения печени и других тканей. Биологические и клинические аспекты. –м. 1994, с. 24.
- Яковенко Э.П., Григорьев П.Я., Агафонова Н.А. и др. лечение отечно-асцитического синдрома при циррозе С печени. *Росс. Журн. Гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии* – 1995, т.V, № 3, Приложение 1, с. 271.
56. Яковенко Э.П., Поляков А.Н. Лечение хр. вирусных гепатитов. *Практический врач* – 1997, № 10, с. 24.
57. Султанова Г. А. Сут беги хавфли ўсмаси касалигини даволашда ишлатиладиган дори воситаларининг фармакоиктисодий изланишлари. *Фарм. фан. ном. дис автореф.* Тошкент, 2011. – 22 б.
58. Суюнов Н.Д., Зайнутдинов Х. С. Клинико-фармакоэкономический анализ: основы и методы *Медицинский журнал Узбекистана* // – 2008 г. – № 4. – С. – 76 – 82.
59. Суюнов Н.Д., Зайнутдинов Х. С. Оценка экономической эффективности лекарственной терапии *Фармацевтический вестник Узбекистана* // – 2008 г. – № 3. – 9–13. – С

60. Суюнов Н.Д., Зайнутдинов Х. С. Совокупный анализ и затраты на медицинские услуги Фармацевтический журнал // – 2008 г. – № 3. – 13 – 17 – С.
61. Blum H.E. Variants of hepatitis B, C, and D viruses molecular biology and clinical significance. *Digestion*. 1995, V. 56, № 2. p. 85-95.
62. Brilliant S., Foli J., Gaianti S. et al. Persistent hepatitis C viraemia without disease *lancet*, 1993, 341, 464.
63. Davis G.L. Hepatitis C virus infection among health care – workers. - *JAMA*, 1996, V. 275, № 19, p. 1474-1476.
64. Department of Health Advisory. Group of Hepatitis. Protecting health care workers and patients from hepatitis B. Recommendations of the Advisory group on hepatitis. HMSO. London, 1995.
65. Gelber M.A. Chronic hepatitis C the beginning of the end of a time – honoured nomenclature. *Hepatology*, 1995, V.22, № 1, p. 118-121.
66. Haber M.M., West A.B., Haber A.D. et al. Relationship of aminotransferases to liver histological status in chronic hepatitis C. *Am. J. Gastroenterol.* 1995, 90, 1250.
67. Hosoda K., Omata M., Yukosuka O. et al. Non-A-non B chronic hepatitis is chronic hepatitis C, A sensitive assay for detection of hepatitis C virus RNA in the liver. *Hepatology*, 1992, 15, 777.
68. Kat W., Oosuyama, Sekiya H. et al. Genetic drift in hypervariable region of the genome in persistent hepatitis C virus infection. *J. Virol.* 1994, V. 68, p. 4776-4784.
69. Kato N., Oosuyamata V., Seiya H. et al. Genetic drift in hypervariable region of the genome in persistent hepatitis C virus infection. *J. Virol.* 1994, V. 68, p. 4776-4784.
70. Mondelli M.U. Is there a role for immune responses in the pathogenesis of hepatitis C – *J. Hepatol.*, 1996, V.25. № 2, p. 232-239.
71. Mondelli M.U. Is there a role for immune responses in the pathogenesis of hepatitis C – *J. Hepatol.*, 1996, V.25. № 2, p. 222-229.

72. Nishiquehis, Kuroki T., Vabusako T. et al. Detection of hepatitis C virus antibodies and hepatitis C virus RNA in patients with alcoholic liver disease. *Hepatology*, 1991, 14, 985.
73. Pasquinelli C., Shoenberger S.M., Chung S. et al. Hepatitis C virus from mothers to infants. *Engl. J. Med.* 1994, 330, 744.
74. Patel A., Sherlock S., Disheiko G. et al. Clinical course and histological correlations in post-transfusion hepatitis C, the Roual free hospital experience. *Eur. J. gastroenterology – Hepatol*, 1991, 3, 491.
75. Sherlok Sh. Antiviral therapy for chronic hepatitis C viral infection. *J. Hepatol*, 1995, № 23, supl. 2. p. 3-7.

VI. Сайты интернета.

76. <http://www.hepatitis-central.com/> Энциклопедия по гепатиту С
77. <http://www.hepatitisneighborhood.com/> - открытые форумы с практикующими врачами, англоязычный сайт, необходима регистрация.
78. <http://www.heart-intl.net> Этот вебсайт содержит ряд статей по различным аспектам инфекционных болезней, прежде всего по заболеваниям, передающимся с кровью - Гепатит С.
79. <http://nationalhepatitis-c.org/> National Hepatitis C Coalition online.
Национальная коалиция по гепатиту С – не коммерческая организация, обеспечивающая информацией и поддержкой больных гепатитом С.