



Therapia

საქართველო

ISSN 2346-8211

• ჟურნალი გამოდის 2015 წლიდან

• 4 ნომერი წელიწადში

N1 (18) 2020

● მიმოხილვა

მეტაბოლურად ჯანსაღი სიმსუქნე ბავშვობიდან ზრდასრულ ასაკამდე: აქვს თუ არა მნიშვნელობა მხოლოდ სხეულის მასის მდგომარეობას?

რენინ-ანგიოტენზინ-ალდოსტერონის სისტემის ბლოკადის ვარიანტები: ევროპის კარდიოლოგიის საზოგადოების ხელმძღვანელობის 2016 წლის შეხვედრება გულის უკმარისობის დიაგნოსტიკისა და მკურნალობის შესახებ

მელდრონიუმის როლი და ადგილი კარდიოლოგიურ პრაქტიკაში

● ბიორეგულაციური თერაპია

ბიორეგულაციური მიდგომა ტკივილის მკურნალობისას

● მტკიცებითი მედიცინა

ორსულობისას ბიოქიმიური მარკერების მქონე ინტრაჰეპატური ქოლესტაზის კავშირი არასასურველ პერინატალურ გამოსავალთან: პაციენტთა მონაცემების ჯამური და ინდივიდუალური მეტა-ანალიზის შედეგები

● პროტოკოლები და გაიდლაინები

დოკუმენტი ექსპერტთა კონსენსუსის შესახებ “ბრილიანტის” მიდგომა სტენოკარდიის პერსონალიზირებული მკურნალობის შესახებ

● რთული შემთხვევა

მეიერ-როკიტანსკი-კუსტერ-ჰაუზერის სინდრომის იშვიათი ფორმა: შემთხვევის შესახებ მოხსენება და ლიტერატურის მიმოხილვა

● კლინიკური შემთხვევა

ნასენიენ ნურკამი-თუთიბი, არნე საიმონი, პიტერ ფრაისი, სორენ ლ. ბეკერი, პეტრა ეკერი, მაიკლ ზემლინი, საშა მეიერი

● ლექცია

სხეულის აღნაგობისა და ენერჯის ხარჯვის ცვლილებები, წონაში კლების დროს: კვლევა

● რთული შემთხვევა: ვიზუალიზაცია

მაგნიტურ-რეზონანსული ტომოგრაფიის როლი, დიაბეტური ტერფის სინდრომის ადრეული გართულებების დიაგნოსტიკაში

ტრაუმელი® s



ჩვენება:

სხვადასხვა ლოკალიზაციის ანთებითი პროცესების კომპლექსური მკურნალობა:

- სასუნთქი სისტემის ანთებით მიმდინარე დაავადებები
- ლორწოხარის, სინუსიტი
- საჭმლის მომნელებელი სისტემის დარღვევები
- ნეფროლოგიური პათოლოგიები



ტრაუმელი® s

- კომპლექსური შემადგენლობა და მოქმედება;
- მოქმედების მექანიზმი, რომელიც ანთების საინფლამატორ არასტეროიდებისგან განსხვავდება;
- არ იწვევს იმ გვერდით ეფექტებს, რომლებიც ანთების საინფლამატორ არასტეროიდებისთვისაა დამახასიათებელი;
- ამბანოზისა და უსაფრთხოების კარგი პროფილი;
- გამოიყენება ახალშობილთა ასაკიდან;
- ხანგრძლივი მიღება არ იწვევს შეჩვევას და მოხსნის სინდრომს;
- შესაძლებელია სხვა პრეპარატებთან ერთად გამოყენება.

გამოყენებისას გაეცანით ინსტრუქციას, გვერდით მოცემუბნის შესახებ დეტალური ინფორმაციისთვის მიმართეთ ექიმს.
დამატებითი ინფორმაციისთვის მიმართეთ კომპანია Heel-ს.



- მიმოხილვა**
- 3 მეტაბოლურად ჯანსაღი სიმსუქნე ბავშვობიდან ზრდასრულ ასაკამდე: აქვს თუ არა მნიშვნელობა მხოლოდ სხეულის მასის მდგომარეობას?
ს. ბლუჰერი, პ. შვარცი,
S. Blüher, P. Schwarz
- ბიორეგულაციური მედიცინა**
- 12 ბიორეგულაციური მიდგომა ტკივილის მკურნალობისას
ბ. შამუგია, ა. ვორონკო, მ. ტიმოშკოვი
B. Shamugiiia, A. Voronko, M. Timoshkov
- მიმოხილვა**
- 17 რენინ-ანგიოტენზინ-ალდოსტერონის სისტემის ბლოკადის ვარიანტები: ევროპის კადრიოლოგიის საზოგადოების ხელმძღვანელობის 2016 წლის შეხვედრება გულის უკმარისობის დიაგნოსტიკისა და მკურნალობის შესახებ
ლ. სიდოროვა
L. Sydorova
- 22 მეღებრთვით რთული და ადგილი კარდიოლოგიურ პრაქტიკაში
ო. ფიოდოროვა
O. Fiodorova
- მტკიცებითი მედიცინა**
- 28 ორსულობისას ბიოქიმიური მარკერების მქონე ინტრაპეპატური ქოლესტამის კავშირი არასასურველ პერინატალურ გამოსავალთან: პაციენტთა მონაცემების ჯამური და ინდივიდუალური მეტა-ანალიზის შედეგები
კაროლინა ივადია, პოლ ტ. სიდი, ალექსანდროს სკლავუნოსი, ვიქტორია ჯინი, ჩიარა დი ილიო, ჯენი ჩამბერსი, ქეთრინ კოპარი, იანიკ ბასკი, ნურეი ბოზკურტი, რომანა ბრუნ-ფიურერი, ლაურა ბული, მარია ს. ესტიუ, მონიკა გრიმოვიჩი, ბერინ გუნაიდინი, ვილიან მ. პაგი, კრისტიან პასლინგერი, იაი პუ, ტეტუსია კავაკიტა, აიშე გ. კებარცილარი, ლევენტ კებარცილარი, იურატე კონდრაცკიენე, მარია პ. პ. კოსტერი, ანეტა კოვალსკა-კანკა, ლიმას კუპჩინკასი, რიჩარდ პ. ლი, ანნა ლოცატელი, როციო ი. რ. მაციასი, ჰანს-ულრიხ მარშალი, მარტიჯან ა. უდიჯკი, იელ რაბი, ელი რიმონი, დენ შანი, იონგ შაო, რეინელ ტრიბე, ვალერია ტრიპოდი, ციგდემ იაილა აბიდე, ილტერ იენიდედე, ჯიმ ჯ. თორტონი, ლუსი ს. ჩაპელი, ქეთრინ უილიამსონი
Caroline Ovardia, Paul T Seed, Alexandros Sklavounos, Victoria Geenes, Chiara Di Illio, Jenny Chambers, Katherine Kohari, Yannick Bacq, Nuray Bozkurt, Romana Brun-Furrer, Laura Bull, Maria C Estiú, Monika Grymowicz, Berrin Gunaydin, William M Hague, Christian Haslinger, Yayi Hu, Tetsuya Kawakita, Ayse G Kebapcilar, Levent Kebapcilar, Jüratë Kondrackienë, Maria P H Koster, Aneta Kowalska-Kańka, Limas Kupcinkas, Richard H Lee, Anna Locatelli, Rocío I R Macias, Hanns-Ulrich Marschall, Martijn A Oudijk, Yael Raz, Eli Rimon, Dan Shan, Yong Shao, Rachel Tribe, Valeria Tripodi, Cigdem Yayla Abide, Ilte r Yenidede, Jim G Thornton, Lucy C Chappell, Catherine Williamson
- კრედიტორები და გაიდლაინები**
- 41 დოკუმენტი ექსპერტთა კონსენსუსის შესახებ “ბრილიანტის” მიდგომა სტენოკარდიის პერსონალიზირებული მკურნალობის შესახებ
რობერტო ფერარი, პაოლო გ. კამიჩი, ფილიპო კრეა, ნიკოლას დანჩინი, კიმ ფოქსი, ალდო პ. მაჯიონი, ათანასიოს ჯ. მანოლისი, მარიო მარჯილი, ჯიუზეპე მ. ც. როსანო და ჯოსე ლ. ლოპეს-სენდონი
Roberto Ferrari, Paolo G. Camici, Filippo Crea, Nicolas Danchin, Kim Fox, Aldo P. Maggioni, Athanasios J. Manolis, Mario Marzilli, Giuseppe M. C. Rosano and José L. Lopez-Sendon
- რთული შემთხვევა**
- 55 შეიერ-როკიტანსკი-კუსტერ-ჰაუზერის სინდრომის იშვიათი ფორმა: შემთხვევის შესახებ მოხსენება და ლიტერატურის მიმოხილვა
ომრან ალ დანდან, ალი ჰისან, ამნა ალსაიჰათი, ლუიან ალიავად, ფათიია ალმეიჰიმ
Omran Al Dandan, Ali Hassan, Amna Alsayhati, Lujain Aljawad, Fathiya Almejhim
- კლინიკური შემთხვევა**
- 58 5 წლის ბიჭი, ქრონიკული ხველით, რომელიც გამონეკულია Echinococcus granulosus-ით
ნასენიენ ნურკამი-ტუტდები, არნე სიმონი, პიტერ ფრაისი, სორენ ლ. ბეკერი, პეტრა ეკერი, მაიკლ ზემლინი, საშა მეიერი
Nasenien Nourkami-Tutdibi, Arne Simon, Peter Fries, Sören L Becker, Petra Ecker, Michael Zemlin, Sascha Meyer
- ლექცია**
- 59 სხეულის აღნაგობისა და ენერჯის ხარჯვის ცვლილებები, წონაში კლების დროს: კვლევა ადრიენ ს. ტომას, ჯოკელინ ე. ჰოლდენი, ჯო კაროლ ჩეზემი
Adrienne S. Thomas, Jocelyn E. Holden, Jo Carol Chezem
- რთული შემთხვევა: ვიზუალიზაცია**
- 62 მაგნიტურ-რეზონანსული ტომოგრაფიის როლი, დიაგნოტიკური ტერფის სინდრომის ადრეული გართულებების დიაგნოსტიკაში
გ. ცვიგუნი, ლ. ციბენკო, ნ. ხედა, ს. საპა
G. Tsvigun, L. Tsiben, N. Kheda, S. Sapa

სარედაქციო კოლეგია

დამფუძნებელი
ბესიკ შამუგია

საპატიო რედაქტორი
დიმიტრი ხუნდაძე

პასუხისმგებელი
რედაქტორი
ემილ ავდალიანი

დიზაინერი
გიორგი ინაშვილი

მთარგმნელი
ანა ჟულიანა

სტამბა
„რეზონი“

გამოცემა განკუთვნილია სამედიცინო დანებსეულებებისა და სამედიცინო სფეროს მუშაკებისათვის. ვრცელდება უფასოდ, სამედიცინო ღონისძიებებზე (სემინარი, სიმპოზიუმი და ა.შ). რედაქცია ყოველთვის არ ეთანხმება პუბლიკაციის ავტორის აზრს და უფლებას ითვებს, დაარედაქტიროს წარმოდგენილი მასალა. პუბლიკაციების გამოყენება, ნაწილობრივ ან მთლიანად, შესაძლებელია მხოლოდ ჟურნალის რედაქციის თანხმობით. სარეკლამო პუბლიკაციებზე პასუხისმგებლობას იღებს რეკლამის მომწოდებელი.

ალადაშვილი ალექსანდრე
(თბილისი, საქართველო)

ბეზარაშვილი ბაია
(თბილისი, საქართველო)

განკოვა-დუგანი ირინა
(მინსკი, ბელორუსია)

გორგილაძე ლევან
(ბათუმი, საქართველო)

გუბსკა ვლენა
(კიევი, უკრაინა)

დაზახველიძე მარინა
(თბილისი, საქართველო)

დოლჟენკო მარინა
(კიევი, უკრაინა)

ვაშაკიძე ვლზა
(თბილისი, საქართველო)

ვაჭარაძე კახა
(თბილისი, საქართველო)

ზუპანცი იგორი
(ხარკოვი, უკრაინა)

თავართქილაძე ალექსანდრე
(თბილისი, საქართველო)

იანუშვილი ანდრეი
(ვარშავა, პოლონეთი)

იარემენკო ოლეგი
(კიევი, უკრაინა)

ივერიელი მანანა
(თბილისი, საქართველო)

იმედაძე ავთანდილ
(თბილისი, საქართველო)

კარანაძე ნინო
(თბილისი, საქართველო)

კასრაძე დინარა
(თბილისი, საქართველო)

კასრაძე სოფიო
(თბილისი, საქართველო)

კაციტაძე ალექსანდრე
(თბილისი, საქართველო)

კვარაცხელია ვალერი
(თბილისი, საქართველო)

კვიციანი მარინა
(თბილისი, საქართველო)

კუშნეროვი ალექსანდრე
(მინსკი, ბელორუსია)

ლობჯანიძე გიო
(თბილისი, საქართველო)

ლომინაძე ზაზა
(ქუთაისი, საქართველო)

ლომიძე ლიკა
(თბილისი, საქართველო)

მაისაია კონსტანტინე
(თბილისი, საქართველო)

მალდერი კრისტიან
(ამსტერდამი, ნიდერლანდები)

მანაგაძე ლაური
(თბილისი, საქართველო)

მარდალაშვილი კონსტანტინე
(თბილისი, საქართველო)

მელია ანზორ
(თბილისი, საქართველო)

მეტრეველი დავით
(თბილისი, საქართველო)

მიქელაძე თემურ
(თბილისი, საქართველო)

მოროზი გალინა
(კიევი, უკრაინა)

ნარსია ნუგზარ
(თბილისი, საქართველო)

ნემსაძე ქეთევან
(თბილისი, საქართველო)

ოკუჯავა ნათელა
(თბილისი, საქართველო)

ჟორჟოლიანი ლია
(თბილისი, საქართველო)

რიკოვი სერგეი
(კიევი, უკრაინა)

რუმიანცევა გალინა
(მოსკოვი, რუსეთი)

სიდოროვა ლუდმილა
(კიევი, უკრაინა)

სიდოროვა ნატალია
(კიევი, უკრაინა)

სიმონია გაიანე
(თბილისი, საქართველო)

სმიტი ალტა
(ბადენ-ბადენი, გერმანია)

სოფროშაძე ზაზა
(თბილისი, საქართველო)

ტვილდიანი ლევან
(თბილისი, საქართველო)

ქიტუაშვილი თინა
(თბილისი, საქართველო)

ყიფიანი კონსტანტინე
(თბილისი, საქართველო)

შალამბერიძე ლევან
(თბილისი, საქართველო)

შამუგია ბესიკ
(კიევი, უკრაინა)

შაქარიშვილი რომან
(თბილისი, საქართველო)

შენგელია რამაზ
(თბილისი, საქართველო)

ცინცაძე ნერვიან
(ბათუმი, საქართველო)

ძიძიგური ნანა
(ქუთაისი, საქართველო)

ჭელიძე კახაბერ
(თბილისი, საქართველო)

ხერხეულიძე მაია
(თბილისი, საქართველო)

ხოჭავა მანანა
(თბილისი, საქართველო)

ჯავახიძე მალვინა
(თბილისი, საქართველო)

ჯანაშია ჯონი
(თბილისი, საქართველო)

ჯაფარიძე შოთა
(თბილისი, საქართველო)

ჯაში რუსუდან
(ბათუმი, საქართველო)

მეტაბოლურად ჯანსაღი სიმსუქნე ბავშვობიდან ზრდასრულ ასაკამდე: აქვს თუ არა მნიშვნელობა მხოლოდ სხეულის მასის მდგომარეობას?¹

ს. ბლუჰერი

ლეიპციგის საუნივერსიტეტო სამედიცინო ცენტრი, IFB ადიპოზური დაავადებები, ლეიპციგის უნივერსიტეტი, გერმანია.

დრემდენის ტექნიკური უნივერსიტეტი, დიაბეტის პრევენციისა და მოვლის დეპარტამენტი, გერმანია.

პ. შვარცი

დრემდენის ტექნიკური უნივერსიტეტი, დიაბეტის პრევენციისა და მოვლის დეპარტამენტი, გერმანია.

დრემდენის პოლ ლანგერჰანსის ინსტიტუტი, დიაბეტის კვლევის გერმანული ცენტრი (DZD), გერმანია.

S. Blüher, P. Schwarz

აბსტრაქტი

სიმსუქნის მქონე ადამიანების 30%-მდე არ აქვთ რაიმე „ტიპური“, მეტაბოლურ სიმსუქნესთან დაკავშირებული გართულება. ბოლო წლებში, ამ ჯგუფის პაციენტებისთვის გამოიყენება ტერმინი „მეტაბოლურად ჯანსაღი სიმსუქნე“ (მჯს), და ამ პრობლემაზე მოხდა კვლევითი აქტივობის ფოკუსირება. ინსულინრეზისტენტობის (ირ) სიმძიმის არსებობასა და მის დონეს, ისევე, როგორც (სუბკლინიკურ) ანთეზას, საკვანძო როლი აქვთ, მეტაბოლურად ჯანმრთელი და არაჯანმრთელი პირების განსაზღვრაში. თუმცა, ჯერ არ არსებობს საერთაშორისო შეთანხმება და საყოველთაოდ აღიარებული კლასიფიკაცია, რომელშიც შევიდოდა ანთეზის მარკერები და ღვიძლის არაალკოჰოლური ცხიმოვანი დაზიანების თავისებურებები, ხოლო ხელმისაწვდომი მონაცემები გავრცელებასთან, განსაზღვრასთან და სიმძიმესთან დაკავშირებით, ჰეტეროგენულია, როგორც ბავშვების/მოზარდების, ისე ზრდასრულებისთვის. გარდა ამისა, მჯს-ის გავლენა სამომავლოდ ავადობასა და სიკვდილიანობაზე, მეტაბოლურად არაჯანსაღი პაციენტების სიმსუქნესა და სხეულის ნორმალური მასის მქონე პაციენტებთან შედარებით, ამ დრომდე, სრულად არ იყო განსაზღვრული და ურთიერთსაინააღმდეგოც კი იყო, მოცემულ მიმოხილვაში გაერთიანებულია ცნობები ამ თემაზე, ავტორიტეტული ლიტერატურული წყაროებიდან, რომლებიც ასახავენ თანამედროვე შეხედულებებს და წარმოდგენებს მჯს-ზე, ყველა ასაკობრივი კატეგორიისთვის - ბავშვობიდან დაწყებული, ზრდასრულ ასაკამდე.

შესავალი

1980-დან 2008 წლამდე პერიოდში, სიმსუქნის გავრცელება თითქმის ორჯერ გაიზარდა და ეს მაჩვენებელი კვლავ იზრდება. სიმსუქნის გავრცელების უდიდესი ზრდა, განსაკუთრებით ბავშვებსა და მოზარდებში, ბოლო ხანებში ნანახია აფრიკის რეგიონში, ასევე, ევროპაში [1].

მსოფლიოში, ზრდასრული მოსახლეობის დაახლოებით 10%-ში დიაგნოსტირებულია შაქრიანი დიაბეტი (მდ), რომლის უდიდესი გავრცელებაც ნანახია ხმელთაშუაზღვის აღმოსავლეთ რეგიონში, ასევე, ამერიკაში [1].

როგორც წესი, სიმსუქნე დაკავშირებულია ზრდასრულ ასაკში ყველა მიზეზით სიკვდილიანობის მნიშვნელოვან მაჩვენებელთან [2]; ასევე, მოხდა იმის დემონსტრირება, რომ ბავშვთა და მოზარდთა ასაკში სიმსუქნე, სიცოცხლის მანძილზე, სარწმუნოდ ზრდის ავადობისა და სიკვდილიანობის რისკს [3]. ეს განსა-

კუთრებით ეხება ვისცერალურ სიმსუქნეს, რომელიც განისაზღვრება წელის გარშემოწერილობის ზრდითა და ცხიმოვანი ქსოვილის აბდომინალურ ნაწილში აკუმულირება. ცნობილია, რომ სიმსუქნის ამგვარი ფორმა სარწმუნოდ ზრდის გულ-სისხლძარღვთა ან მეტაბოლური დაავადებების რისკს, პუბერტული ასაკიდან დაწყებული [4]. თუმცა, აღინიშნა მტკიცებულებათა რაოდენობის ზრდა, რომ სიმსუქნის მქონე ზოგიერთ პაციენტს არ აქვთ ტიპური, სიმსუქნესთან დაკავშირებული მეტაბოლური დარღვევები, როგორებიცაა ირ და გლუკოზის მიმართ ტოლერანტობის დარღვევა, არტერიული ჰიპერტენზია (აჰ) ან დისლიპიდემია. მეტაბოლურად ჯანმრთელი მსუქანი ადამიანების ფენომენი აღწერილ იქნა დაახლოებით 15 წლის წინ [5]. მოხსენდა, რომ მჯს-ფენოტიპის გავრცელება ვარირებს 10–34%-ის ფარგლებში [5–9]. იქმნება შთაბეჭდილება, რომ მჯს დიდწილად გავრცელებულია ქალებში, მამაკაცებთან შედარებით, ხოლო ასაკთან ერთად,

1 გადაბეჭდილია ჟურნალის Metabolism Clinical and Experimental ნებართვით, 2014, v. 63, p. 1084–1092. S. Blüher, P. Schwarz. Metabolically healthy obesity from childhood to adulthood — Does weight status alone matter? (რედ. შენიშვნა).

ცხრილი 2. მულტივარიანტული ლოგარითმული რეგრესია, რომელიც პროგნოზირებს, რომ პაციენტები მიიღებენ ანტიჰიპერტენზიულ მედიკამენტებს 20 წლის შემდეგ (N=1,290)					
კვლევა	პაციენტების რაოდენობა	საშუალო ასაკი [რანგი]	მკს-ის განსაზღვრის კრიტერიუმები	არაჯანსაღი სიმსუქნის განსაზღვრის კრიტერიუმები	მკს-ის გავრცელება, %
ბავშვთა პოპულაცია					
R.L. Prince et al. (2014) [51]	181 ახალგაზრდა, სხეულის მასის სიჭარბით (სმი >85-ე პერცენტილი)	[8–17]	ფუფუნება: ა) ირ-ს; ბ) კმრ-ს (ან-ის, სისხლის შრატში ლიპიდების და სისხლში გლუკოზის დონე)	ფუფუნება: ა) ირ-ს; ბ) კმრ (ან-ის, სისხლის შრატში ლიპიდების და სისხლში გლუკოზის დონე)	ირ: 31,5 კმრ: 21,5
S.M. Camhi et al. (2013) [48]	335 ახალგაზრდა სიმსუქნით (სმი >95-ე პერცენტილი)	14,8±0,3 [8–18]	<2 პათოლოგიური კმრ*	≥2 პათოლოგიური კმრ	68
H. Mangge et al. (2013) [50]	299 ახალგაზრდა, სხეულის მომატებული მასით (>85-ე პერცენტილი)/ სიმსუქნით (>95-ე პერცენტილი)	11,7±3,3 [8–18]	ლაბორატორიული კრიტერიუმების არარსებობა მს-ის განსაზღვრისთვის, რომლებიც შეესაბამება ს IDF-ის** მიერ მიღებულ კრიტერიუმებს	IDF-ის მიხედვით, მს-ს ≥3 კრიტერიუმი	36
D.Weghuber et al. (2013) [52]	299 ახალგაზრდა სხეულის ჭარბი მასით (>85-ე პერცენტილი)/ სიმსუქნით (>95-ე პერცენტილი)	12,6±3,0 [4–18]	ლაბორატორიული კრიტერიუმების არარსებობა მს-ის განსაზღვრისთვის, რომლებიც შეესაბამება ს IDF-ის** მიერ მიღებულ კრიტერიუმებს	IDF-ის მიხედვით, მს-ს ≥3 კრიტერიუმი	36
.M. Senecha et al. (2013) [47]	108 ახალგაზრდა, სხეულის ჭარბი მასით (>85-ე პერცენტილი)/ სიმსუქნით (>95-ე პერცენტილი)	15,2±1,5 [13–18]	ტრიგლიცერიდების, სან/დან-ის დონის მატების, ჰე-პატოციტებში ტრიგლიცერიდების შემცველობის და ქს მსლპ-ის პათოლოგიურად მცირე დონის არარსებობა	შემდეგიდან ≥1: ტრიგლიცერიდების, სან/დან-ის დონის მატების, ჰეპატოციტებში ტრიგლიცერიდების შემცველობა, ქს მსლპ-ის მცირე დონე	25
R.Vukovic et al. (2013) [46]	248 милодих людеи სიმსუქნით (სმი >95-ე პერცენტილი)	[5,9–18,9]	ინსულინის მიმართ მგრძობიანობა: HOMA-ირ-ის ქვედა კვარტილი (≤2,75)	ირ: HOMA-ირ-ის მედა კვარტილი (≥6,16)	25, დიზაინის თანახმად
ზრდასრულები					
S.M. Camhi, P.T. Katzmarzyk (2013) [48]	395 ზრდასრული სიმსუქნით	[18–68]	<2 მს-ის რფ***	≥2 მს-ის რფ	არაა მონაცემები
F.B. Ortega et al. (2013) [33]	43 265 ზრდასრული (სხეულის მასის ყველა კატეგორია)	44,2±9,9	სმი ≥30 კგ/მ2; ≤2 მს-ის კრიტერიუმი	სმი ≥30 კგ/მ2; >2 მს-ის კრიტერიუმი	46
C.M. Phillips, I.J. Perry (2013) [33]	2047 ზრდასრული სხეულის ნორმალური მასით/სიმსუქნით	[45–74]	სმი ≥30 კგ/მ2; მეტაბოლური ჯანმრთელობის 5 არსებული განსაზღვრების გამოყენება, რომლებიც ეფუძნება რიგ კარდიომეტაბოლურ პათოლოგიას	სმი ≥30 კგ/მ2; მეტაბოლური ჯანმრთელობის 5 არსებული განსაზღვრების გამოყენება, რომლებიც ეფუძნება რიგ კარდიომეტაბოლურ პათოლოგიას	9,7–36,4
E. Bobbioni-Harsch et al. (2012) [19]	152 ზრდასრული, სხეულის ჭარბი წონით/სიმსუქნით	45,0±9,0 [30–60]	კმრ-ის სამწლიანი სიბშირე: უმომზე გლუკოზის დონის მომატების ნიშნების არარსებობა, ქს მსლპ-ის შემცველობის დაქვეითება, ტრიგლიცერიდების დონის მატება სისხლის პლაზმაში ან აპ, ასევე, გლუკოზის მიმართ ტოლერანტობის დაქვეითება და კომპლექს intima-media-ს ნორმალური სისქე	≥3 კმრ-ის სამწლიანი სიბშირე: უმომზე გლუკოზის დონის მომატების ნიშნები, ქს მსლპ-ის შემცველობის დაქვეითება, ტრიგლიცერიდების დონის მატება სისხლის პლაზმაში ან აპ, ასევე, გლუკოზის მიმართ ტოლერანტობის დაქვეითება და კომპლექს intima-media-ს ნორმალური სისქე	17,7

M. Hamer et al. (2012) [21]	22 203 ზრდასრული სხეულის ჭარბი წონით/სიმსუქნით	54,1±12,7 [30-60]	სმი ≥30 კგ/მ ² ; <2 მს-ის კრიტერიუმი, ანტიჰიპერტენზიული პრეპარატების მიღების, დიაგნოსტირებული შდ-ის ან C-რც-ის დონის ≥3 მგ/ლ ჩათვლით	სმი ≥30 კგ/მ ² ; ≥2 მს-ის კრიტერიუმი, ანტიჰიპერტენზიული პრეპარატების მიღების, დიაგნოსტირებული შდ-ის ან C-რც-ის დონის ≥3 მგ/ლ ჩათვლით	5,2
K. Kantarzi et al. (2011) [15]	262 ზრდასრული შდ-ის გარეშე	46,8±2,2	სმი ≥30 კგ/მ ² ; ინსულინის მიმართ მგრძობელობა, რომელიც ეფუძნება გმტპტ-ს (იმი ზედა კვარტილში)	სმი ≥30 კგ/მ ² ; ირ, რომელიც ეფუძნება გმტპტ-ს (იმი ქვედა სამ კვარტილში)	22,4
C.A. Aguilar-Salinas et al. (2008) [20]	470 ზრდასრული პაციენტი სიმსუქნით	[18-70]	სმი ≥30 კგ/მ ² ; ქს მსლპ-ის დონე, მინიმუმ, 40 მგ/დლ, შდ ტიპი 2-ის და აპ-ის არარსებობისას	სმი ≥30 კგ/მ ² ; ქს მსლპ-ის დონის დაქვეითება და/ან შდ ტიპი 2-ის და/ან აპ-ის ქონა	36,4
N. Stefan et al. (2008) [16]	314 ზრდასრული (სხეულის მასის ყველა კატეგორია)	45 [18-69]	სმი ≥30 კგ/მ ² ; ინსულინის მიმართ მგრძობელობა: იმი-ს განთავსება ზედა კვარტილში, რომელიც განისაზღვრება გმტპტ-ის მეშვეობით	სმი ≥30 კგ/მ ² ; ირ: იმი-ს განთავსება ქვედა სამ კვარტილში, რომელიც განისაზღვრება გმტპტ-ის მეშვეობით	25, დიზაინის თანახმად
R.P. Wildman et al. (2008) [16]	5 440 ზრდასრული (სხეულის მასის ყველა კატეგორიით)	45,0±0,4 [18-69]	სხეულის ჭარბი მასა (სმი ≥25 კგ/მ ²) ან სიმსუქნე (სმი ≥30 კგ/მ ²); <2 მს-ის კრიტერიუმი, >5 HOMA-ის ჩათვლით, C-რცმჟ-ის დონე >0,1 მგ/ლ, ქს მსლპ <1,3 მმოლი/ლ	სხეულის ჭარბი მასა (სმი ≥25 კგ/მ ²) ან სიმსუქნე (სმი ≥30 კგ/მ ²); ≥2 მს-ის კრიტერიუმი, >5 HOMA-ის ჩათვლით, C-რცმჟ-ის დონე >0,1 მგ/ლ, ქს მსლპ <1,3 მმოლი/ლ	სხეულის ჭარბი მასისას: 17,9; სიმსუქნისას: 9,7
A.D. Karelis et al. (2005) [14]	88 პოსტმენოპაუზური ქალი, სიმსუქნით	57,9±5,9 [44-73]	ინსულინის მიმართ მგრძობელობა: გლუკოზის უტილიზაციის ინტენსივობის ზედა კვარტილი, ჰიპერინსულინემიური-ეუგლიკემიური კლემპტესტის მონაცემების თანახმად	ირ: გლუკოზის უტილიზაციის ინტენსივობის ქვედა კვარტილი, ჰიპერინსულინემიური-ეუგლიკემიური კლემპტესტის მონაცემების თანახმად	25, დიზაინის თანახმად
M. Brochu et al. (2001) [13]	43 პოსტმენოპაუზური ქალი, სიმსუქნით	58,0±6,0 [50-71]	ორგანიზმში ცხიმის წილი ≥35%; ინსულინის მიმართ მაღალი მგრძობელობა, ჰიპერინსულინემიური-ეუგლიკემიური კლემპტესტის მონაცემებით (გლუკოზის უტილიზაციის ინტენსივობა >8 მგ/წთ:კგ, სხეულის მშრალ მასაზე)	ორგანიზმში ცხიმის წილი ≥35%; ინსულინის მიმართ დაბალი მგრძობელობა, ჰიპერინსულინემიური-ეუგლიკემიური კლემპტესტის მონაცემებით (გლუკოზის უტილიზაციის ინტენსივობა <8 მგ/წთ:კგ, სხეულის მშრალ მასაზე)	39,5

კმრ — კარდიომეტაბოლური რისკი; რფ — რისკის ფაქტორები; გმტპტ — გლუკოზის მიმართ ტოლერანტობის ტესტი; იმი — ინსულინის მიმართ მგრძობელობის ინდექსი; IDF — International Diabetes Federation (დიაბეტის საერთაშორისო ასოციაცია).
 მქს-ის ან მეტაბოლურად არაჯანსაღი სიმსუქნის განსაზღვრის კრიტერიუმები ეფუძნება შემდეგ მდგომარეობებს:
 * ტრიგლიცერიდების დონე ≥110 მგ/დლ ან ლიპიდების დამწვევი პრეპარატების მიღება, ქს მსლპ-ის დონე <40 მგ/დლ ან ლიპიდების დამწვევი პრეპარატების მიღება, ან-ის დონე ≥90-ე პერცენტილი, ასაკისთვის, სქესის და სიმალისთვის ან ანტიჰიპერტენზიული პრეპარატების მიღება, გლუკოზის დონე უზმოზე ≥100 მგ/დლ ან შაქრის დამწვევი პრეპარატების მიღება.
 **IDF-ის კრიტერიუმები: წელის გარშემოწერილობა ≥90-ე პერცენტლის, სისხლში შაქრის დონე უზმოზე ≥5,6 მმოლი/ლ, ტრიგლიცერიდები ≥1,7 მმოლი/ლ, ქს მსლპ <1,03 მმოლი/ლ მამაკაცებში ან <1,29 მმოლი/ლ ქალებში.
 ***მს-ის კრიტერიუმები: ან >130/85 მმ.ვრცხ.სვ; ტრიგლიცერიდების დონე >150 მგ/დლ, ქს მსლპ: ((მამაკაცებში <40, ქალებში <50 მგ/დლ), გლუკოზის დონე უზმოზე >100 მგ/დლ; წელის გარშემოწერილობა >102 სმ მამაკაცებში, >88 სმ ქალებში.

მისი გავრცელება მცირდება ორივე სქესის პირებში [10].
 მოცემული მიმოხილვის მიზნებს წარმოადგენს თანამედროვე ლიტერატურის აქტუალური მონაცემების განხილვა, მქს-ის პრობლემის და მის საფუძვლად არსებული მექანიზმების გაგება, ასევე, სიმსუქნესთან (გრძელვადიან პერსპექტივაში) დაკავშირებული ავადობის გავლენის განსაზღვრა, ბავშვობის, მოზარდობის და ზრდასრულ ასაკამდე.

მქს-ის განსაზღვრება

მქს-ზე ვკლავების უმრავლესობაში, მიღებულია განსაზღვრება, როგორც სიმსუქნე (სხეულის მასის ინდექსი (სმი) ≥30 კგ/მ²), მასთან დაკავშირებული მეტაბოლური დარღვევების ნიშნების გარეშე, როგორებიცაა შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2 ან დისლიპიდემია [5, 11, 12]. ერთ-ერთ კლასიფიკაციაში, რომელიც მიმოხილულ სტატიაშია წარმოდგენილი, სმი-ის ნაცვლად, შემოთავაზებულია სიმსუქნის განსაზღვრებისთვის ორგანიზმში

ცხიმის შემცველობა >25% მამაკაცებში და 30% - ქალებში [6]. ერთ-ერთ პირველ კვლევაში მკს-ფენოტიპის განსაზღვრებასთან დაკავშირებით, შემოთავაზებული იყო ორგანიზმში ცხიმის პროცენტის გამოთვლა და ირ, როგორც საკვანძო კომპონენტები, მეტაბოლურად ჯანმრთელი და არაჯანმრთელი მსუქანი პაციენტების გასამიჯნად [5, 13]. თუმცა, ამ დრომდე არ არსებობს სტანდარტიზებული კრიტერიუმები, მეტაბოლურად ჯანმრთელი და მსუქანი პირების გამოსაყოფად [11]. მკს-ფენოტიპის განსაზღვრისთვის გამოიყენებოდა რამდენიმე მეთოდი, ჰიპერინსულინემიური-ეუგლიკემიური კლემპ-ტესტის ჩათვლით [12-14], გლუკოზის უტილიზაციის ინტენსივობის ზედა ვარტილი [14], ინსულინის მიმართ მგრძობელობის ინდექსის ზედა კვარტილი, გლუკოზის მიმართ ტოლერანტობის პერორალური ტესტის მონაცემების საფუძველზე [15, 16], ორ კარდიომეტაბოლურ დარღვევაზე ნაკლების არსებობა (სისტოლური არტერიული წნევის დონე (სან) ≤ 130 მმ.ვრცხ.სვ, დიასტოლური არტერიული წნევის დონე (დან) ≤ 85 მმ.ვრცხ.სვ, ტრიგლიცერიდები $\leq 1,7$ მმოლი/ლ ან ≤ 150 მგ/დლ, სისხლში გლუკოზის დონე უმომო $\leq 5,6$ მმოლი/ლ, ჰემოგლიბინის მოდელის შეფასება (homoeostasis model assessment — HOMA-ინდექსი) ≤ 5 , მაღალმგრძობიარე C-რეაქტიული ცილის შემცველობა (C-რცხ) $\leq 0,1$ მგ/ლ, ქოლესტეროლის (ქს) მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების (მსლპ) შემცველობა $\leq 1,3$ მმოლი/ლ ან ≤ 40 მგ/დლ მამაკაცებში და ≤ 50 მგ/დლ ქალებში [7, 17]. მკს-ფენოტიპის სხვა ხშირად გამოყენებული განსაზღვრება მეტაბოლური სინდრომის (მს) სამ კრიტერიუმზე ნაკლების არსებობა [6, 18] ან კომბინაცია ინსულინის მიმართ შენარჩუნებული მგრძობელობისა და მს-ის დამატებითი კომპონენტების კომბინაცია [19]. და ბოლოს, მეცნიერების ერთი ჯგუფი მკს-ს განსაზღვრავდა, როგორც სმი-ის, რომელიც აღემატება 30 კგ/მ²-ს, პლიუს ქს მსლპ-ის დონე, მინიმუმ, 40 მგ/დლ, შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის ან აჰ-ის არარსებობის პირობებში [20]. მკს-ის არსებული განსაზღვრებების მიმოხილვა, ბავშვთა ასაკიდან დაწყებული, ზრდასრულებში გამოვლენამდე, წარმოადგენილია ცხრილში. ანთების მარკერების ჩართვას (C-რც ან ლეიკოციტების რაოდენობა) მკს-ის განსაზღვრებაში, ზრდაში მხარდაჭერა აქვს [18, 21].

დამატებით მარკერს, რომლის მნიშვნელობაც ასევე იზრდება მკს-ფენოტიპის კონტექსტში, წარმოადგენს ღვიძლში ცხიმის შემცველობა, ვინაიდან ღვიძლის არალკოპოლური ცხიმოვანი დაავადების გავრცელება მნიშვნელოვნად დაბალია მკს-ის მქონე პაციენტებში, მეტაბოლურად არაჯანსაღ პირებთან შედარებით [16]. თუმცა, მიუხედავად იმ მეთოდების პეტეროგენელობისა, რომლებიც მკს-ის განსაზღვრისთვის გამოიყენება, და სხეულის ჭარბი მასის არსებობის ფაქტისა, მკს-ის მქონე ყველა პირის დახასიათება შეიძლება, როგორც კეთილსასურველი მეტაბოლური პროფილის მქონესი (ინსულინის მიმართ მაღალი მგრძობელობა, ან-ის ნორმალური დონე, სისხლის ნორმალური ლიპიდური პროფილი, ანთების მომატებული მარკერების არარსებობა, სისხლში ადიპონექტინის ნორმალური კონცენტრაცია და ვისცერალური ცხიმის უფრო დაბალი მასა) [11, 12].

ძირითადი მექანიზმები, რომლებიც განსაზღვრავენ დაავადებას ან ჯანმრთელობას

იზრდება მონაცემების რაოდენობა, რომლებიც ამტკიცებენ, რომ (სუბკლინიკური) ანთება შეიძლება წარმოადგენდეს სიღრმისეულ მექანიზმს, რომლის საშუალებითაც ადგენენ, წარმოადგენენ თუ არა სიმსუქნის მქონე პირები მეტაბოლურად ჯანმრთელებს თუ არა, და სიმსუქნის მქონე პირების ქვეჯგუფებში მეტაბოლური პროფილის სტატუსს [18]. (სუბკლინიკური) ანთება ასოცირდება ირ-სთან და C-რც-სთან, რაც აღიარებულია (სისხლძარღვოვანი) ანთების, გულ-სისხლძარღვთა დაავადებებისა და მს-ის საუკეთესო პრედიქტორად [22]. გამოვლენილია მძლავრი კორელაცია სისხლში C-რც-ის დონესა და ანთროპომეტრიულ მარკერებს შორის, სხეულის მდგომარეობასთან უკვე ბავშვობისა და მოზარდობის ასაკში, ხოლო C-რც-ის შემცველობა შემოთავაზებულია სასკრინინგო ინსტრუმენტად, ახალგაზრდებში მს-ის რისკის შესაფასებლად [23]. ზრდასრულ ასაკში, მკს-ფენოტიპი ასოცირდება კომპლემენტი 3-ის, C-რც-ის, სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორის α (სნფ-α), ინტელეიკინ (ილ)-6-ის შემცირებულ კონცენტრაციასა და ლეიკოციტების დაქვეითებულ დონესთან, რაც მხარს უჭერს უფრო კეთილსასურველი სტატუსის კონცეფციას, ანთებასთან მიმართებაში, მკს-ის დროს, მეტაბოლურად არაჯანსაღ პირებში ანალოგიურ მაჩვენებელთან შედარებით [24]. სისტემური ანთების და/ან ცხიმოვანი ქსოვილების ანთების დამატებითი მარკერები მოიცავს სისხლში ციტოკინების, თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების (თცმ) დონეს, ასევე, პერიფერიულ სისხლში ლეიკოციტების რაოდენობა და მდგომარეობა. ბოლო ხანებში ჩატარებული კვლევით დადგინდა, რომ სიმსუქნისა და შდ ტიპი 2-ის მქონე პაციენტების სისხლში, ილ-6-ის, თცმ-ისა და გლიცეროლის უფრო მაღალი დონეა, იმ პაციენტებთან შედარებით, რომლებსაც აქვთ სიმსუქნე, შდ-ის გარეშე. გარდა ამისა, სიმსუქნისა და შდ ტიპი 2-ის მქონე პაციენტებში აღინიშნა ლეიკოციტების უფრო მაღალი აბსოლუტური რაოდენობა პერიფერიულ სისხლში. ყველა ეს შედეგი შესაძლებლობას გვაძლევს, ვივარაუდოთ, რომ მეტაბოლურად არაჯანმრთელ სიმსუქნის მქონე პაციენტებში არსებობს როგორც სისტემური ანთების, ისე ცხიმოვანი ქსოვილის უფრო მაღალი ინტენსივობა, მკს-ის მქონე პირებთან შედარებით [25]. ამ კონცეფციის მხარდაჭერი სხვა კვლევით დადგინდა, რომ მიუხედავად იმისა, რომ სიმსუქნის მქონე პაციენტებში გამოვლინდა მნიშვნელოვნად ნაკლები ბუნებრივი ქილერები და ციტოტოქსიკური T-ლიმფოციტები პერიფერიულ სისხლში, სხეულის ნორმალური მასის მქონე საკონტროლო ჯგუფის პირების მაჩვენებლებთან შედარებით, უჭრედების ყველა მითითებული ტიპი სარწმუნოდ უფრო მაღალი იყო მკს-ის ჯგუფში, არაჯანსაღი სიმსუქნის მქონე პაციენტების ამგვარ მაჩვენებლებთან შედარებით, მიუხედავად მათი ასაკისა და სმი-ის. გარდა ამისა, ბუნებრივი ქილერები ყველაზე იშვიათად აქტიურდებოდა მკს-ის დროს, სიმსუქნის მქონე მეტაბოლურად არაჯანსაღ ჯგუფთან შედარებით [26]. ავტორებმა წამოწიეს ჰიპოთეზა, რომ სიმსუქნის და ასეთივე სმი-ის, თუმცა განსხვავებული მეტაბოლური პროფილის მქონე პაცი-

ენტების იმუნური სისტემის ფუნქციები შეიძლება მნიშვნელოვნად განსხვავდებოდეს და რომ ციტოტოქსიკური T-ლიმფოციტებისა და ბუნებრივი ქილერების უფრო მაღალმა დონემ შეიძლება დაიცვას სიმსუქნესთან დაკავშირებული ავთვისებიანი სიმსივნის, ინფექციებისა და მეტაბოლური დაავადებებისგან [26].

ჩნდება ახალი ცნობები, რომ გლუკოზის და ინსულინის დონის ვარიაცია სიმსუქნის მქონე ადამიანებში განსაზღვრავს მიკრო- და მაკროსისხლძარღვოვანი გართულებების განვითარების რისკს. ფენოტიპი ვისცერალური სიმსუქნითა და ჰეპატოსტეატოზით, ისევე, როგორც ჰიპერგლიკემია, ძირითადად, ხასიათდება გლუკოზის დონის მაღალი ვარიაციულობით [27]. ბოლო ხანებში დასრულებული კვლევების მონაცემების საფუძველზე აღმოჩნდა, რომ ეს ასევე შესაძლებელია სისხლში გლუკოზის საშუალო მაჩვენებლების ფარგლებში მქონე პაციენტებში, ასევე, ნორმის ზედა ზღვართან, თუმცა, მაჩვენებლის რყევის ამპლიტუდა იზრდება [28].

მეტაბოლურად ჯანმრთელ და არაჯანმრთელ მსუქან ადამიანებს შორის განსხვავების ახსნას შეიძლება წარმოადგენდეს მიკრო-რნმ-ის როლი პერიფერიულ სისხლში [29]. ირ პერიფერიულ სისხლში (მაგალითად, ღვიძლში) შეიძლება განვითარდეს ტოქსიკური სტიმულის საპასუხოდ, მოახდენს რა ირ-სთან ასოცირებული მიკრო-რნმ-ის სეკრეციის ინიცირებას, რომელიც ერთვება კუნთოვან და ცხიმოვან ქსოვილებში და ახდენენ ირ-ის ინდუქციას ამ ქსოვილებში [30]. ამან, შეიძლება, პირიქით, მოახდინოს არაჯანსაღი ფენოტიპის ფორმირება, სიმსუქნის გარეშე, ასევე, მოცემული კონცეფცია შეიძლება გამოყენებულ იქნას პირიქითაც, მიკრო-რნმ-თან დაკავშირებული დამცველობითი მექანიზმების წყალობით, თუმცა, ეს მტკიცება სადავოა.

კომპლექს intima-media-ის სისქე, როგორც ათეროსკლეროზის განვითარების რისკის ფაქტორი, სარწმუნოდ განსხვავდება მკს-ფენოტიპისა და მეტაბოლურად არაჯანსაღი სიმსუქნის მქონე პირებში [16, 31, 32]. საინტერესოა ერთი კვლევის შედეგები, რომლებიც ამტკიცებს, რომ 40 კგ/მ² სმი-ის მქონე პაციენტების 20%-ში, ადიპონექტინის კონცენტრაცია აჭარბებს ნორმალური სმი-ის მქონე პირების საშუალო მაჩვენებელს, ხოლო ადიპონექტინის დადგენილ ზღვარზე მაღალი დონე ზრდიდა მეტაბოლური ჯანმრთელობის ალბათობას, ასაკის, ინსულინის და წელის გარშემოწერილობის შეწონილი ეფექტების კონტროლის შემდეგაც კი [20]. ეს ფაქტი შესაძლებლობას გვაძლევს, განვაცხადოთ, რომ ადიპონექტინის დონე საკვანძო როლს თამაშობს სიმსუქნესთან დაკავშირებული მეტაბოლური გართულებების პათოგენეზში, ვინაიდან, მკს-ფენოტიპის მქონე პაციენტებში იგი ემთხვევა ამავე მაჩვენებლებს სხეულის ნორმალური მასის მქონე პირებთან [20].

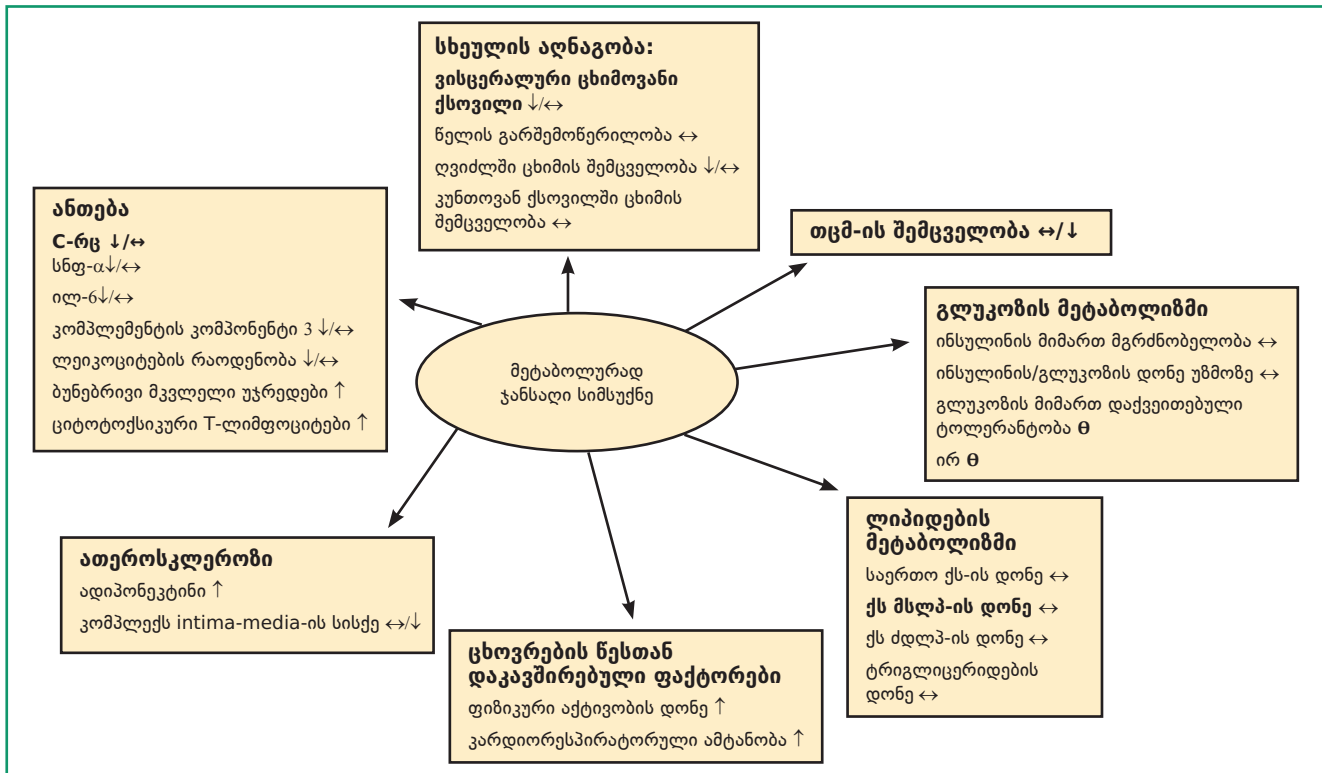
გარდა ამისა, მკს-ფენოტიპის მქონე პაციენტებში აღინიშნება შინაგან ორგანოებში, ღვიძლსა და კუნთებში ცხიმის უფრო მცირე შემცველობა, მეტაბოლურად არაჯანსაღი ან ირ-ის და სიმსუქნის მქონე პაციენტებთან შედარებით, რაც საშუალებას გვაძლევს, ვივარაუდოთ მკს-ფენოტიპის კავშირი ცხიმოვან ქსოვილში თცმ-ში მიტაცების უკეთეს შესაძლებლობასთან [16]. მკს-ისა და მეტაბოლურად არაჯანსაღი სიმსუქნის მქონე პაციენტების სხეულის სტრუქტურაში არსებული ეს განსხვავებები შედარებადია სქესთა შორის [17].

და ბოლოს, ცხოვრების წესთან დაკავშირებული ფაქტორები, როგორებიცაა ფიზიკური აქტივობის დონე ან კარდიორესპირატორული ამტანობა, ასევე, სავარაუდოდ, საკვანძო როლს თამაშობენ განმარტებაში, წარმოადგენს თუ არა ადამიანი მეტაბოლურად ჯანმრთელს თუ არა: მკს-ის მქონე პაციენტებს ფიზიკური აქტივობის უფრო მაღალი დონე აქვთ, მეტაბოლურად არაჯანსაღი სიმსუქნის მქონე პირებთან შედარებით და აქვთ ცხოვრების უფრო ჯანსაღი წესი [19, 33, 34]. გარდა ამისა, თავისებურებებს (ფიზიკურიაქტივობა სამუშაო ან თავისუფალ დროს), ასევე, სავარაუდოდ, აქვს მნიშვნელობა, ვინაიდან ფიზიკური დატვირთვის ორივე რეჟიმი, სხვადასხვა დონით, ასოცირდება სიმსუქნესა და ირ-სთან. გარდა ამისა, გამოვლენილია სქესთა შორის განსხვავებები [35].

მდგომარეობებისა და ფაქტორების რეზიუმე, რომლებიც, თანამედროვე წარმოდგენების თანახმად, გამოიყენება მკს-ის დასახასიათებლად, წარმოდგენილია სურათზე.

სიმსუქნის მქონე ჯანმრთელი ადამიანები -- აქვს კი ამას პათოფიზიოლოგიური ახსნა?

ადამიანის ორგანიზმში ცხიმის ჩალაგება რამდენიმე დეპოში ხდება. კერძოდ, მეტად გამოხატულია კანქვეშა ცხიმოვანი ქსოვილი, ვისცერალური ცხიმი, რომელიც ფარავს შინაგან ორგანოებს (დიდი ბაღეჭონი და ღვიძლისა და თირკმელების გარშემო) და ღვიძლისშიდა ცხიმი, ასევე, რუქი ცხიმოვანი ქსოვილი. კანქვეშა ცხიმთან შედარებით, რომელიც მეტაბოლურად ნაკლებად აქტიურია, ვისცერალური ცხიმოვანი ქსოვილი ენდოკრინულად აქტიურია [36]. ამჟამად ცნობილია დაახლოებით 200 ჰორმონი, რომლებიც გამოიყოფა ვისცერალური ადიპოციტების მიერ (ე.წ. ადიპოკინები), და მათი უმრავლესობა მნიშვნელოვან როლს თამაშობს, თანხმდება ქრონიკული დაავადებების პათოგენეზში, სიმსუქნის მქონე პაციენტებში. მაგალითად, რამდენიმე ადიპოკინი და თცმ ასოცირდება ირ-ისა და შდ ტიპი 2-ის განვითარებასთან, ასევე, წარმოადგენს მს-ისა და სხვა ქრონიკული მდგომარეობების დამატებით კომპონენტებს [37]. წარსულში, ღვიძლისშიდა ცხიმი წარმოადგენდა საყურადღებო საგანს, ვინაიდან ასოცირდებოდა გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების მომატებულ გავრცელებასთან, მიუხედავად მათ საფუძველად არსებული კარდიომეტაბოლური რისკის ფაქტორებისა. თუკი ვცვდებით, რაოდენობრივად გამოვხატოთ ცხიმის სხვადასხვა ჩალაგების გავლენა დაავადებების პროგრესირებაზე, ეს შემდგენიარად იქნება წარმოდგენილი: ღვიძლისშიდა ცხიმის მცირე მოცულობას შეუძლია ჯანმრთელობაზე ფატალური ეფექტის გენერირება, რომელიც ვისცერალური ცხიმის გაცილებით დიდი მოცულობის ანალოგიურია. შესაძლებელია კი ცხიმის „ნეგატიური მნიშვნელობის“ რაწერება, კანქვეშა ცხიმის უმცირესი მნიშვნელობით, ვისცერალურის - საშუალო და ღვიძლისშიდა ცხიმის უდიდესი გავლენის კუთხით? ჩნდება კითხვა: რისკის რომელ ჯგუფს შეგვიძლია მივაკუთვნოთ სიმსუქნის მქონე ჯანმრთელი პაციენტები? შესაძლებელია კი მკს-ფენოტიპის განსაზღვრა, როგორც სიმსუქნის მქონე პაციენტების და უპირატესად კანქვეშა



სურათი: მკს-ის განსაზღვრებისთვის მონოდედებულია ზოგიერთი ფაქტორი და მდგომარეობა. მეტად მნიშვნელოვანი ფაქტორები მოიცავს ანთების მარკერების დაბალ დონეს, ინსულინის მიმართ მგრძობელობის შენარჩუნებასა და ვისცერალური ცხიმოვანი ქსოვილის უფრო მცირე შემცველობას, მეტაბოლურად არაჯანსაღი სიმსუქნის მქონე პირებთან შედარებით. დსლპ — დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინები.

ცხიმოვანი ჩანართებით, მცირე რაოდენობით ვისცერალური და ღვიძლისშიდა ცხიმის ჩალაგების არსებობით ან მის გარშემო? ამ და სხვა მრავალ კითხვამე პასუხი მომავალშია მოსაძიებელი.

თანამედროვე წარმოდგენებისა და ხელმისაწვდომი მონაცემების საფუძველზე, დადგინდა, რომ ვისცერალური და განსაკუთრებით, ღვიძლისშიდა ცხიმი წარმოადგენს ირ-ისა და ანთების პირველწყაროს [38]. თუმცა, თუკი ეს კონცეფცია მართალია, იგი პირიქითაც იმუშავებს: არაჯანსაღ ადამიანებში, სიმსუქნის გარეშე, სიმსუქნის არმქონე მეტაბოლურად ჯანმრთელ სუბიექტებთან შედარებით, უპირატესად (უფრო გამოხატული ფორმით), ადგილი აქვს ღვიძლისშიერ და ვისცერალურ ცხიმს. ამ შემთხვევაში, აუცილებელია, ცხიმის მოცულობის ზუსტი მღვრული მოცულობის განსაზღვრა, მეტაბოლურად ჯანმრთელი და არაჯანმრთელი მდგომარეობების განსაზღვრისთვის, სიმსუქნის მქონე და სხეულის ნორმალური მასის მქონე პირებში.

მკს-ისა და მეტაბოლურად არაჯანსაღი სიმსუქნის მქონე პაციენტების მართვის სხვადასხვა სტრატეგია

მოცემულ კონცეფციას შეუძლია, პირდაპირი გავლენა მოახდინოს, მეტაბოლურად ჯანმრთელი და მეტაბოლურად არაჯანსაღი სიმსუქნის მქონე პაციენტების მართვის ოპტიმალური სტრატეგიების განვითარებაზე [39, 40]. შესაძლებელია ვივარაუდოთ, რომ მეტაბოლურად ჯანსაღი სიმსუქნის მქონე პაციენტებში საერთოდ არაა ნაჩვენები რაიმე სახის ჩარევა, მაშინ,

როცა მეტაბოლურად არაჯანსაღი სიმსუქნის მქონე ან მეტაბოლურად არაჯანსაღი, თუმცა სხეულის ნორმალური მასის მქონე პაციენტები (ვისცერალური ან ღვიძლისშიდა ცხიმის მნიშვნელოვანი მოცულობით) საჭიროებენ ცხოვრების წესის ცვლილებას. ბოლო ხანებში დასრულებული კვლევების შედეგები ახდენენ იმის დემონსტრირებას, რომ აერთობული ვარჯიშები ან ჰიპოკალორიული დიეტა საშუალებას იძლევა, მცირე დროის მანძილზე, მნიშვნელოვნად შემცირდეს ღვიძლისშიდა ცხიმის მოცულობა, რაც ხელს შეუწყობს, ჯანმრთელობის მდგომარეობის მნიშვნელოვან გაუმჯობესებას, რამდენიმე კვირის განმავლობაში, როგორც მამაკაცებში, ისე ქალებში [41, 42]. იგივე მიდგომა გამოიყენება ვისცერალური სიმსუქნის და კანქვეშა ცხიმის მცირე რაოდენობის მქონე მამაკაცებში [43].

ინტერვენციული პროგრამების წარმატება, რომლებიც ეძღვნება შდ-ის განვითარების შენელებას ან პროფილაქტიკას, საკმაოდ არაერთმნიშვნელოვანია და მონაწილეების მნიშვნელოვან ნაწილში ნახულობენ ამგვარ პროგრამაზე რეაქციის არარსებობას [39]. ამ პრობლემის გადასაღებად, უმნიშვნელოვანესია, გამოვლინდნენ პრედიამეტის მქონე პაციენტები, შდ-ის განვითარების შედარებით მაღალი რისკით და სტანდარტულ ჩარევაზე რეაქციის არქონის მაღალი ალბათობით. German Prediabetes Lifestyle Intervention-ის (PLIS) კვლევა დაიგეგმა იმ პირების გამოსავლენად, რომლებსაც რეაქცია არ ჰქონდათ, ფენოტიპური და გენური მარკერების მონაცემებით და ეფექტური, პერსონალიზებული და პათოფიოლოგიურად დასაბუთებული სტრატეგიის

შესამუშავებლად, ამგვარი პაციენტებისთვის. ამ კრიტერიუმების თანახმად, ჰეპატოსტეატომის, ირ-ისა და ინსულინის სეკრეციის დონე ქმნის საფუძველს, პრედიკტის მაღალი და დაბალი რისკის მქონე პაციენტთა ჯგუფების გამოსავლენად, და შესაბამის ჯგუფში სტრატეგიკაციისთვის, გარკვეული ჩარევებისთვის. ამ კონცეფციის შესაბამისად, ჰეპატოსტეატომის დონე წარმოადგენს არა მხოლოდ შდ-ის განვითარების მომატებული რისკის ფაქტორს, არამედ ცხოვრების წესის მოდიფიკაციაზე რეაქციის/მისი არქონის ინდიკატორს [44]. ამგვარად, მკს-ის მქონე პაციენტებში, სიმსუქნის არსებობისას, შესაძლებელია ინსულინის ნორმალური სეკრეცია, ირ-ისა და ჰეპატოსტეატომის ნიშნების გარეშე.

მიუხედავად ამისა, ჯერ კიდევ გაურკვეველია, შეუძლიათ თუ არა მკს-ფენოტიპის მქონე პირებს რაიმე მეტაბოლური სარგებლობის მიღება, ცხოვრების წესის „კლასიკური“ მოდიფიკაციისგან, რომელიც მოიცავს კონსულტაციებს კვებაზე ან ფიზიკური დატვირთვის მატებას. იმ კონცეფციის მხარდასაჭერად, რომელიც მოწმობს მასზე, რომ მკს-ისა და მეტაბოლურად არაჯანსაღი სიმსუქნის მქონე პაციენტები საჭიროებენ სხვადასხვა მიდგომას მკურნალობისადმი, A. Karelis et al.-მა მოახდინეს დემონსტრირება, რომ მკს-ის მქონე პირები სხვაგვარად პასუხობდნენ 6-თვიან დაბალკალორიულ დიეტას, სიმსუქნის რისკის ჯგუფის პაციენტებთან შედარებით, და სხეულის მასის ანალოგიური შემცირებით [45]. საჭიროა მეტი კვლევის ჩატარება სხვადასხვა თერაპიული მიდგომის შესასწავლად, მკს-ის მეტაბოლურ პროფილთან მიმართებაში. ამჟამად მიმდინარე კვლევების შედეგები დაგვეხმარება პათოფიზიოლოგიის გაგებასა და ოპტიმალური ინტერვენციული სტრატეგიების დანერგვაში, როგორც მკს-ის მქონე პირების, ისე მეტაბოლურად არაჯანსაღი სიმსუქნის მქონე პირებისთვის.

მკს ბავშვობასა და მოზარდობის ასაკში

ხელმისაწვდომი ცნობები, რომლებიც მკს-ფენოტიპის შესწავლას უკავშირდება, უპირატესად, მიღებულია იმ კვლევების მონაცემებით, რომლებშიც მონაწილეობდნენ ზრდასრული მონაწილეები, მაშინ, როცა ბავშვობასა და მოზარდობის ასაკში მკს-ზე ფოკუსირებული კვლევები, ამჟამად, ძალიან მცირერიცხოვანია. როგორც ზრდასრულ პაციენტებში, არ არსებობს მკს-ის ერთიანი განსაზღვრება პედიატრიული პოპულაციისთვის: ბავშვობასა და მოზარდობის ასაკში მკს-ის შემოთავაზებული განსაზღვრებები მოიცავს: ა) კვარტილები, რომლებიც ეფუძნება ინსულინის მიმართ რეზისტენტობის დონეს, განისაზღვრება რა HOMA-ირ-ის ინდექსით [46]; ბ) ერთი კარდიომეტაბოლური რისკის ფაქტორის (მკს) ან ≥ 1 (ან, შესაბამისად, ≥ 2) კარდიომეტაბოლური რისკის ფაქტორის (მეტაბოლურად არაჯანსაღი სიმსუქნე) არსებობა ან არარსებობა, უმზომე გლუკოზის, ტრიგლიცერიდების, ქს მსლპ-ის, სან-ისა და დაწ-ის მაჩვენებლების, ჰეპატოსტეატომის ასაკისა და სქესისთვის სპეციფიკური მოსაზღვრე მაჩვენებლების საფუძველზე [47, 48]; გ) სმი, ზედა კვარტილის ფარგლებში, მაშინ, როცა ქს ძღლპ-ის, ტრიგლიცერიდების, ან-ის და გლუკოზის დონე იმყოფება ქვედა 3 კვარტილში, ხოლო ქს მსლპ-ის დონე — ზედა 3 კვარტილის ფარგლებში (Bogolusa Heart Study [49]);

დ) მს-ის კრიტერიუმის არარსებობა, გარდა ანთროპომეტრიული მონაცემებისთვის დამაკმაყოფილებელისა (STYJOBS/EDECTA (STYrian Juvenile Obesity Study/ Early DETECTION of Atherosclerosis) [50]). ბოლო ხანებში დასრულებულ კვლევაში, მკს-ის გავრცელება სხეულის ჭარბი წონის მქონე ახალგაზრდებში, ფასდებოდა ორი სხვადასხვა კრიტერიუმით: ა) ინსულინის მიმართ რეზისტენტობა და ბ) რისკის კარდიომეტაბოლური ფაქტორები [51].

თუმცა, ამ კვლევებში, სმი-ის საფუძველზე სხეულის მასის ჭარბი წონის განსაზღვრება, მერყეობდა 85-დან 90-ე პერცენტილამდე, ხოლო სიმსუქნის — 95-დან 97-ე პერცენტილამდე, რაც, მკს-ის განსაზღვრაში გამოყენებული კრიტერიუმების ჰეტეროგენულობასთან ერთად, რამაც გაართულა ამ კვლევების შედეგების შედარება.

მოცემული ფენომენის გავრცელებასთან დაკავშირებულმა ცნობებმა, რომლებიც მიღებულია, სხეულის ჭარბი მასისა და სიმსუქნის მქონე ახალგაზრდების მონაწილეობით ჩატარებული კვლევებიდან, მოახდინეს იმის დემონსტრირება, რომ მკს-ფენოტიპი გამოვლინდა მონაწილეების 4,2%-ში [49], 25%-ში [47], 21–31%-ში [51] ან თითქმის 68%-ში [48], გამოყენებული კრიტერიუმების მიხედვით. ცენტრალური ევროპის პედიატრიულ კოჰორტაში, მკს-ის გავრცელებამ შეადგინა დაახლოებით 16% [52].

არაკეთილსასურველ მეტაბოლურ ფენოტიპს განსაზღვრავდნენ ვისცერალური ცხიმის დიდი მოცულობით ჩალაგებისას, წელის გარშემოწერილობის ზრდის შეფასებისას, ასევე, სისხლის შრატში შარდმჟავას მომატებული რაოდენობისას, სისხლში ადიპონექტინის მცირე რაოდენობისას, ინსულინის მიმართ რეზისტენტობისას, HOMA-ის-ის მონაცემებით, კანქვეშა ცხიმოვანი ქსოვილის მომატებული რაოდენობისას კისრის არეში და საძილე არტერიების ათეროსკლეროზული ცვლილებებისას, მკს-მონაწილეების მაჩვენებლებთან შედარებით [52]. STYJOBS/EDECTA კვლევის შედეგებმა მოახდინა იმის დემონსტრირება, რომ ვისცერალური ცხიმისა და კისრის არეში არსებული ცხიმის მოცულობა მნიშვნელოვნად მეტია მეტაბოლურად არაჯანსაღი სიმსუქნის მქონე ახალგაზრდებში, მკს-ახალგაზრდებთან შედარებით, პირველ მათგანში ასევე ნაწილი იყო კაროტიდული არტერიების კომპლექს intima-media-ის მომატებული სისქე. გარდა ამისა, სისხლის შრატში შარდმჟავას დონე, მოზარდებში მეტაბოლურად არაჯანსაღი სიმსუქნის საუკეთესო პრედიქტორი იყო [50].

დამატებით პარამეტრებს, რომლებიც აღწერილია მკს-ფენოტიპის პედიატრიული პოპულაციისთვის, წარმოადგენს ინსულინის მიმართ შენარჩუნებული მგრძობელობა, β -უჯრედების უფრო დაბალი სანყისი აქტივობა და უმზომე გლუკოზის დონის მატების ან გლუკოზის მიმართ დაქვეითებული ტოლერანტობის ნაკლები ალბათობა. ქს ძღლპ-ის, საერთო ქს-ის, ტრიგლიცერიდებისა და ტრანსამინაზების დონე უფრო დაბალი იყო, ხოლო ქს მსლპ-ის დონე უფრო მაღალი იყო მკს-ის მქონე ბავშვებში, რაც საშუალებას იძლევა, ვივარაუდოთ, რომ ბავშვთა სიმსუქნისას მკს-ფენოტიპი ასოცირდება კეთილსასურველ მეტაბოლურ პროფილთან [46]. როგორც ზრდასრულებში, ღვიძლის სტენოზის არარსებობა მკს-ის მნიშვნელოვანი პრედიქტორი აღმოჩნდა, წელის

გარემონწერილობის ან სმი-ის z-შკალის კორექციის შემდეგაც კი [47]. წინასწარი შედეგების თანახმად, შეგვიძლია ვივარაუდოთ დამატებითი მარკერების, მაგალითად, მაღალმგრძობიარე T ტროპონინის (T-TMB4) მიმართ მგრძობიარეობა, რომელიც მოკარდიუმის დაზიანების სპეციფიკურ მარკერს წარმოადგენს. მიუხედავად ამისა, იგი შეიძლება მინიმალურად იყოს მომატებული, გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების მომატებული რისკის შემცველი მდგომარეობებისას, როგორცაა სიმსუქნე. ამ მარკერის დონე სარწმუნოდ მაღალია სიმსუქნის მქონე ბავშვებში, სხეულის ნორმალური მასის მქონე ბავშვებთან შედარებით, და მს-ის მქონე ან არმქონე მსუქანი ბავშვების შედარებამ გამოავლინა, რომ მს-ის დროს T-TMB4-ის დონე სარწმუნოდ უფრო მაღალი იყო, ვიდრე მსუქან ბავშვებში, მს-ის გარეშე. გარდა ამისა, T-TMB4-ის დონე მს-ის არმქონე ბავშვებში არ განსხვავდებოდა როგორც სიმსუქნის დროს, ისე მის გარეშე [53]. თუმცა, ბავშვებში სიმსუქნე წარმოადგენს გაცილებით უფრო რთულ პროცესს, ვიდრე მრდასრულებში. გარდა ამისა, უნდა გავითვალისწინოთ ზოგიერთი სოციალურ-დემოგრაფიული, სოციალურ-ეკონომიკური, ასევე, ფსიქოლოგიური ფაქტორები [54].

ისევე, როგორც მრდასრული პოპულაციისთვის, ამ დრომდე არაა ნათელი, სიმსუქნის მქონე ზოგიერთ ბავშვსა და მოზარდში რატომ არ ვითარდება ასოცირებული მეტაბოლური გართულებები, ხოლო ზოგიერთში - ვითარდება. ერთ-ერთ ახსნას შეიძლება წარმოადგენდეს ბავშვის მასა დაბადებისას და სიმსუქნის „რიკოშეტი“ ადრეულ ბავშვთა ასაკში: სხეულის დაბალი მასა დაბადებისას, მასის ადრეული ზრდის არარსებობა და ცხიმის შემდგომი დაგროვება ასოცირდება ინსულინის მიმართ რეზისტენტობის და გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების განვითარების მომატებულ რისკთან, ბავშვთა ასაკიდან დაწყებული და სამომავლოდ [55]. თუმცა, დაბადებისას ბავშვის დიდი მასა და მისი მნიშვნელოვანი ზრდა პოსტნატალური პერიოდში, ასევე შეიძლება წარმოადგენდეს სამომავლოდ ინსულინის მიმართ რეზისტენტობისა და სიმსუქნის რისკის ფაქტორს. ბოლო ხანებში დადგინდა, რომ ბავშვობაში ორგანიზმში ინსულინის მიმართ მგრძობიარეობის ინდექსის (იმი) საუკეთესო პრედიქტორებს წარმოადგენს როგორც ბავშვის მასა დაბადებისას, ისე მასის მატება ცხოვრების პირველი 2 წლის განმავლობაში. ამის საფუძველზე, შეგვიძლია ვივარაუდოთ, რომ სხეულის დიდი მასა დაბადებისას და მისი ადრეული ზრდა შეიძლება გავლენას ახდენდეს და აპროგრამებდეს კიდევაც შედეგად ინსულინის მიმართ მგრძობიარეობისა და ცხიმოვანი ქსოვილის მეტაბოლიზმს, და, ამგვარად, შეჰქონდეს წვლილი მეტაბოლურად არაჯანსაღი სიმსუქნის ფენოტიპის განვითარებაში [55].

მკს-ფენოტიპის შენარჩუნება ბავშვობიდან მრდასრულ ასაკამდე - არსებობს კი, გრძელვადიან პერსპექტივაში, კეთილსასურველი ეფექტები?

Bogalusa Heart-ის ლონგიტუდური კვლევა, რომელიც გრძელდებოდა 1997 წლიდან 2002 წლამდე, მოიცავდა 1098 მონაწილეს, როგორც ბავშვებს (5–17 წლის), ისე მრდასრულებს (24–43 წლის). ბავშვობაში მკს-ფენოტიპის მქონე მონაწილეები ხშირად ინარჩუნებდნენ

მკს-სტატუსს მრდასრულ ასაკში. იმ ფაქტის მიუხედავად, რომ სიმსუქნის ხარისხი და ცხიმის მასა მნიშვნელოვნად იზრდებოდა ბავშვთა და მრდასრულ ასაკში, მკს-ის მქონე პირების ჯგუფში (როგორც ბავშვთა, ისე მრდასრულ ასაკში), საერთო ჯამში, მათი კარდიომეტაბოლური პროფილი შეესაბამება ამგვარს სიმსუქნის არმქონე ბავშვებსა და მრდასრულებში. გარდა ამისა, მრდასრულ ასაკში, საძილე არტერიები კომპლექს intima-media-ის სისქე არ განსხვავდებოდა ბავშვთა ასაკში მკს-ის მქონე ბავშვებსა და მათ შორის, რომლებსაც ამ ასაკში არ ჰქონდათ სიმსუქნე. მოცემული შედეგები უკიდურესად მნიშვნელოვანია, ვინაიდან ახდენენ იმის დემონსტრირებას, რომ მკს-ფენოტიპს — თუკი ბავშვობაში არ მოხდა მათი გამოვლენა და შენარჩუნდა მრდასრულ პერიოდამდე — შეიძლება თან სდევდეს უკიდურესად კეთილსასურველი კარდიომეტაბოლური პროფილი, რომელიც შეესაბამება ამავე მაჩვენებელს, იმავე ასაკის პირებში, რომლებსაც სხეულის ნორმალური მასა აქვთ [49]. კიდევ უფრო მნიშვნელოვანია, რომ იზრდება მონაცემების რაოდენობა, რომლებიც ადასტურებს, რომ მკს-ის მქონე პირების მეტაბოლური პროფილი პრაქტიკულად არ განსხვავდება ამავე მაჩვენებლისგან სხეულის ნორმალური მასის მქონე პირებში [8, 11, 56].

ერთი მხრივ, ორივე სქესის პირებში კარგადაა დადგენილი და აღწერილი კავშირი სმი-ის ზრდასა და კარდიომეტაბოლური რისკის ფაქტორების გაუარესებას შორის [57]. მეორე მხრივ, მს-ის კომპონენტები შეიძლება გაქრეს სხეულის მასის მცირედი შემცირებისასაც კი [58]. ეს ფაქტი დამახასიათებელი აღმოჩნდა ბავშვთა პოპულაციისთვისაც: კვლევაში HEALTHY ჩართული იყო მე-6 და მე-8 კლასების 3993 მოსწავლე, რომლებშიც ფასდებოდა სმი-ის კატეგორიის გადანაცვლება დროში, ასევე, მეტაბოლური რისკის ფაქტორების ამ გადანაცვლებებს და ცვლილებებს შორის კავშირი.

სხეულის ჭარბი მასის მქონე ახალგაზრდების დაახლოებით მესამედი გადავიდა სხეულის ნორმალური მასის მქონე ჯგუფში, თუმცა, სხეულის ნორმალური მასის მქონე ბავშვების 13% გადავიდა სხეულის ჭარბი წონის მქონეთა ჯგუფში. სმი-ის ზრდა ასოცირდებოდა კარდიომეტაბოლური რისკის ფაქტორების გაუარესებას, ხოლო სმი-ის შემცირება - გაუმჯობესებასთან. საინტერესოა, რომ სმი-ის ზრდასთან ერთად, ბიჭები უფრო მეტად მგრძობიარენი იყვნენ მეტაბოლური პროფილის გაუარესებასთან მიმართებაში, გოგონებთან შედარებით [59].

მკს მრდასრულ ასაკში და მისი გავლენა ავადობასა და სიკვდილობაზე - მეტაანალიზის შედეგები

თანამედროვე წარმოდგენების თანახმად, „მეტაბოლურად კეთილთვისებიანი სიმსუქნის“ ანუ „მკს“-ის კლასიფიკაცია არ მოიცავს მეტაბოლურ ან კარდიოვასკულარულ გართულებებს და არ ითვალისწინებს, რომ სიმსუქნე შეიძლება კავშირში იყოს სხვა, არამეტაბოლურ გართულებებთან, ისეთებთან, როგორებიცაა ორთოპედიული პრობლემები, ფილტვისმიერი გართულებები, ფსიქოლოგიური მდგომარეობები და სხვ. ჯერ კიდევ გაურკვეველია, შეუძლია თუ არა იმ მკს-ფე-

ნოტიპის არსებობას ავადობისა და სიკვდილობის მოდიფიკაცია ან მოცილება კი, რომლებიც სიმსუქნესთანაა ასოცირებული. ბოლო ხანებში დასრულებულ მეტაანალიზში ფასდებოდა 8 კვლევის მონაცემები, რომლებშიც დარდებოდა ყველა მიზეზით სიკვდილობა ან გულ-სისხლძარღვთა მოვლენები 6 ჯგუფის პაციენტებში, რომლებიც დაყოფილნი იყვნენ სმი-ის კატეგორიების (n=61 386) და თანმხლები მეტაბოლური დაავადებების მიხედვით, დაკვირვების პერიოდით 10 წლამდე. ანალიზმა გამოავლინა, რომ სიმსუქნის მქონე პირებში მომატებული იყო შორეული არაკეთილსასურველი გამოსავლების რისკი, მიუხედავად თანმხლები მეტაბოლური დაავადებების არსებობის ან არარსებობისა, ვინაიდან, უნდა გავითვალისწინოთ დამატებითი მდგომარეობები, რომლებიც სიმსუქნეს უკავშირდება. ავტორებმა გამოიტანეს დასკვნა, რომ გრძელვადიან პერსპექტივაში, არ არსებობს სხეულის მასის ჯანმრთელი პატერნი [60]. მსგავსმა შედეგებმა, რომლებიც ავტორთა სხვა ჯგუფმა გამოაქვეყნა, აჩვენებს, რომ, გრძელვადიან პერსპექტივაში, როგორც მეტაბოლურად ჯანმრთელ, ისე არაჯანმრთელ მსუქან პაციენტებში არსებობს სიკვდილობის მომატებული რისკი [61].

დასკვნები და კვლევის სამომავლო მიმართულებები

ამ დროისთვის, მჯს-ის განსამდგრება საკმაოდ ჰეტეროგენულია, რაც ართულებს სხვადასხვა კვლევის შედეგების შედარებას. უკიდურესად აუცილებელია მჯს-ის შეთანხმებული, მკვეთრი და სტანდარტიზებული განსაზღვრება, რომელშიც, მს-ის კრიტერიუმების გარდა, გათვალისწინებული იქნება ვისცერალური სიმსუქნის ხარისხი, ინსულინის მიმართ მგრძობელობა, ანთების მარკერები, ასევე, ღვიძლისშიდა ცხიმის მოცულობა. ამას შეიძლება დიდი მნიშვნელობა ჰქონდეს, როგორც კლინიკური კვლევების ჩატარების, ასევე, ამგვარი პაციენტების დახმარების განვივისას. თანამედროვე შეხედულებების თანახმად, სიმსუქნის მქონე პაციენტების მკურნალობის ოქროს სტანდარტს წარმოადგენს ცხოვრების წესის ცვლილება, რომელიც ეფუძნება ფიზიკური დატვირთვის ზრდასა და კვებასთან დაკავშირებულ კონსულტირებას. ამ დრომდე, არ არსებობს თერაპიუ-

ლი ვარიანტები სიმსუქნის სხვადასხვა ხარისხის მქონე პირების ან მჯს-ის ან მეტაბოლურად არაჯანსაღი სიმსუქნის მქონე პაციენტებისთვის. პირველი ცნობები გვაძლევს საშუალებას, ვივარაუდოთ, რომ მჯს-ის მქონე პაციენტებში თერაპიული მიდგომები არაეფექტურია, მაშინ, როცა მეტაბოლურად არაჯანსაღ პირებში მათ სარგებელი მოაქვთ, ამიტომაც შეიძლება საჭირო იყოს სხვადასხვა მიდგომები.

გარდა ამისა, სამომავლო კვლევები მიმართული უნდა იყოს გენების ექსპრესიისა და გენეტიკური პროფილის გავლენის, ასევე მეტაბოლური მექანიზმების შეფასებაზე (მაგალითად, თცმ-ის როლი, მჯს-ის მქონე პირებში ჩონჩხის კუნთებსა და ღვიძლში ინსულინის სასიგნალო მეტაბოლური გზები, მეტაბოლურად არაჯანსაღ მსუქან პაციენტებთან შედარებით), იმ პათოფიზიოლოგიის უკეთ გაგების მიზნით, რომელიც საფუძვლად უდევს ინსულინის მიმართ რეზისტენტობასა და მეტაბოლურად არაჯანსაღი სიმსუქნის მქონე პაციენტებში მეტაბოლურ ავადობას უდევს. ცხოვრების წესის ფაქტორების როლი არაჯანსაღი სიმსუქნის განვითარებაში, ასევე საჭიროებს სამომავლო შესწავლას. ვინაიდან სიმსუქნის გავრცელება მატულობს, მჯს-ის კლინიკურად ორიენტირებული განმარტება, გრძელვადიან პერსპექტივაში, დაგვეხმარება თერაპიული მიდგომებისა და რეჟიმების გამარტივებასა და ოპტიმიზებაში, რომლებიც უფრო ეფექტური იქნება, სიმსუქნის სხვადასხვა ფორმების დროს.

ძალიან მნიშვნელოვანია, რომ, შორეულ პერიოდში, მჯს-ის გავლენა ავადობასა და სიკვდილობაზე, ასევე შორსაა სრული გაგებისგან და საჭიროებს, მაღალი ხარისხის, კარგად დაგეგმილ, გრძელვადიან კვლევებს.

შეტყობინებები

შრომის ნაწილის მხარდაჭერა მოხდა გერმანიის განათლებისა და კვლევის ფედერალური სამინისტროს მიერ Integrated Research and Treatment Center IFB «Adiposity Diseases», FKZ: 01E01001).

ლიტერატურის ნუსხა იმყოფება რედაქციაში

Metabolism Clinical and Experimental. Volume 63, Issue 9, Pages 1084-1092.

ბიორეგულაციური მიდგომა ტკივილის მკურნალობისას

ბ. შამუგია, ა. ვორონკო

უკრაინის სამხედრო-სამედიცინო აკადემია, კიევი, უკრაინა

მ. ტიმოშკოვი

უკრაინის ბიოლოგიური მედიცინის აკადემია, კიევი, უკრაინა

B. Shamugiia, A. Voronko, M. Timoshkov



ტკივილის პრობლემას განსაკუთრებული ადგილი უკავია თეორიულ და პრაქტიკულ მედიცინაში. ტკივილი მთავარი ჩივილია, რომელიც იძულებულს ხდის ადამიანს, მოიძიოს რჩევა, დახმარება, ერთ-ერთი ყველაზე ხშირი მიზეზი, რატომაც მიმართავენ ექიმს. მოსახლეობის მოსახელეობის 86-90% პერიოდულად უჩივის თავის ტკივილს, ჩვენი პლანეტის ყოველ მეთამე მცხოვრებს სტკივა რაღაც, რაც უკავშირდება სახსრების ფუნქციის დარღვევასა და ოსტეოართროზის განვითარებას. მწვავე და მორეციდივირე აბდომინალური ტკივილის სინდრომი წარმოადგენს ფუნქციური დარღვევების სიგნალს, ზოგ შემთხვევაში კი, SOS სიგნალს, სერიოზული ორგანული, ურგენტული დაავადებებისას. შარდ-სასქესო სისტემის დაავადებების რაოდენობა, რომელსაც თან სდევს ინტენსიური ტკივილის სინდრომი, ყოველწლიურად იმატებს და უკვე 74%-ს მიაღწია. ექსპერიმენტული მონაცემები ამტკიცებენ იმას, რომ ტკივილი, თრგუნავს რა იმუნურ მექანიზმებს, ზრდის სიმსივნის ზრდას. ტკივილის მდგომარეობა გადამწვეტი საფუძველია ეფექტური მკურნალობის დანიშვნისთვის, რაც წარმოადგენს პაციენტის სიცოცხლის ხარისხზე მისი მნიშვნელოვნად უარყოფითი გავლენის ღრმა რწმენას. თუმცაღა, ტკივილის სინდრომის თერაპიის შედეგები ყოველთვის არ შეესაბამება სასურველს.

ტკივილის შეგრძნება განუწყვეტლივ უკავშირდება მძიმე ემოციურ განცდებს, რომლებსაც შეუძლიათ შეცვალონ ავადმყოფის ცხოვრების წესი, გახდეს მთავარი სამოტივაციო ფაქტორი, რომელიც განსაზღვრავს მის ქცევებსა და ქმედებებს, - ამასთან მიმართებაში, ტკივილი შეგვიძლია შევადაროთ ისეთივე განცდებს, როგორებიცაა შიშობილი და წყურვილი. ტკივილის სინდრომის ფართო გავრცელება საზოგადოებისთვის მნიშვნელოვან მატერიალურ, სოციალურ და სულიერ დანაკარგებს უკავშირდება. ჩვენი წინაპრები იძულებულნი იყვნენ, დაეჭვებინათ მორალისტებისთვის (და არა ექიმებისთვის), რომლებიც მათ არწმუნებდნენ ტკივილის შეგრძნების საჭიროებასა და სარგებელში, უკრძალავდნენ, „არაბუნებრივი“ ტკივილგამაყუჩებელი საშუალებების გამოყენებას, როგორცაა, მაგალითად, ანესთეზია მშობიარობის დროს. დღეს, ექიმებს, დიაგნოსტიკური პროცედურების ან ოპერაციების ჩატარების დროს, არ შეუძლიათ მათ პაციენტებს მისცენ უფლება იტანჯონ, „მათივე კეთილდღეობისთვის“.

ტკივილის ფიზიოლოგიის პირველი სამეცნიერო კონცეფციები XIX ასწლეულის დასაწყისში გაჩნდა. ეს იყო ტკივილის მექანიზმების შესწავლაში გარღვევების საუკუნე, რომელმაც არა მხოლოდ მეცნიერებს მისცა საშუალება, უკეთ გაეგოთ ტკივილი, არამედ, ზოგჯერ შეემსუბუქებინათ კიდევაც ის. XX საუკუნეში იმუნოჰისტოქიმიის, ნეიროფარმაკოლოგიისა და ნეიროფიზიოლოგიის მიღწევებმა საშუალებას მისცეს, მომხდარიყო უდიდესი აღმოჩენა ტკივილის პათოფიზიოლოგიაში [1]. ტკივილის კვლევის საერთაშორისო ასოციაციის კლასიფიკაციის მიხედვით, ტკივილი ევოლუციურად

გამომუშავებული რეაქციაა, რომელიც ჩნდება ორგანიზმზე დამაზიანებელი ფაქტორების შემოქმედებისას, თავისებური სუბიექტური „უსიამოვნო სენსორული და ემოციური განცდების“ ჩათვლით და ორგანიზმის ინტეგრაციულ პასუხს, რომელიც მიმართულია დამაზიანებელი ფაქტორის მოცილების ან დამატებითი ზიანის მიყენების თავიდან აცილებისკენ.

ტკივილის თანამედროვე თეორია, რომელიც ეფუძნება როგორც უცხოელი, ისე თანამემამულე მეცნიერების მონაცემებს. გამოყოფს სპეციფიკურ ტკივილის რეცეპტორებს, აფერენტულ გზებსა და თავის ტვინის სტრუქტურებს, რომლებიც ახდენენ ტკივილის შეგრძნებისა და მასზე ორგანიზმის რეაქციის ფორმირებას. მოცემული თეორიის თანახმად, ტკივილი ჩნდება ნოციცეპტიური (ალგოგენური) სისტემის აქტივობის პრევალირებისას, ჯანმრთელ ორგანიზმში მუდმივად მომუშავე ანტინოციცეპტიური (ანტიალგოგენური) სისტემის წინააღმდეგ. ტკივილის წარმოქმნის ამგვარი მექანიზმი ფიზიოლოგიურია, რომელიც მიმართულია დამაზიანებისგან თავდაცვისაგან და ზრდის რა ორგანიზმის ადაპტაციურ შესაძლებლობებს. ტკივილის წარმოქმნის მექანიზმი მჭიდრო კავშირშია ანთებით პროცესთან (ანთების ფიზიკურ-ქიმიური და ნეიროტროფიკული თეორიები), რომლებიც ასევე წარმოადგენენ დაცვის მექანიზმებს, პათოლოგიური ფაქტორის ნეიტრალიზაციის საშუალებას, რომელიც ჰომეოსტაზის დარღვევას იწვევს.

გარდა ამისა, არსებობს პათოლოგიური ტკივილი (ნეიროპათიული), რომელიც ჩნდება გამტარი სისტემის პერიფერიულ ან ცენტრალურ, ან ტკივილის მიმართ მგრძობიანობის კონტროლის რგოლებში დარღვე-

ვების შედეგად, და აქვეითებს რა ორგანიზმის შესაძლებლობას ადაპტაციის მიმართ. ტკივილის მრავალი სინდრომი კლინიკურად ვლინდება შერეული ნოციგენური და ნეიროგენული ელემენტებით. მაგალითად, სიმსივნეები იწვევს ქსოვილების დაზიანებას და ნერვების კომპრესიას; შაქრიანი დიაბეტის დროს, ტკივილი ჩნდება პერიფერიული სისხლძარღვების დაზიანების შედეგად, ნეიროგენული - ნეიროპათიის შედეგად; მალთაშუა დისკების თიაქრის დროს, რომლებიც აწვება ნერვულ ფესვებს, ტკივილის სინდრომი მოიცავს მწველ და დარტყმით ნეიროგენულ ელემენტს.

ასევე არსებობს ტკივილის ფსიქოგენური თეორია. მისი მნიშვნელობა დისკუსიის საგანია, თუმცაღა, ფართოდაა ცნობილი, რომ პაციენტის ფსიქოტიკი ქმნის ტკივილის შეგრძნებებს. იგი ძლიერდება ისტერიულ პირებში, და უფრო მუსტად ასახავს რეალობას, არაისტერიული ტიპის პაციენტების შემთხვევაში. სხვადასხვა ეთნიკური ჯგუფების წარმომადგენლები განსხვავდებიან პოსტოპერაციული ტკივილის აღქმაში. ევროპული წარმომადგენლები ადამიანები ნაკლებად ინტენსიურ ტკივილს აღნიშნავენ, ნეგროიდული რასის ამერიკული წარმომადგენლები პირები ან ლათინოამერიკელები. ასევე, მათში აღინიშნება ტკივილის შედარებით დაბალი ინტენსივობა, ამიერიდან შედარებით, მიუხედავად იმისა, რომ ეს განსხვავებები არც ისე მნიშვნელოვანია [2]. ტკივილი ხშირად იწვევს შფოთვის და დაძაბულობას, რაც კიდევ უფრო აძლიერებს მის აღქმას. ეს გვიჩვენებს ტკივილის კონტროლისას ფსიქოთერაპიის გამოყენების მნიშვნელობას.

ცნობებმა, რომლებიც მიღებულია ტკივილის მექანიზმების შესწავლის შედეგად, გამოყენება ჰპოვა მედიცინის სხვადასხვა მიმართულებაში. ახალმა ტექნოლოგიებმა და მედიკამენტოზურმა საშუალებებმა საშუალება მოგვცეს, ეფექტურად ვმართოთ ტკივილი. ტრადიციული მედიცინის არსენალში მრავალი ტკივილგამაყუჩებელი პრეპარატია. რატომ არაა ეს პრეპარატები ყოველთვის ეფექტური?

თუკი ტკივილის სინდრომის პათოგენეზში წამყვანი როლი ანთების მექანიზმებს უჭირავს, მაშინ ამგვარი ტკივილის კუპირებისთვის, ტრადიციული თერაპია გთავაზობს არასტეროიდულ ანთების საწინააღმდეგო პრეპარატებს (ასპ), რომლებიც წარმოადგენენ რა ციკლოოქსიგენაზა (ცოგ) 1-ისა და ცოგ 2-ის სელექტიურ და არასელექტიურ ბლოკატორებს. თუმცაღა, მიუხედავად დამტკიცებული ეფექტურობისა, ამ ჯგუფის პრეპარატებს გართულების მაღალი რისკი აქვს. განსაკუთრებით, მათი ხანგრძლივად გამოყენებისას. არასელექტიური მოქმედების (ასპ-ის) ყველაზე საშიშ გვერდით მოვლენას წარმოადგენს კუჭის ლორწოვან გარსში პროსტაგლანდინების სინთეზის დათრგუნვა, რაც ვლინდება საჭმლის მომწელებელი ტრაქტის მხრივ გართულებებით. მათი გამოყენება სიფრთხილით უნდა მოხდეს ბრუნქიალური ასთმის და თირკმელების ფუნქციის დარღვევის მქონე პაციენტებში. ასპ-ის უმრავლესობას ანტითრომბოციტული მოქმედება აქვს, ზრდის რა სისხლდენის რისკს. გარდა ამისა, თითოეულ ასპ-ისთვის არსებობს ინდივიდუალური გვერდითი მოვლენები, ამიტომ, ექიმი, რომელიც ამ ჯგუფის პრეპარატებს უწევს რეკომენდაციას, მრავალ

შემლედვას და გვერდით მოვლენებს აწყდება მისი პაციენტების შემთხვევაში. ცალკე უნდა აღინიშნოს, რომ ასპ, უპირატესად, სიმპტომური მკურნალობისთვის გამოიყენება და დროებითი ეფექტი აქვს. მათი დანიშვნა საშუალებას იძლევა, გარკვეული დროით მოიცილოს ტკივილის სინდრომი, თუმცა, დაზიანებული ორგანოს ფუნქციების აღდგენის გარეშე.

ოპოიდური ანალგეტიკების გამოყენება ასევე უკავშირდება მრავალ გვერდით ეფექტს: გულის შეკუმშვის სიხშირის დაქვეითებას, გულისრევას, ღებინებას, შეკრულობას, ბრონქოსპაზმს, შარდისა და ნაღვლის გამოყოფის შეკავებას, ალერგიას, თავის ტკივილსა და სხვა. ყველაზე საშიშ გვერდით ეფექტებს წარმოადგენს სუნთქვის დათრგუნვა, სისხლძარღვოვანი კოლაფსის და ნარკოტიკული დამოკიდებულების განვითარების ალბათობა.

ნეიროპათიული ტკივილისას იყენებენ ანტიდეპრესანტებს, ანტიკონვულსანტებს, ადგილობრივ ანესთეტიკებს, მიორელაქსანტებს, რომლებსაც ასევე აქვთ ნაკლოვანებები. მოცემული პრეპარატებიდან თითოეულს გვერდითი მოვლენა აქვს. ყველა აღნიშნული საშუალების შეთავსება, ეფექტის გასაძლიერებლად, არ შეიძლება, მათი გამოყენების ხანგრძლივობა შემლედულია. მეტად გავრცელებული გვერდითი ეფექტი - პირდაპირი ტოქსიკური მოქმედებაა, კერძოდ, კარდიო- და ჰეპატოტოქსიკურობა, ჰიპოტონია, ნერვული სისტემის მხრიდან - ძილიანობა, თავბრუსხვევა, ატაქსია, მეხსიერების დაქვეითება და კოგნიტიური ფუნქციების შესუსტება, შესაძლებელია ჰალუცინოგენური სინდრომი, სისხლის შემადგენლობაზე მეგავლენა, სისხლის ბიოქიმიური მაჩვენებლების ცვლილება, სქესობრივი ფუნქციების დარღვევა და სხვ.

ტკივილის თერაპიის მიმართ საზოგადოდ მიღებული მიდგომა უზრუნველყოფს სწრაფ და გამოხატულ ეფექტს, თუმცაღა, იგი არაა მიმართული თვითრეგულაციის დარღვეული ფუნქციების აღდგენისკენ. სტანდარტული ალოპათიური პრეპარატები მოქმედებენ ტკივილის მექანიზმზე, ეფუძნებიან რა შემდეგ პრინციპებს:

- ანთების საწინააღმდეგო — ასპ-ის მიღება;
- კომპენსაცია — ტკივილის მოხსნა, სპაზმოლიზური საშუალებების გამოყენებით;
- ტკივილის სიმპტომების დათრგუნვა, რეცეპტორების ბლოკადის გზით (ტკივილგამაყუჩებელი პრეპარატებით ბლოკადა, მიორელაქსანტების მიღება);
- ჩანაცვლება (ოპოიდური ტკივილგამაყუჩებელი პრეპარატების მიღება).

სწორედ ამიტომ ისინი ახდენენ ტკივილის სინდრომის მხოლოდ დროებით კუპირებას, არ ახდენენ რა ტკივილის გაჩენის მიზეზის პრობლემის მოგვარებას. ბიორეგულაციური მიდგომა, საშუალებას იძლევა, მოხდეს ტკივილის მკურნალობა არა მხოლოდ ეფექტურად, არამედ უსაფრთხოდაც, მოქმედებს რა მის გამომწვევ მიზეზზე.

ბოლო ხანებში, ექიმები სულ უფრო ხშირად მიმართავენ პათოგენეტიკური ბიორეგულაციური თერაპიის (პბთ) შესაძლებლობებს, კომპლექსური ბიოლოგიური პრეპარატების (კბპ) გამოყენების გზით.

კბპ-ის მოქმედების მექანიზმი ეფუძნება მსგავსობის, ინიციაციის, აქტივაციისა და რეგულაციის პრინციპებს.

კბპ-ის გამოყენება ხელს უწყობს ორგანიზმის რეგულაციურ სისტემებში ცვლილებების ნორმალიზაციას, რომლებიც ჩნდება ეგზოგენური და ენდოგენური წარმოშობის გამლიზანების პათოლოგიური, დესტრუქციული მოქმედების საპასუხოდ. ეს ეფექტი მიიღწევა უჭრედებისა და უჭრედშორისი მატრიცის დეტოქსიკაციისა და დრენაჟის, იმუნური პროცესების მოდულაციის, ქსოვილებში ენერგოდეფიციტის მოცილების გზით, უჭრედშიდა ფერმენტული სისტემების განბლოკვის გზით. კბპ-თერაპიის მიზანს წარმოადგენს ორგანიზმის გადაყვანა მდგრადი ჰომეოსტაზის მდგომარეობაში, ყველა ორგანოსა და სისტემის სტრუქტურებისა და ფუნქციების აღდგენა, სრული გამოჯანმრთელება, მათ შორის, ტკივილის სინდრომის კუპირება.

კბპ-ს, როგორც პბთ-ის ძირითადი ინსტრუმენტს, ორიგინალური კომპლექსური შემადგენლობა აქვს, შეიცავს ბუნებრივად აქტიური კომპონენტების ზემოქმედებას. მათ, პრაქტიკულად, არ აქვთ გვერდითი მოვლენები, შეიძლება მათი ხანგრძლივი გამოყენება და ამასთან, არ იწვევს მიჩვევას, კბპ-ის უმრავლესობის გამოყენება შეიძლება ორსულებში, მათი გამოყენება ნებადართულია ბავშვებშიც. ეს სამკურნალწამლო საშუალებები ერთმანეთს, ასევე ტრადიციული პრეპარატებით სტანდარტულ მკურნალობას ესადაგება, მათი გამოშვება სხვადასხვა ფორმით ხდება, რაც საშუალებას იძლევა, მოხდეს სამკურნალწამლო სუბსტანციების სხვადასხვა გზით შეყვანა მაგ: კანში, სახსარში ან პერიარტიკულარულად, სეგმენტურად (ბიოპუნქტურის მეთოდით), ასევე აკუპუნქტურის წერტილებში (ჰომეოსინიატრია), საშუალებას იძლევა, ადგილობრივად მოხდეს ანთებისა და ტკივილის კერაზე ზემოქმედებად, უშუალოდ ნოციციპტორულ და ანტინოციციპტორულ სისტემებზე, რაც გვეხმარება, მოხდეს ტრადიციული თერაპიის ოპტიმიზაცია, ასევე, რიგ შემთხვევებში, შესაძლებელია დამოუკიდებლად გამოყენება.

ანთებითი გენეზის ტკივილის სინდრომის თერაპიაში, კბპ-ებს შორის პირველ ადგილზე უნდა დავაყენოთ **ტრაუმელი S** («ბიოლოგიურ ჰაილომეტელ ჰეველ GmbH», ბადენ-ბადენი, გერმანია). ტრაუმელი S წარმოადგენს უნივერსალურ ანთების საწინააღმდეგო პრეპარატს, რომელიც ფართოდ გამოიყენება ტკივილის სინდრომის თერაპიაში, ნებისმიერი ლოკალიზაციის ანთებითი პროცესების, ასევე, მწვავე ტრავმის დროს. მოცემული პრეპარატის კომპლექსური ზემოქმედება განისაზღვრება მის შემადგენლობაში მცენარეული და მინერალური წარმოშობის 14 კომპონენტის არსებობით. ეს კომპონენტები საშუალებას იძლევიან, სწრაფად მოახდინონ შეშუპების და სისხლჩაქცევის კუპირება დაზიანებულ ქსოვილში, გაზარდონ სისხლძარღვების ტონუსი, შეამცირონ მათი კედლების გამტარობა, ხელი შეუწყონ სისხლდენის შეწყვეტას, დააჩქარონ დაზიანებული ადგილის რეგენერაციის პროცესები. პრეპარატის ძირითადი მოქმედება მიმართულია ოპტიმიზაციის, ანთების დასრულებისა და ტკივილის სინდრომის კუპირებისკენ. უნდა აღინიშნოს, რომ Arnica montana, პრეპარატი ტრაუმელ S-ის შემადგენლობაში შედის, ჰომეოპათიური პროპორციებით აძლიერებს ანალგეზიურ ეფექტს, შერჩევითი ზემოქმედების გზით, მგრძობიარე ნერვული დაბოლოებების პრესინაფსური

მემბრანების დონეზე, ახდენს რა აცეტილქოლინის გამოყოფის ბლოკირებას, რის შედეგადაც დგება სწრაფი ანალგეზიური ეფექტი.

შაკიკის პათოგენეზში, ტრიგემინოვასკულარული თერაპიის თანახმად, მნიშვნელოვან როლს თამაშობს სისხლძარღვების დილატაცია, სისხლის მიმოქცევის შენელება, სისხლძარღვთა გამტარობის გაძლიერება, ნეიროპეპტიდების ზემოქმედებით და მენინგეალური სისხლძარღვების ასეპტიკური ნეიროგენული ანთების კერის გაცენა, რაც ახდენს თავის ტკივილის პროვოცირებას. შედეგად, მოცემულ სიტუაციაში კბპ ტრაუმელი S-ის, როგორც ანთების საწინააღმდეგო პრეპარატის გამოყენებას, შეუძლია შაკიკის შეტევის კუპირება.

ტკივილგამაყუჩებელი და ანთების საწინააღმდეგო ეფექტის გარდა, ტრაუმელ S-ს აქვს ანტიექსუდაციური, მარეგენირებელი, იმუნომოდულაციური თვისებები და შესაძლებელია გამოიყენოთ როგორც ანგიოპროტექტორი, ან სისხლძარღვლმდგენი. ეს საშუალებას იძლევა, კბპ ტრაუმელი S მივაკუთვნოთ ტკივილის დროს პირველი რიგის არჩევის პრეპარატს, მრდასრულებსა და ბავშვებში.

ასპ-თან მსგავსი მოქმედებისას, ტრაუმელ S-ს არ აქვს გვერდითი ეფექტები, რომლებიც დამახასიათებელია ასპ-ისთვის (როგორც სელექტიური, ისე არასელექტიური), ამიტომ შესაძლებელია მისი ხანგრძლივი გამოყენება. 4 სამკურნალო ფორმის (საინექციო სხნარი, ტაბლეტები, მალამო, გელი) არსებობა, საშუალებას იძლევა, ავირჩიოთ ყველაზე მოსახერხებელი და ოპტიმალურად შევუთავსოთ ერთმანეთს.

ექიმები ტრაუმელი S-ს ფართოდ იყენებენ სპორტულ-საყოფაცხოვრებო და პოსტოპერაციული ტრავმების კომპლექსურ თერაპიაში, სახსრებში დეგენერაციულ-დისტროფიული პროცესების, ყელ-ყურ-ცხვირის ანთებითი პროცესების, გულ-სისხლძარღვთა და სასუნთქი სისტემების, საჭმლის მომწელებელი ტრაქტის პათოლოგიების და სხვ. მკურნალობაში. პრეპარატი გამოიყენება ნევროლოგიაში, მონოთერაპიის სახით, თავის ქალა-ტვინის მსუბუქი ტრავმების, ოსტეოქონდროზის, ნერვული სისტემის ვერტებრალური და ექსტრავერტებრალური გენეზის დაავადებების მკურნალობისას.

ამგვარად, ევროპის ანტირევმატიოლოგიური ლიგის მიერ ჩატარებულმა რანდომიზებულმა კონტროლირებულმა კვლევამ (2012 წ.) დაადასტურა, რომ პრეპარატი ტრაუმელი S (მალამოსა და გელის ფორმით), კოჭის სახსრის იოგების დაჭიმვისას, ისეთივე ეფექტურია, როგორც ვოლტარენ გელი (დიკლოფენაკის 1%-იანი გელი) ტკივილის შემცირებასა და კოჭის სახსრის ფუნქციის გაუმჯობესების კუთხით [3].

კბპ ტრაუმელი S-ის ეფექტურობა ასევე დადასტურდა ადრე ჩატარებული ორმაგად ბრმა რანდომიზებული კვლევით, რომლის მიზანსაც წარმოადგენდა პრეპარატი ტრაუმელი S-ის (მალამო) ეფექტურობისა და ამტანობის შეფასება, დიკლოფენაკის მალამოსა და პლაცებოსთან შედარებით, ტენდინოპათიების მკურნალობისას [4]. ჩატარებული კვლევის შედეგების თანახმად, მალამო ტრაუმელი S-ის გამოყენება საშუალებას იძლევა, მნიშვნელოვნად სწრაფად მოხდეს ნორმალურ ფიზიკურ აქტივობასთან დაბრუნება, ასევე, აღინიშნებოდა

ტკივილის სინდრომის უფრო გამოხატული კუპირება, დიკლოფენაკთან შედარებით.

დადგენილია კარგი ანალგეზიური და ანთების საინ-
ნააღმდეგო ეფექტი, კბ ტრაუმული S-ის (საინექციო
ხსნარი) გამოყენებისას ადგილობრივ ანესთეტიკებთან
(ნოვოკაინი 0,5 % ან ლიდოკაინი 1%) კომპლექსში,
ბიოპუნქტურის მეთოდით, ტკივილის სინდრომის კუ-
პირებისთვის, სხვადასხვა ეტიოლოგიის ართროზების,
სპონდილოართროზების, მხარბეჭის პერიართრიტე-
ბის, ნეიროპათიული ტკივილის სინდრომების, შაკიკის
დროს, კბ სპასკუპრელთან კომპლექსში - მიოგელო-
ზების მკურნალობისას [5].

ტკივილის სინდრომის განვითარების მნიშვნელოვან
მიზეზს წარმოადგენს გლუვი და განივზოლიანი კუ-
ნთების სპაზმი. ამ შემთხვევაში, ტკივილის მიზეზს წა-
რმოადგენს სპაზმის შედეგად მექანოოციციპტორების,
ქემონოციციპტორების გაღიზიანება, რომელთა სტიმუ-
ლაციაც ხდება პირდაპირი დაზიანების შედეგად, ასე-
ვე, ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერებებით, ანთების
მედიატორებით, რომლებიც ინტენსიურად ყალიბდება
ანთებისა და იშემიის კერაში, რომელიც გამოწვეულია
სპაზმით. ეს საკმაოდ ფართოდ გავრცელებული კლი-
ნიკური მდგომარეობაა. მოცემულ სიტუაციაში, პბთ-ის
კუთხით, მიზანშეწონილია კბ **სპასკუპრელი** („ბიო-
ლოგიკურ ჰაილმიტელ ჰეელ GmbH», ბადენ-ბადენი,
გერმანია). პრეპარატის შემადგენლობაში შედის მცენა-
რეული და მინერალური წარმოშობის 11 კომპონენტი
და მიუხედავად ამ კომპონენტების უპირატესად მცირე
პოტენციით შემცველობისა, შემადგენლების კომპლექ-
სური მოქმედება უზრუნველყოფს ძალიან სწრაფ კლი-
ნიკურ სპაზმოლიზურ და ტკივილგამაყუჩებელ ეფექტს.
პრეპარატის მოქმედება მიმართულია სპაზმისა და ტკი-
ვილის განვითარების ცენტრალური და პერიფერიული
მექანიზმებისკენ. ცენტრალური მოქმედება განპირობე-
ბულია ცენტრალურ და ვეგეტატიურ ნერვულ სისტემებს
შორის ბალანსის აღდგენით - ტკივილთან დაკავშირე-
ბული სტრესის შემცირება და მოტორიკის დარღვევის
კუპირება, რომელიც გამოწვეულია სტრესით. პერიფე-
რიული მოქმედება ვლინდება გლუვი და განივზოლი-
ანი კუნთების რელაქსაციით, ტკივილის შემცირებით,
რომელიც გამოწვეულია სპაზმითა და კრუნჩხვებით.
მოცემული პრეპარატის გამოყენების კიდევ ერთ წე-
რტილს წარმოადგენს ფუნქციის აღდგენა და ნორმალი-
ზაცია წარმოადგენს - დიარეისა და მეტეორიზმისკენ
მიდრეკილების დაქვეითება, ლორწოს გამოშუშავე-
ბის შემცირება. სპასკუპრელს ფართოდ გამოიყენებენ
სპაზმური ტკივილის შეტევების კუპირებისას, საჭმლის
მომწელებელი ტრაქტისა და ღვიძლის, შარდ-სასქესო
სისტემის, მათ შორის მენსტრუალური ტკივილის, გა-
ნივზოლიანი კუნთების სპაზმების, ლუმბარგოს დროს,
კუნთოვან დაძაბულობასთან ერთად, დაძაბვისას თავის
ტკივილისა და შაკიკის, პულმონოლოგიაში ობსტრუქ-
ციული მდგომარეობების (ბრონქიტი, ფილტვის ქრო-
ნიკული ობსტრუქციული დაავადება, ბრონქული ასთმის
შეტევების კომპლექსური თერაპია), დაავადებებისა და
სპაზმური მდგომარეობების დროს. პრეპარატ სპასკუ-
პრელის უპირატესობას წარმოადგენს მაღალი, ტრა-
დიციულ სპაზმოლიზურ საშუალებებთან შედარებადი
ეფექტურობა, როგორც მწვავე, ისე ქრონიკული მდგო-

მარეობების დროს, მისი უსაფრთხოება და ხანგრძლი-
ვი გამოყენების შესაძლებლობა. თუმცა, უნდა აღინიშ-
ნოს, რომ კბ სპასკუპრელის გამოყენება უკუნაჩვენებია
ორსულობისა და ლაქტაციის, სამკურნალო გვირილის
ან პრეპარატის სხვა კომპონენტების მომატებული
მგრძობელობისას. სპასკუპრელი გამოდის გამოყენე-
ბისთვის მოსახერხებელ ფორმებში: საინექციო ხსნარი,
რექტალური სუპოზიტორები, ტაბლეტები.

საჭმლის მომწელებელი ტრაქტისა და შარდსასქესო
სისტემის სპაზმის ეპიზოდების მქონე 12 წლამდე ასაკის
ბავშვებში კბ სპასკუპრელისა და გიოსციტის ბუტილ-
ბრომიდის ეფექტურობის შედარებით ანალიზში ნაჩი-
იყო, რომ ორივე პრეპარატით თერაპია იწვევდა მდგო-
მარეობის მსგავსი ეფექტით გაუმჯობესებას, სპაზმისა
და ტკივილის კუპირებას, ძილის და საკვების მიღების
დარღვევების ნორმალიზებას [6, 7].

გასტრიტის მქონე ავადმყოფების სხვა შედარებით პლა-
ცებო კონტროლირებად ვლევებაში, აღინიშნა კბ გასტ-
რიკუმელითა და სპასკუპრელით მკურნალობის კარგი
შედეგი, რომელიც თანხვედრაში მოდიოდა მეტოკლოპ-
რამიდითა და ანთაციდით მკურნალობის სქემის ეფექტუ-
რობასთან. ავტორები ასევე აღნიშნავენ მოცემული
პრეპარატების უპირატესობას, რეტოქსიკური მოქმედე-
ბის, ტოქსიკურობისა და გამოყენების ხანგრძლივობისა
და ასაკის გამო შემლუღვის არქონის გამო [8].

ასევე, ჩატარდა კბ სპასკუპრელისა და სპიგელონის
კლინიკო-ფსიქოლოგიური მოქმედების ეფექტურო-
ბის კვლევა ქრონიკული თავის ტკივილის თერაპიაში.
მოცემული კომბინაციის გამოყენება მაინიცირებელი
თერაპიის რეჟიმის სახით სარწმუნოდ ამცირებს ცეფა-
ლგიური სინდრომის გამოხატულობას, დაძაბულობისა-
სა თავის ტკივილის და ქრონიკული თავის ტკივილის
დროს, არტერიული ჰიპერტენზიის მქონე პაციენტებში
და მკურნალობისას არტერიული წნევის სამიზნე დონის
მიღწევით [9].

აღნიშნულია კბ სპასკუპრელის გამოყენების კლი-
ნიკური ეფექტურობა, სხვადასხვა ეტიოლოგიის ტკი-
ვილის სინდრომის კბ-ით ბიოპუნქტურის მეთოდით
მკურნალობისას - საჭმლის მომწელებელი ტრაქტისა
და ბილიარული სისტემის მწვავე დაავადებები (ქოლე-
ცისტიტი, ღვიძლის კოლიკები, ნაწლავური კოლიკები),
მიოგელოზების, დაძაბვისას თავის ტკივილის, შაკიკის
მკურნალობისას [10].

კბ **ვიბურკოლი** („ბიოლოგიკურ ჰაილმიტელ ჰეელ
GmbH“, ბადენ-ბადენი, გერმანია) გამოიყენება ტკი-
ვილის სინდრომის დროს ორსულებსა და ბავშვებში.
პრეპარატი ვიბურკოლი შედგება 6 კომპონენტისგან
(ხუთი მცენარეული და ერთი მინერალური), რის წყა-
ლობითაც აქვს კომპლექსური ტკივილგამაყუჩებელი,
სპაზმოლიზური და დეზინტოქსიკაციური მოქმედება,
ახდენს ვეგეტატიური ნერვული სისტემის ბალანსის
ნორმალიზებას. ვიბურკოლი აღადგენს ნეიროიმუნო-
ენდოკრინულ ბალანსს ანთების ჰიპერრეაქტიური მი-
მდინარეობისას, ტკივილის სინდრომთან, გამოხატულ
შეშუპებასთან და ჰიპერთერმიასთან ერთად, რაც კლი-
ნიკურად ვლინდება მოცემული სიმპტომების გამოხატუ-
ლებისას. მისი გამოყენება ხდება სპაზმური და ანთე-
ბითი გენგის ადგილობრივი ტკივილის, შფოთვისა
და აგზნების მდგომარეობაში, რომლებიც თან ახლავს

ტკივილის სინდრომს.

კბპ ვიბურკოლის უპირატესობას წარმოადგენს ტკივილის სინდრომის სწრაფი შემცირება ანთებითი პროცესებისა და ცხელებისას მომატებული რეფლექსური აგზნების დროს, უსაფრთხოა ახალშობილებში და ორსულებში, წამლის მოსახერხებელი ფორმა, თავსებადია სხვა პრეპარატებთან.

ვიბურკოლის გამოყენება შესაძლებელია ორსულებშიც, საშვილოსნოს მომატებული ტონუსის შემთხვევაში, როდესაც მუცლის მოშლის საფრთხე არსებობს, ასევე, მშობიარობისთვის მომზადების მიზნებისთვის, ბავშვებში ტკივილის სინდრომისას, მათ შორის, კბილების ამოჭრის დროს. ამის დასტურად შესაძლებელია შემდეგი კლინიკური კვლევების შედეგების წარმოდგენა. კბპ კონენიმ კომპოზიტუმისა და ვიბურკოლის გამოყენებას სამშობიარო მოქმედებების სისუსტის პროფილაქტიკისთვის, მშობიარობამდე და მშობიარობისას, მაღალი თერაპიული ეფექტი აქვს და საშუალებას იძლევა, თავიდან ავიცილოთ სამკურნალო საშუალებების დიდი ოდენობის დანიშვნა, რომლებიც პოტენციურად უარყოფით გავლენას ახდენს ნაყოფზე [11], აღინიშნება კომპლექსური ჰომეოპათიური პრეპარატის ვიბურკოლის (სუპოზიტორია) მაღალი ეფექტურობა მშობიარობისას ტკივილის გაყუჩებისთვის [12], დადებითი დინამიკა ვიბურკოლის სანთლების გამოყენებისას, ბავშვებში ნეიროგენული შარდის ბუშტის კომპლექსური მკურნალობისას [13].

კიდევ ერთი კბპ, რომელსაც იყენებენ გამოხატული ტკივილისა და სპასტიკური სინდრომებისას, საჭმლის მომნელებელი ტრაქტის (კუჭი, ნაწლავები, ნაღველმდენი გზები) ტკივილის სინდრომისას, თავისა და კბილის

ტკივილისას ზრდასრულებსა და ბავშვებში, წარმოადგენს **დიზოლვინი** („ჰერბამედი აგ“, შვეიცარია). კბპ დიზოლვინის შემადგენლობაში შედის 5 მცენარეული კომპონენტის ჰომეოპათიური გამონაწერები, რომლებიც განაპირობებენ პრეპარატის შემდეგ ფარმაკოლოგიურ თვისებებს: ტკივილგამაყუჩებელი, სპაზმოლიზური, სიცხის დამწვევი, სედაციური, ანთების საინიანაღმდეგო, მთრთიმლავი. პრეპარატის ანთების საინიანაღმდეგო ეფექტი განხორციელდება აქტიური მცენარეული კომპონენტების კომპლექსური, სპეციალურად შერჩეული შემადგენლობისა და ტკივილის განვითარების მექანიზმებზე პირდაპირი ბიორეგულაციური ზემოქმედების წყალობით, რაც საშუალებას იძლევა, მივალნოთ სწრაფ და გამოხატულ ეფექტს. შემადგენლობაში მცენარეული კომპონენტების არსებობა, რომლებიც ასკორბინისა და სალიცილის მჟავებს შეიცავენ, უზრუნველყოფს ძლიერ ანტიოქსიდაციურ ეფექტს, თრომბოზის პროფილაქტიკურ მოქმედებას, ამასთან, უზრუნველყოფს რა ანთებითი დაავადებების განვითარებასა და ანთების კერაში მტკივნეული შეგრძნებების აქტივობის შემცირებას. მთრთიმლავი (ტანინები) ნივთიერებების მაღალი შემცველობა აძლიერებს პრეპარატის დამცველობით და ანალგეზიურ ეფექტს.

ამგვარად, კბპ წარმოადგენს ახალ ეფექტურ ინსტრუმენტს ტკივილის თერაპიაში, რომელიც გავლენას ახდენს მისი განვითარების მექანიზმზე (ცხრილი).

ლიტერატურის ნუსხა იმყოფება რედაქციაში

Therapia. Український медичний вісник. 2013. № 2 (77). С. 75-78.

ცხრილი. კბპ-ის გამოყენების სქემა ტკივილის სინდრომის მკურნალობაში *			
პრეპარატი	გამოშვების ფორმა	გამოყენების რეჟიმები*	
		მწვავე გამოვლენის პერიოდი**	მწვავე გამოვლენის კუპირების შემდეგ
ტრაუმელი S	საინექციო ხსნარი	1 ამპულა დღეში 1-2-ჯერ, 3-5 ინექცია ი/ვ, ი/მ, კ/ქ და კ/შ, ტკივილის პროექციის ზონაში	1 ამპულა 1-3-ჯერ კვირაში
	მაღაპო, გელი	დაიტანეთ დამიანებულ უბანზე დღეში 5-6-ჯერ	შესაძლებელია ფონოფორეზით შეყვანა
სპასკუპრელი†	სუბლინგვალური აბები	1 აბი ყოველ 15 წუთში ერთხელ, 2 სთ-ის განმავლობაში. საჭიროების შემთხვევაში, გაიმეორეთ 2-3-ჯერ დღეში	1 აბი დღეში 3-ჯერ
	საინექციო ხსნარი	1 ამპულა დღეში 3-ჯერ c 4-სთიანი ინტერვალით ი/ვ, ი/მ, კ/ქ და კ/შ ტკივილის პროექციის ზონაში	1 ამპულა 1-3-ჯერ კვირაში
	რექტალური სუპოზიტორიები	1 სუპოზიტორია ყოველ 1-2 სთ-ში (დღეში 6-ჯერ)	1 სუპოზიტორია დღეში 3-ჯერ
ვიბურკოლი	სუბლინგვალური აბები	1 აბი ყოველ 15 წთ-ში, 2 სთ-ის განმავლობაში	1 აბი 3-ჯერ დღეში
	რექტალური სუპოზიტორიები	1 სუპოზიტორია 3-5-ჯერ დღეში	1 სუპოზიტორია დღეში 3-ჯერ
დიზოლვინი	წვეთები	30 წვეთი 3-ჯერ დღეში. მიღების კურსი წელიწადში 6 კვირამდე	

შენიშვნები. * ცხრილში წარმოდგენილია გამოყენების სქემები ზრდასრულებისთვის. ** გამოხატული ტკივილის სინდრომისას შესაძლებელია ტრადიციულ ანალგეტიკებთან ერთად გამოყენება.† სპასკუპრელი უკუნაჩვენებია ორსულობისა და ლაქტაციის პერიოდში.
ი/ვ — ინტრავენოზურად; ი/მ — კუნთში; კ/ქ — კანქვეშ; კ/შ — კანში.

რენინ-ანგიოტენზინ-ალდოსტერონის სისტემის ბლოკადის ვარიანტები: ევროპის კარდიოლოგიის საზოგადოების ხელმძღვანელობის 2016 წლის შეხედულება გულის უკმარისობის დიაგნოსტიკისა და მკურნალობის შესახებ



ლ. სიდოროვა

უკრაინის თავდაცვის სამინისტროს ეროვნული სამხედრო-სამედიცინო კლინიკური ცენტრი „მთავარი სამხედრო კლინიკური პოსპიტალი“, კიევი, უკრაინა

L. Sydorova

ევროპის კარდიოლოგთა საზოგადოების (ეკს) გულის მწვავე და ქრონიკული უკმარისობის (გუ) 2016 წლის ბოლო სახელმძღვანელოს ანალიზი ადასტურებს, რომ სპეციალისტების დაფინანსებული ყურადღების საგანს კვლავ წარმოადგენს ნეიროჰორმონალური სისტემების ბლოკადა, რომლებიც მონაწილეობენ გულ-სისხლ-ძარღვთა კონტინუუმში, მათ შორის, რენინ-ანგიოტენზინ-ალდოსტერონის სისტემის (რაას) ჰიპერაქტივობის ბლოკადა [10].

ავადმყოფების მკურნალობის სტრატეგია, ნეიროჰორმონების ქრონიკული ჰიპერაქტივაციის მედიკამენტოზური შეკავების საფუძველზე, საშუალებას იძლევა, განხორციელდეს პათოგენური თერაპია, რომელიც ზემოქმედებს რაას-ის ხანგრძლივ ქრონიკულ ჰიპერაქტივობაზე - გუ-ისა და იმ დაავადებების, რომლებიც ამ სინდრომისკენ უბიძგებენ, განვითარებისა და პროგრესირების ერთ-ერთი უმნიშვნელოვანეს ფაქტორს წარმოადგენს [20, 21].

ტრადიციულად, რაას-ის ბლოკატორებს მიეკუთვნება ანგიოტენზინგარდამქნელი ფერმენტის ინჰიბიტორები (იაცფ) და ანგიოტენზინი II-ის რეცეპტორების ბლოკატორები (ბრა). თუმცა, რაას-ის ბლოკადის განხორციელება შესაძლებელია რაას-ის კასკადის ყველა ეტაპზე - ანგიოტენზინიდან ალდოსტერონამდე (ნახ. 1). ბოლო ათწლეულების მანძილზე, აქტიურად შეისწავლებოდა რაას-ის ბლოკადისადმი სხვადასხვა მიდგომები, რომლებიც როგორც ანგიოტენზინოგენი → ანგიოტენზინი I → ანგიოტენზინი II → ალდოსტერონი (იხ. ნახ. 1) ჯაჭვის სხვადასხვა ეტაპზე ერეოდნენ, ისე ამ ბლოკადის სისრულის ხარჯზე ხდებოდა, სხვადასხვა ფარმაკოლოგიური მოქმედების მქონე პრეპარატების კომბინაციის გამოყენებისას.

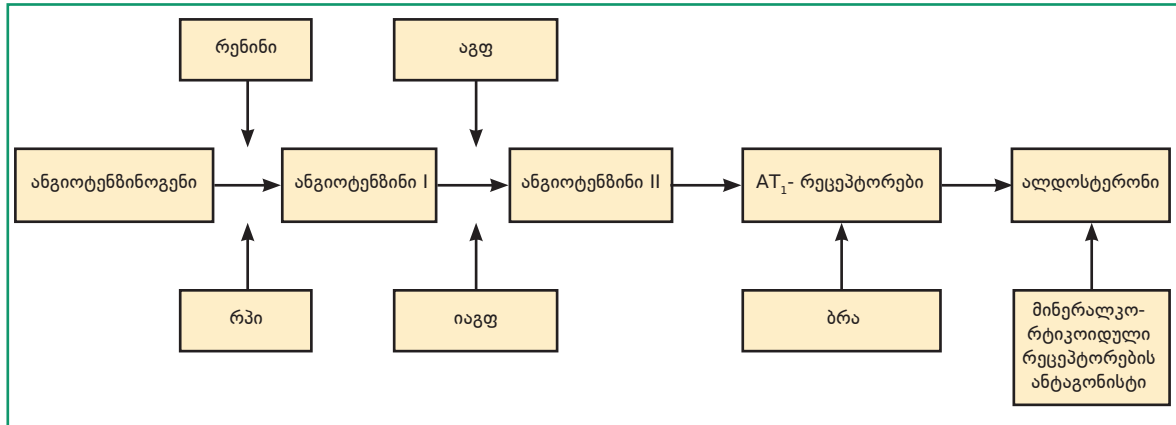
რაას-ის ბლოკადა რენინის პირდაპირი ინჰიბიტორის (რპი) გამოყენებით

რპი-ის გამოყენება საშუალებას იძლევა, დაითრგუნოს რაას-ის აქტიურობა, ვასკულის დასაწყისშივე (რენინის მონაწილეობით, ანგიოტენზინოგენი — ანგიოტენზინი I-დან 10 ამინომჟავას მოცილება) და თეორიულად, დამატებითი უპირატესობა უნდა ჰქონდეს გუ-ის მქონე პაციენტებში, რომლებიც იღებენ იაცფ-ს ან ბრა-ს, რენინის კომპენსაციური მომატების არსებობასთან დაკავშირებით.

ნეიროჰორმონების დონეზე რპი-ის (ალიქსირენი) გავლენა დამტკიცებული იყო 12-კვირიანი საერთაშორისო მულტიცენტრული პროსპექტული ორმაგად ბრმა პლაცებოთი კონტროლირებადი რანდომიზებული კლინიკური კვლევის (რკვ) ALOFT-ის შედეგებით, რომელშიც 300-მა პაციენტმა მიიღო მონაწილეობა, გუ-ის სტაბილური მიმდინარეობით, რომელიც ვერიფი-

ცირებული იყო თავის ტვინის ნატრიურული პეპტიდის დონის მიხედვით, II-IV ფუნქციონალური კლასით (ფკ), ნიუ-იორკის გულის ასოციაციის კლასიფიკაციით (NYHA) [30]. ამ კვლევის შედეგებმა დემონსტრირება მოახდინეს, რომ ალიქსირენის მიღებამ, იაცფ-ით ან ბრა-ითა და β-ადრენობლოკატორით თერაპიის ფონზე, ხელს უწყობს თავის ტვინის ნატრიურული პეპტიდის დონის შემცირებას, ალდოსტერონის ექსკრეციას შარდთან ერთად, სისხლში მისი კონცენტრაციის დონის ცვლილებების გარეშე, ასევე, რენინის აქტივობის შემცირებას სისხლის პლაზმაში, თავდაპირველად მისი მომატებული დონის მქონე პაციენტებში.

თუმცა, ეკს-ის 2016 წლის სახელმძღვანელოში, ალიქსირენი არაა რეკომენდებული, როგორც იაცფ-ის ან ბრა-ის ალტერნატივა, იმის გამო, რომ პრეპარატი არ აუმჯობესებს გამოსავლებს (არ ამცირებს გულ-სისხლძარღვთა სიკვდილიანობას და გუ-ის გამო განმეო-



ნახ 1: რაას-ის მედიკამენტოზური ბლოკადა სხვადასხვა დონეზე [7]

რებითი ჰოსპიტალიზაციის სიხშირეებს) პაციენტებში, რომელთა ჰოსპიტალიზაცია მოხდა გულის ქრონიკული უკმარისობის (გქუ) გამო, გულის მარცხენა წინაგულის განდევნის ფრაქციით (გფ) $\leq 40\%$ ან გორგლოვანი ფილტრაციის სიჩქარით (გფს) ≥ 40 მლ/წთ/1,73 მ², რაზეც მეტყველებს რკვ ASTRONAUT-ის შედეგები [10, 22].

ასევე, უნდა აღინიშნოს, რომ 2012 წელს, უსაფრთხოების კომიტეტის გადაწყვეტილებით, ნაადრევად შეწყდა კვლევა ALTITUDE იმის გამო, რომ შაქრიანი დიაბეტი (მდ) ტიპი 2-ის მქონე პაციენტებში, რომლებსაც შარდთან ერთად ალბუმინის მომატებული ექსკრეცია და შემცირებული გფს (30–60 მლ/წთ/1,73მ²), ან დიაგნოსტირებული გულ-სისხლძარღვთა დაავადება ჰქონდათ, და იღებდნენ ალიქსირენს, აღინიშნა თირკმელების დაზიანების პროგრესირების, არტერიული ჰიპოტენზიისა და ჰიპერკალიემიის განვითარების რისკი, ასევე, გულ-სისხლძარღვთა მოვლენების რაოდენობის ზრდა [11].

რკი-ის გამოყენება არ წარმოადგენს რენინის სინთეზის დამუხრუჭების ერთადერთ შესაძლებლობას. ამ პროცესს არეგულირებს სხვადასხვა იონების (Na⁺, Cl⁻, Ca⁺⁺) კონცენტრაცია სისხლის შრატში, ჰუმორალური ფაქტორები (პარათირეოიდული ჰორმონი, გლუკაგონი, ანგიოტენზინი II, ნატრიურული პეპტიდი და სომატოსტატინი) და შემოტანი გორგლოვანი არტერიების გაჭიმვის დონე. რენინის პროდუქციის ერთ-ერთ ძირითად მარეგულირებელ მექანიზმს წარმოადგენს β1-ადრენორეცეპტორების სტიმულაცია, თირკმელების იუქსაგლომულურ უჭრედებში. ამასთან დაკავშირებით, უნდა გავითვალისწინოთ, რომ β-ადრენობლოკატორები, რომლებსაც გუ-ის მქონე პაციენტები იღებენ, ხელს უწყობენ რენინის სინთეზის დაქვეითებას და ამასთან ერთად, ამცირებენ ანგიოტენზინი II-ის და მასთან დაკავშირებული არაკეთილსასურველი ეფექტების წარმოქმნას [8].

რაას-ის ბლოკადა იაგფ-ისა და ბრა-ის მეშვეობით

რაას-ის ბლოკადისთვის ძირითად პრეპარატებს წარმოადგენენ იაგფ და ბრა, რომლებიც განსხვავებულად ახდენენ ანგიოტენზინი II-ის არაკეთილსასურველ

ლი ეფექტების ბლოკირებას [15, 24, 41]:

- 1) სხვა ნეიროჰორმონალური სისტემების (სიმპათო-ადრენალინური, ვაზოპრესინის, ენდოთელინის) და ალდოსტერონის აქტივობის პოტენცირება;
- 2) ეფექტები, რომლებიც იწვევენ თირკმელების იშემიას, Na⁺-ისა და წყლის შეკავების მატებას და შემუშებით სინდრომს;
- 3) კორონარული და სისტემური ვაზოკონსტრიქცია, რომლებიც ხელს უწყობენ გულზე დატვირთვას და მიოკარდიუმის მოთხოვნას ჟანგბადზე;
- 4) უშუალოდ ტოქსიკურად დამაზიანებელი ზემოქმედება კარდიომიოციტებზე, იწვევს რა მათ დისფუნქციასა და ნეკროზს;
- 5) გენეტიკური პასუხისა და უჭრედული ზრდის რეაქციის სტიმულაცია, რაც იწვევს კარდიომიოციტების ჰიპერტროფიასა და ფიბრობლასტების ჰიპერპლაზიას (ფიბროზის განვითარებას);
- 6) ოქსიდაციური სტრესის აქტივაცია და ჟანგბადის აქტიური რადიკალების წარმოქმნა, უჭრედების პროგრამული დაღუპვის პროცესის (აპოპტოზი) აქტივაციით.

იაგფ ამცირებს ანგიოტენზინი II-ის დონეს სისხლის პლაზმაში, ახდენს რა მისი წარმოქმნის ძირითადი გზის ბლოკირებას (ანგიოტენზინი I-დან ანგიოტენზინი II-ადამქმნელი ფერმენტის ზემოქმედებით). თუმცა, ანგიოტენზინი II-ის გარდაქმნის ეს გზა ერთადერთი არაა. გუ-ისა და იაგფ-ით ხანგრძლივი თერაპიისას, ქიმაზების, კატეპსინებისა და ტონინის ზემოქმედებით, უჭრედულ დონეზე -აქტივირდება პეპტიდის სინთეზის დამატებითი გზები, განსაკუთრებით, ქსოვილოვან დონეზე [38]. ამ ჯგუფის პრეპარატებით ხანგრძლივი მკურნალობისას ხდება ანგიოტენზინი II-ის კონცენტრაციის თანდათან დაბრუნება საწყის მაჩვენებლებთან (ანგიოტენზინი II-ის დონის დაქვეითების ეფექტის „გასხლტომის“ ფენომენი, იაგფ-ით კონტროლის შედეგად) [36].

დღეისთვის, იაგფ რჩება გუ-ის მქონე პაციენტების მკურნალობისთვის საბაზისო პრეპარატების ჯგუფად, ხოლო მტკიცებითი მედიცინის პოზიციიდან, პაციენტთა ამ კატეგორიის მკურნალობისთვის რეკომენდებულია ხუთი იაგფ-ის გამოყენება [10]: ვაპტოპრილი (SAVE,) [16], ლიზინოპრილი (ATLAS) [31], რამიპრი-

ლი (AIRE) [18], ტრანდოლაპრილი (TRACE) [27] და ენალაპრილი (CONSENSUS, SOLVD) [17, 19].

ანგიოტენზინი II-ის არაკეთილსასურველი ეფექტები რეალიზდება AT1-რეცეპტორების მხრიდან. ხდება რა AT1-რეცეპტორების სელექტიური შეწყვეტა, ბრა ახდენს ანგიოტენზინი II-ის ეფექტების ბლოკირებას, მისი წარმოქმნის გზის მიუხედავად (ბრა-ის მოქმედების პირდაპირი მექანიზმები). გარდა ამისა, AT1-რეცეპტორების ბლოკატი იწვევს ანგიოტენზინი II-ის დაგროვებას სისხლის შრატში, რომელიც, AT1-რეცეპტორების ბლოკადის პირობებში, უკავშირდება AT2-რეცეპტორებს, რომელთა სტიმულაციასაც თან სდევს შესაბამისი თანმხლები ეფექტები (სისხლძარღვების გაფართოება, ამოტის ოქსიდის (NO) და პროსტაციკლინის გამოთავისუფლება, თირკმელების არხებით Na⁺-ის გამოყოფის გაძლიერება), რომელთაგანაც ყველაზე მნიშვნელოვანს წარმოადგენს ანტიპროლიფერაციული ეფექტი (ბრა-ის მოქმედების არაპირდაპირი ეფექტი) [29].

ეკს-ის მიერ ბრა-ის ჩართვა გუ-ის მქონე პაციენტების მართვის თანამედროვე რეკომენდაციებში ეფუძნება ორი რკვ-ის შედეგების საფუძველზე — CHARM, რომელშიც ნაჩვენებია, რომ კანდესარტანი აქვეითებს კარდიოვასკულარულ სიკვდილობას გუ-ის მქონე ავადმყოფებში და Val-HeFT, რომლის შედეგებმაც აჩვენეს, რომ ვალსარტანის დანიშვნა ხელს უწყობს გუ-ის გამოჰოსპიტალიზაციის რიცხვის შემცირებას [13, 23, 28, 30]. ამ ორი ბრა-ის გარდა, ეკს-ის 2016 წლის რეკომენდაციებში ჩართულია ლომარტანი, თუმცა არსებობს შეთანხმება, რომ ამ პრეპარატმა აჩვენა ავადობის/სიკვდილობის შემცირება მხოლოდ უფრო დიდი დოზებით გამოყენებისას, არარანდომიზებული, პლაცებოთი არკონტროლირებად კვლევაში და არ აჩვენა მკაცრი საბოლოო წერტილების „ყველა მიზეზით სიკვდილობა“ და „სიკვდილი გულ-სისხლძარღვთა მიზეზით“ დაქვეითება [10].

ამგვარად, დღეს რაას-ის აქტივობის კონტროლის ძირითად საშუალებას, დროს გუ-ის ანგიოტენზინი II-ის ეფექტების ბლოკადის დონეზე, კვლავ წარმოადგენს იაგფ (კაპტოპრილი, ლიზინოპრილი, რამიპრილი, ტრანდოლაპრილი და ენალაპრილი), მათი აუტანლობის ან მათი დანიშვნის უკუჩვენების შემთხვევაში, შესაძლებელია ბრა-ის (ვალსარტანი, კანდესარტანი და ლომარტანი) დანიშვნა [10]. ნარჩუნდება მნიშვნელოვანი შეზღუდვები იაგფ-ისა და ბრა-ის ერთდროული გამოყენებისთვის [10].

რაას-ის ბლოკადა ალდოსტერონის ანტაგონისტის მეშვეობით

რაას-ის ბლოკადა ანგიოტენზინი II-ის დონეზე, იაგფ-ის ან ბრა-ის მეშვეობით, იწვევს ალდოსტერონის აქტივობის შემცირებას, თმცადა, ამ ჯგუფების პრეპარატების განგრძობითი მკურნალობის ფონზე, ალდოსტერონის აქტივობა იმატებს — ვითარდება გასხლტომის ფენომენი [39, 40]. ეს ფენომენი საბუთდება ალდოსტერონის სინთეზის სხვა ბიოლოგიური აქტივატორების არსებობით, რომლებსაც წარმოადგენს ადრენოკორტოკოტროპული ჰორმონი, ანტიდიურეზული ჰორმონი და ენდოთელინი. შედეგად, ალდოსტერონის ეფექტების ბლოკადისთვის აუცილებელია ცალკე პრეპარატი.

ალდოსტერონი წარმოადგენს შედარებით ძლიერ მინერალკორტიკოიდურ ჰორმონს, რომლის ჯარბი სინთეზი იწვევს ფიბრობლასტების სტიმულაციას, მიოკარდიუმის სიმკვრივის მატებას, მარცხენა წინაგულის მიოკარდიუმის დიასტოლური დისფუნქციის განვითარებით. ალდოსტერონის ჯარბი სინთეზი ხელს უწყობს Na⁺-ის რეაბსორბციას, K⁺-ის დაკარგვას, წყის შეკავებას თირკმლის არხებში, მოცირკულირე სისხლის მოცულობის ზრდას, მარცხენა წინაგულის (მწ) გადატვირთვას მოცულობითა და წნევით, რაც იწვევს კამერების დილატაციას და გულის რემოდელირების პროგრესირებას [40]. ალდოსტერონი ამცირებს ენდოთელიოციტების ნათესაობას NO-სთან და ახდენს ენდოთელიური NO-სინთაზის ბლოკირებას, რამაც შეიძლება გამოიწვიოს ენდოთელიუმის ფუნქციის დარღვევა [12].

დღეს არსებობს სარწმუნო მტკიცებულებები იმისა, რომ ალდოსტერონის ანტაგონისტები, კერძოდ, მინერალკორტიკოიდული რეცეპტორების ბლოკატორები სპირონოლაქტონი და ეპლერენონი, იაგფ-თან ერთად გამოყენებისას, მძიმე გქუ-ის მქონე პაციენტებში, მნიშვნელოვნად აუმჯობესებენ პაციენტების პროგნოზს.

რკვ RALES 004-ის შედეგები მოწმობენ, რომ სპირონოლაქტონის დამატება (საშუალოდ 27 მგ/დღეში), პლაცებოსთან შედარებით, დიურეტიკისა და იაგფ-ის გამოყენებასთან ერთად, მძიმე გუ-ის მქონე პაციენტებში ხელს უწყობს საერთო სიკვდილის შედარებითი რისკის (შრ) შემცირებას 29%-ით, გულის მიზეზით სიკვდილის შემცირებას 31%-ით, გუ-ის პროგრესირების გამო სიკვდილის შემცირებას 35%-ით, ხოლოდ მოულოდნელი სიკვდილის შემცირებას 29%-ის [33–35, 37]. RALES კვლევაში, ჰიპერკალიემიის განვითარების შემთხვევათა სიხშირე 25–50 მგ/დღეში სპირონოლაქტონის გამოყენებისას, შესაბამებოდა სპირონოლაქტონისა (14%) და პლაცებოს ჯგუფებს (შესაბამისად, 14 და 10%; p=0,42) [14].

ორმაგად ბრმა რკვ-ში EPHEBUS, ეპლერენონის (25–50 მგ/დღეში) დამატება, შდ ტიპი 2-ის და გულის მწ-ის სისტოლური დისფუნქციის მქონე პაციენტებში, რომელიც მიოკარდიუმის ინფარქტის შედეგად განვითარდებოდა, ხელს უწყობდა საერთო სიკვდილობის შრ-ის შემცირებას 15%-ით, გულ-სისხლძარღვთა სიკვდილობის შემცირებას 17%-ით და მოულოდნელი სიკვდილის შემცირებას 21%-ით [34].

კვლევაში EMPHASIS-HF ეპლერენონის დამატება გქუ II ფკ NYHA-ისა და მწ-ის გფ ≤30%-ის მქონე პაციენტების მკურნალობაში, ხელს უწყობდა გულ-სისხლძარღვთა სიკვდილის ან გუ-ის შედეგად ჰოსპიტალიზაციის შრ-ის შემცირებას 37%-ით, ყველა მიზეზით სიკვდილობის შემცირებას 24%-ით, გულ-სისხლძარღვთა სიკვდილობის შემცირებას 24%-ით, ყველა მიზეზით სიკვდილობის შემცირებას 23%-ით და გუ-ის გამო ჰოსპიტალიზაციის შემცირებას 42%-ით [42]. ჰიპერკალიემიის (K⁺ >5,5 მმოლი/ლ) განვითარების სიხშირემ შეადგინა 11,8% ეპლერენონის ჯგუფში და 7,2% - პლაცებოს ჯგუფში. თუმცადა, ჰიპერკალიემიის შედეგად სიკვდილიანობის ზრდა ამ კვლევაში არ გამოვლენილა [14].

ეკს-ის 2016 წლის რეკომენდაციების თანახმად, გუ-ის მქონე პაციენტების მართვის შესახებ, მინერალკორტიკოიდული რეცეპტორების ბლოკატორები (ალდოსტე-

რონის ანტაგონისტები) მცირე დოზებში (სპირონოლაქტონი 25–50 მგ/დღეში, ეპლერენონი 25–50 მგ/დღეში) უნდა ინიშნებოდეს სიმპტომური გუ-ის მქონე პაციენტებში, იაგფ-ით (მისი აუტანლობის შემთხვევაში — ბრა), β -ადრენობლოკატორითა და დიურეტიკით თერაპიის ფონზე, [10]. ეს მეტყველებს იმაზე, რომ გუ-ის მქონე პაციენტების მკურნალობისთვის, დღეს რეკომენდებულია ორმაგი რაას-ის ბლოკადა: ანგიოტენზინი II-ის (იაგფ-ის ან ბრა-ის მეშვეობით) და ალდოსტერონის (ალდოსტერონის ანტაგონისტების მეშვეობით) ეფექტების ბლოკირება.

შედარებითი 12-კვირიანი რკკ-ის შედეგებმა, რომელიც ჩაატარეს B. Pitt et al.-მა, და რომელშიც მონაწილეობა მიიღეს II–IV ფკ NYHA გუ-ის მქონე პაციენტებმა, აჩვენებს, რომ ფკ გუ-ისა და სხეულის მასაზე ზეგავლენით, სპირონოლაქტონი და ეპლერენონი მცირე დოზებში არ განსხვავდება ერთმანეთისგან [32]. ამ კვლევაში, გუ-ის სტაბილური მიმდინარეობის მქონე პაციენტები, სტანდარტულ თერაპიაზე (იაგფ, დიურეტიკი და დიგოქსინი) დამატებით იღებდნენ ეპლერენონს დოზებით 25, 50 და 100 მგ/დღეში ან სპირონოლაქტონს 25 მგ/დღეში ან პლაცებოს. თერაპიის 12 კვირის შემდეგ, როგორც ეპლერენონის, ისე სპირონოლაქტონის ჯგუფში აღინიშნა თავის ტვინის ნატრიურული პეპტიდის დონის შემცირება, პაციენტთა იმ ჯგუფის მაჩვენებელთან შედარებით, რომლებიც იღებდნენ პლაცებოს. ეპლერენონის და სპირონოლაქტონის ჯგუფებში ამ მაჩვენებლების სიდიდეებს შორის სარწმუნო განსხვავება ჩნდებოდა ეპლერენონის მიღებისას, დოზით 50 მგ/დღეში და მეტი [32].

მრავალრიცხოვანი კვლევების შედეგების ანალიზის თანახმად, სპირონოლაქტონის და ეპლერენონის მიღებისას კლინიკური ეფექტურობა, გვერდითი მოვლენების განვითარების სიხშირე, რომლებიც უკავშირდება მინერალკორტიკოიდულ რეცეპტორებს (მაგალითად, ჰიპოკალიემია), შედარებადი [14]. თუმცა, ამ პრეპარატებს თავისი გამოხატული თავისებურებები აქვთ. ეპლერენონი მეტაბოლიზირდება ფერმენტით CYP3A4, რაც განაპირობებს მნიშვნელოვან ურთიერთქმედებებს ამ ციტოქრომის სამკურნალო საშუალებების ინდუქტორების (კარბამაზეპინი, დექსამეტაზონი, ფენობარბიტალი, ფენიტონი, რიფამპინი და სხვ.) ან ინჰიბიტორების (ამოდარონი, კლარიტრომიცინი, ციკლოსპორინი, დილთიაზემი, ვრიტრომიცინი, კეტოკონაზოლი და სხვ.) ერთდროულად დანიშვნისას [14].

სპირონოლაქტონს სტრუქტურული მსგავსება აქვს პროგესტერონის მოლეკულასთან, რის გამოც იგი უერთდება არა მხოლოდ მინერალკორტიკოიდულ რეცეპტორებს, ასევე, ანდროგენებისა და პროგესტერონის რეცეპტორებსაც, რამაც შეიძლება გამოიწვიოს ანტიანდროგენული და პროგესტაგენული გვერდითი ეფექტების გახშირება [14].

სპირონოლაქტონი და ეპლერენონი მიეკუთვნებიან კალიუმდამზოგველი დიურეტიკების ჯგუფს, თუმცა, მათი გამოყენების ჩვენებები მნიშვნელოვნად განსხვავდება.

ეპლერენონი ნაჩვენებია სტანდარტული თერაპიის დამატებით, კარდიოვასკულარული ავადობისა და სიკვდილობის რისკის შემცირებისთვის [5]:

- სტაბილურ პაციენტებში გულის მწ-ის სისტოლური დისფუნქციითა (გფ $\leq 40\%$) და გუ-ის კლინიკური გამოვლენით, მიოკარდიუმის ინფარქტის შემდეგ;
 - ქრონიკული გუ II ფკ NYHA-ისა და მწ-ის სისტოლური დისფუნქციის (გფ მწ $\leq 30\%$) მქონე პაციენტებში.
- სპირონოლაქტონს დანიშვნის ჩვენებების უფრო ფართო სპექტრი აქვს, რომელიც მოიცავს [4]:
- პირველად ჰიპერალდოსტერონიზმს (ხანმოკლე პრეოპერაციული კურსის ან ხანგრძლივი გამოყენებისთვის, არაოპერაბელურობის ან ავადმყოფის მიერ მკურნალობაზე უარის თქმის შემთხვევაში);
 - შეშუპება, რომელიც უკავშირდება პირველად ჰიპერალდოსტერონიზმს;
 - შეშუპებით სინდრომი:
 - o განპირობებული გუ, სხვა მკურნალობის არა-ეფექტურობის ან აუტანლობის ან სხვა დიურეტიკების ეფექტურობის ამადლების აუცილებლობისას;
 - o ნეფროზული სინდრომისას;
 - o შეშუპება და/ან ასციტი, ღვიძლის ციროზის მქონე პაციენტებში.
 - არტერიული ჰიპერტენზია, ძირითადად, ჰიპოკალიემიისას, სხვა ანტიჰიპერტენზიულ პრეპარატებთან კომბინაციაში;
 - ჰიპოკალიემია, როდესაც შეუძლებელია სხვა მკურნალობის გამოყენება;
 - ჰიპოკალიემიის პროგნოზირება, პრეპარატ დიგიტალისით მკურნალობისას, როდესაც მკურნალობის სხვა საშუალებების გამოყენება შეუძლებელია;
 - საკვერცხეების პოლიკისტოზის სინდრომი, პრემენსტრუალური სინდრომი.

სპირონოლაქტონი, კალიუმის დამზოგველი დიურეტიკის სახით, ინიშნება საშუალო და მაღალი დოზებით (100–400 მგ დღეში, დღის პირველ ნახევარში). „დიურეტიკული“ დოზებით, პრეპარატი გამოიყენება ნეფროზული სინდრომისა და გუ-ის დროს რემისტენტული შეშუპებისას. სპირონოლაქტონი, როგორც დიურეტიკი, უპირატესად, მოქმედებს თირკმელების დისტალურ არხებში, იწვევს რა ნატრიუმს და ინარჩუნებს კალიუმს [3]. ამ მდგომარეობების დროს დიურეტიკული ეფექტის გაძლიერებისა და ელექტროლიტური დარღვევების პროფილაქტიკისთვის იყენებენ კომბინირებულ დიურეტიკულ თერაპიას სპირონოლაქტონით და მარყუჟოვანი დიურეტიკით. სპირონოლაქტონის და ფუროსემიდის ოპტიმალური თანაფარდობა ამ სიტუაციაში 5:2-ია (ამ პრეპარატების მაქსიმალური სადღეღამისო დოზები შეადგენს, შესაბამისად 400 და 160 მგ-ს) [3]. განსაკუთრებით აქტუალურია სპირონოლაქტონის დანიშვნა შეშუპებისა და/ან ასციტისას, ღვიძლის ციროზის მქონე პაციენტებში. ღვიძლის ციროზის დროს, ორგანიზმში ნატრიუმის შეკავება, ნაწილობრივ, უკავშირდება ჰიპერალდოსტერონიზმს, ამიტომ, სპირონოლაქტონი წარმოადგენს არჩევის პრეპარატს პაციენტების ამ კატეგორიისთვის [3].

სპირონოლაქტონის მოლეკულის მსგავსებამ პროგესტერონის მოლეკულასთან და მისმა შესაძლებლობამ, დაუკავშირდეს ანდროგენებისა და პროგესტერონის რეცეპტორებს, შეიძლება გამოიწვიოს ანტიანდროგენული და პროგესტაგენული გვერდითი ეფექტების, მაგალითად, გინეკომასტიისა და მასტოდონიის სიხშირის

ზრდა [14]. თუმცა, ეს ეფექტი დამოკიდებულია თერაპიის დოზასა და ხანგრძლივობაზე [25].

ჯერ კიდევ გასული საუკუნის ბოლოს, მსხვილი ობსერვაციული კვლევის შედეგების ანალიზის საფუძველზე, რომელიც ჩაატარეს X. Jeunemaitre et al.-მ, დამტკიცდა, რომ დოზადამოკიდებული გინეკომასტიის რისკი სპირონოლაქტონის მიღებისას, 13%-ს შეადგენს. თუმცა, პაციენტები, რომლებშიც ვითარდებოდა გინეკომასტია, იღებდნენ სპირონოლაქტონის გაცილებით მაღალ დოზას (საშუალოდ 106 მგ დღეში), ვიდრე ის პაციენტები, რომლებშიც ეს არასასურველი მოვლენა არ ყოფილა (საშუალოდ 58 მგ დღეში). ამ კვლევაში, პაციენტებში, რომლებიც სპირონოლაქტონს იღებდნენ დოზით 150 მგ/დღეში და მეტი, გინეკომასტია ვითარდებოდა თერაპიის საშუალოდ 9 თვის შემდეგ [26].

სპირონოლაქტონის შესაძლებლობა, მაღალ დოზებში დაუკავშირდეს ანდროგენებისა და პროგესტერონის რეცეპტორებს, გამოიყენება პოლიკისტოზური საკვერცხეებისა და პრემენსტრუალური სინდრომის მქონე პაციენტების მკურნალობაში.

პოლიკისტოზური საკვერცხეების სინდრომის პათოგენეზი ჯერ კიდევ არაა ბოლომდე ცნობილი. ცნობილია, რომ პოლიკისტოზური საკვერცხეების სინდრომის დროს, ჰიპოთალამუსი გამოყოფს გონადოტროპინ-რელიზინგ ჰორმონს, გამოტყორცნის მომატებული სიხშირით, რაც უკავშირდება პროგესტერონის დონის დაქვეითებას, რომელიც აწვევს გონადოტროპინ-რელიზინგ ჰორმონის გენერატორის იმპულსებს. ეს იწვევს ჰიპოფიზის წინა წილის სტიმულაციას და ლუთეინური და ფოლიკულმასტიმულირებელი ჰორმონების სეკრეციას. ლუთეინური ჰორმონი ახდენს საკვერცხეების ტეკა-უჯრედების სტიმულირებას, რომლებიც ახდენენ ანდროსტენდიონის სინთეზს, რომელიც შეიძლება გარდაიქმნას ტესტოსტერონად ან მოხდეს მისი არომატიზება ესტროგენად, ასევე, იწვევს საკვერცხეების მიერ ანდროგენების გამომუშავების მატებას. ანდროგენები მუშაობენ ადგილობრივ დონეზე (ახდენენ რა საკვერცხეებში ფოლიკულების განვითარების ხელის შეშლას) და ახდენენ სისტემურ მოქმედებას, იწვევენ რა ჰირსუტიზმის, აკნესა და ცენტრალური სიმსუქნის განვითარებას [2].

სპირონოლაქტონი თრგუნავს საკვერცხეებში ანდროგენების პროდუქციას და ამ გზით აქვს ანტიანდროგენული ეფექტი, ასევე, ხელს უშლის ტესტოსტერონის გარდაქმნას დიჰიდროტესტოსტერონად.

პოლიკისტოზური საკვერცხეების მქონე ავადმყოფებში

სპირონოლაქტონი ინიშნება დოზით 100–200 მგ დღეში, მენსტრუალური ციკლის მე-5-დან 25-ე დღემდე.

სპირონოლაქტონი (25–100 მგ დღეში) გამოიყენება შემუშავებითი სინდრომის, მომატებული არტერიული წნევის, პრემენსტრუალური სინდრომის მქონე პაციენტებში თავის ტკივილის კუპირებისთვის. როგორც ანდროგენების ანტაგონისტი, სპირონოლაქტონს შეუძლია შეამციროს ამ სინდრომის ისეთი გამოვლინებები, როგორებიცაა აგრესიულობა, გაღიზიანებადობა, აფექტურობა [1, 6, 9].

ამგვარად, ეკს-ის სახელმძღვანელოს თანახმად, გუ-ის მქონე პაციენტების მკურნალობისთვის, დღესდღეისობით რეკომენდებულია ორმაგი რაას-ის ბლოკადა, რომელიც მოიცავს ანგიოტენზინი უაყოფითი ეფექტების დათრგუნვას II-ის იაფ-ის (აუტანლობის ან უკუჩვენებების არსებობისას — ბრა) და ალდოსტერონის, მინერალკორტიკოიდული რეცეპტორების (ალდოსტერონის ანტაგონისტების) (სელექტიური ან არასელექტიური ბლოკატორების - სპირონოლაქტონის და ეპლერენონის გამოყენებით).

რაას-ის ბლოკადისთვის, მინერალკორტიკოიდული რეცეპტორების არასელექტიურ ბლოკატორ სპირონოლაქტონს იყენებენ მცირე დოზებში (25–50 მგ/დღეში), რომლებიც საშუალებას იძლევა, თავიდან ავიცილოთ ანტიანდროგენული და პროგესტაგენული გვერდითი ეფექტები. ეს ეფექტები გამოიყენება პოლიკისტოზური საკვერცხეების და პრემენსტრუალური სინდრომის მქონე პაციენტებში, სიმპტომების კუპირებისთვის (საშუალო დოზებში). კალიუმის დამზოგველი დიურეტიკის სახით, სპირონოლაქტონი (საშუალო და მაღალი დოზები) გამოიყენება რემისტენტული შემუშავების მკურნალობისთვის, მათ შორის, ნეფროზული სინდრომისა და ღვიძლის ციროზის მქონე პაციენტებში.

ფარმაცევტულ ბაზარზე წარმოდგენილია ერთადერთი ეროვნული წარმოდების სპირონოლაქტონი (სს „ფარმაცევტული ფირმა დარნიცა“) — სპირონოლაქტონი-დარნიცა, 25 მგ-იანი ტაბლეტების სახით, რომელსაც ფასისა და ხარისხის ოპტიმალური თანაფარდობა აქვს, რაც მას იმ პაციენტებისთვის ხელმისაწვდომს ხდის, რომლებიც საჭიროებენ მის გამოყენებას.

ლიტერატურის ნუსხა იმყოფება რედაქციაში (42 წყარო)

Therapia. Український медичний вісник. 2016. № 9. С. 15-18

გულდრონიუმის როლი და ადგილი კარდიოლოგიურ პრაქტიკაში

ო. ფიოდოროვა

უკრაინის სამხედრო-სამედიცინო აკადემია, კიევი, უკრაინა

O. Fiodorova

თანამედროვე სამყაროში, გულ-სისხლძარღვთა დაავადებები (გსდ) იკავებენ წამყვან პოზიციებს, პლანეტის მოსახლეობის სიკვდილობის მიზეზებს შორის. ჯანმოს ექსპერტების პროგნოზის თანახმად, 2030 წელს, გსდ გახდება მსოფლიოში 23 მლნ ადამიანის სიკვდილის მიზეზი [12, 26]. სამწუხაროდ, ეს ხდება, ეფექტური სამკურნალო პრეპარატებისა და მკურნალობის ახალი, მაღალტექნოლოგიური მეთოდების მიუხედავად. გსდ-ის მქონე პაციენტების პროგნოზის გაუარესებაში მნიშვნელოვან როლს თამაშობს პოლიმორბიდულობა [13]. ამიტომ, ამ კატეგორიის პაციენტების მკურნალობისთვის ახალი მიდგომების ძიება, უკიდურესად აქტუალურია.

ამჟამად, შეუძლებელია გსდ-ის მკურნალობის პრაქტიკული საკითხების გადაწყვეტა, იმ უზრუნველყოფის გარეშე, რომლებიც მიოკარდიუმში მიმდინარეობს. როგორც ცნობილია, ადამიანის ორგანიზმში პათოლოგიური ცვლილებების საფუძველს წარმოადგენს უზრუნველყოფის დაზიანება, მათი ურთიერთქმედების ან რეგულაციური მექანიზმების დარღვევა, რომლებიც განსაზღვრავს უზრუნველყოფის სტრუქტურების ფუნქციონირებას [39]. ეჭვს არ იწვევს ის ფაქტი, რომ ენერგიით არასაკმარისი მომარაგების გარეშე, შეუძლებელია უზრუნველყოფის სრულფასოვანი ფუნქციონირება [36]. მიოკარდიუმის ადექვატური მუშაობისთვის, აუცილებელია ენერგიის მუდმივი მიწოდება კარდიომიოციტებისთვის [8].

კარდიომიოციტებში ენერგიის გამომუშავებისთვის საჭირო ენერგეტიკული სუბსტრატებს წარმოადგენს თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავები (ტცმ), ნახშირწყლები (გლუკოზა), ლაქტატი, ასევე, ამინომჟავები და კეტონური სხეულები [8, 12]. ენერგომომარაგების ძირითად წყაროს წარმოადგენს ტცმ-ის უტილიზაცია. ნორმალურ პირობებში, ტცმ წარმოადგენს საბაზისო სუბსტრატს, რომლის საფუძველზეც, მიტოქონდრიუმში სინთეზირდება 80%-მდე ენერგომომარაგების შენაერთები, ადენოზინტრიფოსფატის (ატფ) მოლეკულების სახით. დარჩენილი ატფ (დაახლოებით 20%) წარმოიქმნება კარბოჰიდრატების, უპირატესად, გლუკოზის ჟანგის შედეგად. მიოკარდიუმში ენერგეტიკული მეტაბოლიზმის მიზანს წარმოადგენს მაკროერგული ფოსფატური შენაერთებით ადექვატური უზრუნველყოფა, ატფ-ის და კრეატინფოსფატის უწყვეტი ხარჯვის შევსებისთვის, გულის შეკუმშვის დროს. როგორც ცნობილია, მიოკარდიუმის ნორმალური ფუნქციონირების (შეკუმშვა, მოდუნება, სინთეზი) საჭიროა რამდენიმე კგ ატფ [17, 34]. ჰიპოქსიის პირობებში, ატფ-ის და კრეატინფოსფატის არაადექვატური სინთეზის შედეგად, ხდება ანაერობული გლიკოლიზის აქტივირება, რომელსაც არ შეუძლია კარდიომიოციტების ენერგეტიკული მოთხოვნის დაკ-

მაყოფილება, ვინაიდან მას არ შეუძლია უზრუნველყოს ატფ-ის საჭირო რაოდენობის 5%-ზე მეტი. შედეგად, ჰიპოქსიისას ხდება კარდიომიოციტების მეტაბოლიზმის „გადართვა“ უპირატესად ტცმ-ის გამოყენებაზე, სხვა სუბსტრატების (გლუკოზის) დაჟანგვის საზიანოდ. ამგვარად, ტცმ-ის გამოყენება ატფ-ის სინთეზისთვის, აგებს გლუკოზის დაჟანგვის პროცესთან, ვინაიდან ამ დროს საჭიროა ჟანგბადის გაცილებით მეტი რაოდენობა (საშუალოდ 10–30%-ით) [12, 17]. გლუკოზისა და ტცმ-ის დაჟანგვისას ჟანგბადზე მოთხოვნას შორის დისბალანსი, ამ უკანასკნელის სასარგებლოდ, იწვევს იმას, რომ ჰიპოქსიისას, კარდიომიოციტების მიტოქონდრიუმში გროვდება ტცმ-ის დაუჟანგავი აქტიური ფორმა, რაც განაპირობებს თავისუფალი რადიკალების დაგროვებას, უზრუნველყოფის აციდოზის ფორმირებას, უზრუნველყოფის მემბრანების გამტარობის ზრდას, უზრუნველყოფის ფერმენტების გამოთავისუფლებას, კალციუმის იონების დაგროვებას და შედეგად, მიოკარდიუმის შეკუმშვადობის დარღვევას. უზრუნველყოფის აციდოზი, ადგილობრივი ანთეზა და პეროქსიდაცია, იონური ნონანსბრობის დარღვევა, ატფ-ის სინთეზის შემცირება, წარმოადგენს მიოკარდიუმის ელექტროფიზიოლოგიური და ფუნქციური დისფუნქციის განვითარების საფუძველს [15, 34].

თუკი ჰიპოქსია ნარჩუნდება უფრო ხანგრძლივი დროის განმავლობაში, ზიანდება მიტოქონდრიული მემბრანები, აქტიურდება ლიზოსომური ფერმენტები და შედეგად, კარდიომიოციტი იღუპება [42]. ჟანგბადის დეფიციტის პირობებში, მისი უფრო ეკონომიური და ეფექტური ხარჯვისთვის, საჭიროა ტცმ-ის დაჟანგვის ბლოკადა და ატფ-ის სინთეზისთვის გლუკოზის გამოყენების უზრუნველყოფა, რასაც პრინციპული მნიშვნელობა აქვს, მიოკარდიუმში იმეორე დაზიანებების თავიდან ასაცილებლად [10, 17].

ადამიანის ორგანიზმის რეაგირებას სხვადასხვა დამაზიანებელ აგენტებზე (იშემია, ინფექცია, ტრავმა), ანთეზის რეაქციის მეშვეობით. ანთეზითი პროცესებისას აღინიშნება ნახშირწყლების, ცილების, ცხიმების, წყალ-ელექტროლიტური ბალანსის დარღვევა, აქტიურდება ანთეზის მედიატორები, ირღვევა ანტიოქსიდანტური სისტემის ფუნქცია, გროვდება პეროქსიდული დაჟანგვის პროდუქტები, პროტეოლიზური ფერმენტები და რიგი სხვა ნივთიერება. ანთეზით რეაქციებს, რომლებიც ვითარდება სხვადასხვა ქსოვილსა და ორგანოში, დამაზიანებელი ფაქტორების ზეგავლენის შედეგად, აქვთ როგორც მსგავსება, ისე განსხვავება. სწორედ პათოგენური მექანიზმების მსგავსება გვაძლევს საშუალებას, გამოვიყენოთ ერთი და იგივე პრეპარატი, სხვადასხვა დაავადების მკურნალობისთვის [11]. ამ კავშირში დიდი ინტერესის საგანს წარმოადგენს სამკურნალო-მლო პრეპარატები, რომლებსაც შეუძლიათ დაიცვან

კარდიომიოციტები, ციტოტოქსიკური მეტაბოლიტებისგან - მიოკარდიული ციტოპროტექტორები.

კარდიოლოგთა ევროპულ კონგრესზე, 2011 წელს, შემოთავაზებული იყო გულის იშემიური დაავადების (გიდ) მქონე პაციენტების მკურნალობისადმი ახლებური მიდგომა — აქცენტი კარდიომიოციტზე, როგორც იშემიის ძირითად სამიზნეზე, და არა კორონარულ არტერიაზე. მოცემული მტკიცება ეფუძნებოდა იმას, რომ გულის ათეროსკლეროზული დაზიანება არ წარმოადგენს ერთადერთ ფაქტორს, რომელიც იწვევს იშემიას, და მიოკარდიუმის ინფარქტის 50%-ზე მეტი რეგისტრირდება პაციენტებში, რომლებსაც არ აქვთ კორონარული არტერიების კრიტიკული სტენოზი [31]. მიოკარდიული ციტოპროტექტორების გამოყენება წარმოადგენს ერთ-ერთ ყველაზე პერსპექტიულ სტრატეგიას, იშემიის ციტო- და ორგანოდესტრუქციული შედეგების მკურნალობაში [11, 33]. ამ პრეპარატების მოქმედება არ უკავშირდება ჰემოდინამიკურ ეფექტებს, არამედ განპირობებულია ენერჯის წარმოქმნისა და ხარჯვის პროცესების ოპტიმიზაციით, სასუნთქი ჯაჭვის ფუნქციის კორექციით, თავისუფალი რადიკალებით მიმდინარე დაჟანგვისა და ანტიოქსიდაციური დაცვის პროცესების ინტენსივობის ბალანსის ნორმალიზებით, კარდიომიოციტებზე უშუალო ზემოქმედებით. ეს ხელს უწყობს მათ გადარჩენადობას იშემიის პირობებში, ხელს უშლის „მეტაბოლურად რემოდელირებული მიოკარდიუმის“ ფორმირებას [46].

მიოკარდიული ციტოპროტექტორების საერთო კლასიფიკაცია არ არსებობს, უფრო მოსახერხებელია მოცემული პრეპარატების კლასიფიცირება, ფარმაკოლოგიური ეფექტის საფუძველზე (ჩარჩო).

ამჟ-ის სურსათისა და წამლის ადმინისტრაციის (FDA) ექსპერტების აზრით, გსდ-ის დროს სისტემური მეტაბოლური დარღვევების შედარებით ფიზიოლოგიურად კორექტირება შესაძლებელია ცხიმოვანი ჭეხვის დაჟანგვის პარციალური ინჰიბიტორების მეშვეობით (partial fatty acid oxidation inhibitors, pFOX-ინჰიბიტორები). უკრედული ენერგეტიკული მეტაბოლიზმის კორექტორების ამ კლასის წარმომადგენლებია რანოლაზინი, ტრიმეტაზიდინი, მელდონიუმი [31, 36].

მელდონიუმი — ფერმენტ γ -ბუტირობეტაინჰიდროქსილაზას აქტივობის შექცევადი ინჰიბიტორია, რომელიც

პასუხისმგებელია კარნიტინის სინთეზზე, γ -ბუტირობეტაინიდან. უნდა აღინიშნოს, რომ მელდონიუმი არ ბლოკავს აღნიშნულ ფერმენტს, არამედ იკავებს მის კატალიზურ ცენტრს, ამით ხელს უშლის რა γ -ბუტირობეტაინიდან კარნიტინად გადაქცევას [19]. შედეგად, ქსოვილებში გროვდება γ -ბუტირობეტაინი და ქვეითდება კარნიტინის კონცენტრაცია — ნივთიერების, რომელიც პასუხისმგებელია გრძელჯაჭვიანი თცმ-ის ტრანსმემბრანულ ტრანსპორტზე. მელდონიუმი ამუხრუჭებს კარნიტინის სინთეზს ღვიძლში, აქვეითებს მის ხელმისაწვდომობას კარდიომიოციტებისთვის, ასევე, ახდენს კარნიტინის რეაბსორბციის ინჰიბირებას თირკმელებში და ზრდის მის გამოყოფას ორგანიზმიდან. კარნიტინის ხელმისაწვდომობის დაქვეითებით, მელდონიუმი ამცირებს თცმ-ის მიწოდებას მიტოქონდრიის მატრიცაში [12, 40]. ამასთან, მიტოქონდრიების მემბრანებში იზღუდება მხოლოდ გრძელჯაჭვიანი თცმ-ის ტრანსპორტირება, მაშინ, როცა მოკლეჯაჭვიან თცმ-ებს შეუძლიათ თავისუფლად შეაღწიონ მიტოქონდრიებში და დაიჟანგონ იქ. ეს ნიშნავს, რომ მელდონიუმის მიღებისას არ ხდება დაუჟანგავი თცმ-ის დაგროვება [31].

თცმ-ის დაჟანგვის ნაწილობრივი ბლოკადა რთავს ენერჯის წარმოქმნის ალტერნატიულ სისტემას - გლუკოზის დაჟანგვას, რომელიც მნიშვნელოვნად ეფექტურად (12%-ით) იყენებს ჟანჰბადს, ატფ-ის სინთეზისთვის მელდონიუმი ახდენს გლუკოზის აერობული ჟანგვის ციკლისთვის მნიშვნელოვანი ორივე ფერმენტის აქტივირებას: პექსოკინაზა, რომელიც ჟანგვის პროცესში რთავს არა მხოლოდ გლუკოზს, არამედ სხვა პექსოზებსაც; პიროვატდეჰიდროგენაზას, რომელიც შაქრისგან წარმოქმნილ პიროვატს რთავს კრებისის ციკლში, ამ გზით თავიდან იცილებს რა ლაქტატის წარმოქმნას [19]. ამგვარად, მელდონიუმი ასტიმულირებს აერობულ გლიკოლიზს, და ამას თან არ ახლავს ქსოვილებში ლაქტატის დაგროვება, ვინაიდან პიროვატდეჰიდროგენაზას სისტემა უზრუნველყოფს გლუკოზის სწრაფ შემდგომ დაჟანგვას, ასევე, ატფ-ის ტრანსპორტის აღდგენას უკრედის ორგანოებთან [27].

მელდონიუმის მოქმედება არაა დამოკიდებული სისხლში თცმ-ის კონცენტრაციაზე. ეს სარფიანად განარჩევს მას სხვა თცმ-ის β -დაჟანგვის pFOX-ინჰიბიტორებისგან, კერძოდ, ტრიმეტაზიდიინისგან, რომლებიც ამუხრუჭებენ მიტოქონდრიებში გრძელჯაჭვიანი და მოკლეჯაჭვიანი თცმ-ის β -დაჟანგვას, ახდენენ რა თცმ-ის დაჟანგვის 4-სტადიის პროცესის ბოლო რეაქციის ბლოკირებას (3-კეტოაცილ-კოA-თილაზა), რაც ხელს არ უშლის აქტივირებული თცმ-ის მიტოქონდრიებში დაგროვებასა და მათში მათი დაუჟანგავი ფორმების გარდაუვალ დაგროვებას [10, 27].

ამგვარად, მელდონიუმი ხელს უწყობს თცმ-ში β -დაჟანგვის სიჩქარის შემცირებას, მიტოქონდრიებში მათი ტრანსპორტისა და დაგროვების ხარჯზე. ამის შედეგად, ხდება კარდიომიოციტების მემბრანების დაზიანების თავიდან აცილება და ნივთიერებათა ცვლის ტოქსიკური პროდუქტების დაგროვება, ასევე, ხდება ენერჯის წარმოქმნის პროცესის გადართვა ლიპოლიზურიდან გლიკოლიზურ გზაზე. ამასთან, აღდგება ატფ-ის სინთეზირებული მოლეკულების ტრანსპორტი. ამგვარი ცვლილებები ხდება არა მხოლოდ მიოკარდიუმში, არამედ კუნთოვან ქსოვილსა და სხვა უკრედებში [11,17]. კარდიომიოციტების მემბრანის ფუნქციის ნორმალიზაცია იწვევს დაბალი სიმკვრივის ლიპორპტიდების შეკავშირებას აპო-B100-ის რეცეპტორებთან,

ჩარჩო. მიოკარდიული ციტოპროტექტორების კლასიფიკაცია [9, 18]

1. მიტოქონდრისშიდა ციტოპროტექტორები
 - 1.1. ცხიმოვანი ჭეხვის დაჟანგვის დამხრუჭება: ცხიმოვანი ჭეხვის β -დაჟანგვის დათრგუნვა (ტრიმეტაზიდინი); ცხიმოვანი ჭეხვის ტრანსპორტის დათრგუნვა მიტოქონდრიებში (მელდონიუმი).
 - 1.2. გლუკოზის დაჟანგვის პირდაპირი სტიმულაცია (სუქცინატ 2-ეთილ-6-მეთილ-3-ოქსიპირიდინი).
 - 1.3. ციტოქრომული ჯაჭვის სტიმულაცია (კოენზიმი Q10)
2. ენერგეტიკული სუბსტრატის ტრანსპორტირება მიტოქონდრიებში (ფოსფოკრეატინი, გლუკოზინოსულისის ნარევი (ნაკლებადეფექტურია), ქარვის ჭეხვა)
3. ანაერობული გლიკოლიზის სტიმულაცია (მორფოლინი-მეთილ-ტრიაზოლილ-თიოაცეტატი) — ნაკლებადაა შემუშავებული და ნაკლებდეფექტურია
4. ანტიოქსიდანტები და მიტოქონდრიული ციტოპროტექტორები, რომლებსაც ანტიოქსიდაციური თვისებები აქვთ

რის შედეგადაც, ხდება დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეიდების ქოლესტერინის დონის დაქვეითება [8]. მელდონიუმის ფარმაკოლოგიური ეფექტები მოიცავს [22]:

- ანტიჰიპოქსიური, კარდიოპროტექციული, ვაზოდილატაციური მოქმედება;
- მიკროცირკულაციის გაუმჯობესება;
- დადებითი ზეგავლენა იმუნურ, ვეგეტატიურ ნერვულ სისტემებზე;
- ფიზიკური დატვირთვის ამტანობის გაუმჯობესება და შრომისუნარიანობის ზრდა.

გარდა ამისა, მელდონიუმს აქვს დამატებითი სამკურნალო თვისებები, რომლებიც ხსნიან მისი კლინიკური გამოყენებისთვის ფართო შესაძლებლობებს. ექსპერტიმენტული და კლინიკური კვლევების შედეგები ადასტურებენ, რომ მელდონიუმი იცავს კარდიომიოციტების მემბრანებს; ინარჩუნებს იმემიური მიოკარდიუმის ენერგეტიკულ პოტენციალს; აუმჯობესებს მიტოქონდრიების სასუნთქ ფუნქციას; ასტიმულირებს ინსულინის სეკრეციასა და გლუკოზის დაჟავას; ახდენს ამოტის ოქსიდის (NO) სინთეზის ინდუქციას, ახდენს სისხლძარღვოვანი ტონუსის ნორმალიზებას და ამცირებს თრომბოციტების აგრეგაციას [36]. შედეგად, მელდონიუმს აქვს სელექტიური მოქმედება სხვადასხვა ქსოვილების, მათ შორის, მიოკარდიუმის სწორედ იმემიურ ზონებზე, პრაქტიკულად არ ახდენს რა გავლენას, იმემიისგან ხელშეუხებელ უბნებზე (მიტაცების ეფექტის უკუმოქმედება) [30].

ეს ეფექტები აიხსნება γ-ბუტორიბეტაინის დაგროვებით, რომლის ეთერებიც წარმოადგენს აცეტილქოლინის სტრუქტურულ ანალოგებს და შესაბამისად, NO-ის ბიოსინთეზის სტიმულატორებს. γ-ბუტორიბეტაინის მომატებული კონცენტრაციები იწვევს აცეტილქოლინის რეცეპტორების აქტივაციას სისხლძარღვთა ენდოთელიუმზე, რაც ასტიმულირებს სისხლძარღვთა კედლის ენდოთელიუმის მიერ NO-ის სტიმულაციას, ამცირებს ოქსიდაციური სტრესისა და ლიპიდების ჟანგვის გამოხატულებას. NO-ის მოლეკულა გუანილაციკლაზური მექანიზმით, ამცირებს უჯრედშიდა კალციუმის შემცველობას. ეს იწვევს გლუკოვანთოვანი სისხლძარღვების უჯრედების მოდუნებას, მიკროცირკულაციის, ენდოთელიური ფუნქციის გაუმჯობესებას [36, 43]. NO-ის წყალობით, ხდება თავისუფალი რადიკალების შეკავშირება, პერიფერიული წინააღობის დაქვეითება, ნორადრენალინითა და ანგიოტენზინით ვაზოსპასტიკური რეაქციების ინდუცირების თავიდან აცილება, თრომბოციტების აგრეგაციის დამუხრუჭება [17, 44]. სწორედ ენდოთელიური ფუნქციის აღდგენით, NO-ის სინთეზის ხარჯზე, აიხსნება მელდონიუმის დადებითი ეფექტი გსდ-ის მქონე პაციენტებში. ყველა ეს პროცესი მნიშვნელოვანია გულ-სისხლძარღვთა სისტემის პათოლოგიის დროს, განსაკუთრებით, დაავადების ადრეულ სტადიებზე [36].

ექსპერიმენტით დამტკიცებულია, რომ მელდონიუმს შეუძლია იმ გენების აქტივაცია, რომლებიც პასუხისმგებელია ორგანიზმის სტრესისგან დაცვაზე, რის შედეგადაც, ხდება მაკროერგული შენაერთების დამატებითი ოდენობის წარმოქმნა, რომლებიც ზრდიან შრომისუნარიანობას, ორგანიზმს საშუალებას აძლევენ, უფრო მარტივად გაუმკლავდნენ მომატებულ დატვირთვას. ამგვარი ეფექტების წყალობით, მელდონიუმი შეუცვლელია მომატებული გონებრივი დატვირთვის, ექსტრემალურ სიტუაციებში მუშაობისას [15].

ექსპერტიმენტულ კვლევებში ასევე ნაჩვენებია მელდონიუმის ანტიოქსიდაციური მოქმედება ლიპიდების ზეჟანგოვანი ჟანგვის ინჰიბირების, მემბრანის დაზიანების შემცირების - სარკოლემის შედეგად, რაც გამოწვეულია თავისუფალი რადიკალების მიერ. ამასთან ერთად, მელდონიუმი ამცირებს პოლინუკლეარული ნეიტროფილების მიგრაციისა და ინფილტრაციის დონეს (ქემოტაქსისის ინჰიბირება) გულის იშემიურ და რეპერფუზირებულ ქსოვილებში, რაც ამცირებს მიოკარდიუმის აუტომიუნურ დაზიანებს. მელდონიუმი, სისხლის რეოლოგიური პარამეტრების ნორმალიზაციის გზით (თრომბოციტების აგრეგაციული აქტივობის შემცირება და ერთროციტების მემბრანების ელასტიურობის გაუმჯობესება), ხელს უწყობს მიკროცირკულაციის გაუმჯობესებას. მისი მოქმედების მექანიზმი სრულიად განსხვავდება იმ მექანიზმებისგან, რომლებზეც მოქმედებენ ანტიანგიინალური პრეპარატები, ჰემოდინამიკური ეფექტებით. მელდონიუმი არ ქმნის არტერიული ჰიპოტენზიის, ბრადიკარდიის, გამტარობის დარღვევის რისკს [11, 21].

მელდონიუმი ადვილად აღწევს უჯრედის მემბრანებში, ვინაიდან არის არიონიზებულ მდგომარეობაში, ფიზიოლოგიური pH-ისას. პერორალური მიღების შემდეგ (კაფსულები) მელდონიუმის ბიოშელწვადობა 78%-ია, ვინაიდან შიგნით მიღების შემდეგ, იგი სრულიად აბსორბირდება კუჭ-ნაწლავის ტრაქტიდან. C_{max} სისხლის პლაზმაში მიიღწევა პერორალური მიღებიდან 1-2 სთ ის შემდეგ, ხოლო *t*_{1/2} შეყვანის შემდეგ - მაშინვე. მელდონიუმის ბიოშელწვადობა საინექციო ხსნარში 100%-ია. ნახევარელიმინაციის პერიოდი (T_{1/2}), როგორც შიგნით მიღების, ისე პარენტერალური შეყვანის შემდეგ, დამოკიდებულია დოზაზე და შეადგენს 3-6 სთ-ს [14, 22].

მელდონიუმი ორგანიზმში მეტაბოლიზირდება, 2 ძირითადი მეტაბოლიტის წარმოქმნით, რომლებიც გამოიყოფა თირკმელებით. 400 მგ-მდე დოზით მიღებისას, თირკმლისმიერი ექსკრეცია იზრდება დოზის პროპორციულად, დოზის დანარჩენი მატება არ იწვევს თირკმლისმიერი ექსკრეციის ზრდას. გსდ-ის კომპლექსურ თერაპიაში, მელდონიუმის მიღება უნდა მოხდეს 0,5-1 გრ/დღეში, 1 მიღებაზე (ან უნდა მოხდეს დღიური დოზის გაყოფა 2 მიღებაზე). დღიური დოზა *t*_{1/2} შეყვანისას — 10%-იანი ხსნარის 5-10 მლ (შესაბამისად, 0,5-1 გრ). პრეპარატის *t*_{1/2} შეყვანის 10 დღის შემდეგ, ხდება მისი შიგნით მიღებისთვის დანიშნვა (საფეხროვანი თერაპია). მასტიმულირებელი ეფექტის განვითარებასთან დაკავშირებით, მელდონიუმის მიღება რეკომენდებულია დღის პირველ ნახევარში. მელდონიუმით მკურნალობის კურსი 4-6 კვირაა. პრეპარატი ნაკლებად ტოქსიკურია და არ იწვევს გვერდი ეფექტებს, რომლებსაც პაციენტის ჯანმრთელობისთვის საფრთხის შექმნა შეუძლია. თუმცა, არსებობს მისი მიღების უკუჩვენებები: ორსულობა და ძუძუთი კვების პერიოდი, მომატებული თავის ქალისშიდა წნევა (ვენოზური გატანის დარღვევის, თავის ტვინში ახალწარმოქმნებისას), ცენტრალური ნერვული სისტემის ორგანული დაზიანებები, ღვიძლის და/ან თირკმელების ფუნქციის მძიმე დარღვევები, პრეპარატის ნებისმიერი კომპონენტის მიმართ მომატებული მგრძობელობა [14].

მელდონიუმის კლინიკური ეფექტი ვლინდება თერაპიის მე-4-5 დღისთვის, უფრო გამოხატულია მე-10 დღისთვის და იზრდება მკურნალობის მე-6 კვირამდე. პრეპარატის მოხსნის შემდეგ, ჩნდება მოქმედებისშე-

მდგომი ეფექტი, რომელიც ნარჩუნდება რამდენიმე კვირის მანძილზე. მელდონიუმი აძლიერებს ანგიოტენზინგარდამქმნელი ფერმენტის ინჰიბიტორების (იაცე), ნიტროგლიცერინის, კალციუმის ანტაგონისტების, წადრენობლოკატორებისა და სხვა ანტიჰიპერტენზიული პრეპარატების მოქმედებას, ახდენს გულის გლიკოზიდების მოქმედების პოტენცირებას [27].

მელდონიუმის ფარმაკოდინამიკისა და უნივერსალური მოქმედების თავისებურებების გათვალისწინებით, შესაძლებელი გახდა მისი გამოყენება ანტიანგიოტენზინური ანტიჰიპერტენზიული პრეპარატებთან ერთად, დამატებითი კარდიოპროტექტორული ეფექტის მისაღწევად. ამასთან დაკავშირებით, ჩატარდა 100-ზე მეტი კომპლექსური კლინიკური კვლევა, მელდონიუმის კლინიკური ეფექტურობის შესასწავლად გსდ-ის მქონე ავადმყოფებში [18, 24, 45].

წინასწარი კლინიკური კვლევების შედეგებმა, რომლებიც ჩატარდა XXI საუკუნის დასაწყისში, აჩვენეს, რომ არტერიული ჰიპერტენზიის (აჰ) მქონე პაციენტებში, მელდონიუმის გამოყენება, ანტიჰიპერტენზიული პრეპარატებთან ერთად ხელს უწყობს არტერიული წნევის (აწ) სამიზნე მაჩვენებლის უფრო სწრაფად მიღწევას. ამასთან, დადგინდა, რომ მელდონიუმი ამცირებს სისხლძარღვების პერიოფერიულ წინააღობას, აცილებს ვაზოსპაზმს, რომელიც გამოწვეულია ადრენალინითა და ანგიოტენზინით, ამუხრუჭებს თრომბოციტების აგრეგაციას. მელდონიუმის გამოყენების პერსპექტიულია აჰ-ის დროს, განპირობებულია უტრედშია ენერგეტიკული ცვლის და თავისუფალრადიკალური პროცესების აქტივაციის შედეგად გამოწვეული სამიზნე ორგანოების დამიანებით. ამგვარ სიტუაციაში ხდება ენდოთელიური დისფუნქციის, არტერიოსკლეროზის, მარცხენა პარაკუტის (მპ) რემოდელირების ინიცირება, გულის სისტოლურ-დიასტოლური დისფუნქციის ფორმირებითა და გულის ქრონიკული უკმარისობის (გქუ) განვითარებით [18,30].

ამასთან დაკავშირებით, ჩატარდა ღია რანდომიზებული კონტროლირებადი კვლევა (რკკ), რომელიც ეძღვნებოდა მელდონიუმის (750 მგ/დღეში) და ტრიმეტაზიდინის (70 მგ/დღეში) შედარებითი ეფექტურობის კვლევას, აჰ-ის დროს, იაცე-ის ანტიჰიპერტენზიული ეფექტურობის ზრდას, სამიზნე ორგანოებზე დადებითი ზემოქმედების პროცესების ოპტიმიზაციას. მელდონიუმით ექსთენიანი კომპლექსური თერაპია იწვევდა კომპლექს ინტიმა-მედიას სისქის გამოხატულ შემცირებას (16,2%-ით), ტრიმეტაზიდინთან (9,7%-ით) და ენალაპრილით მონოთერაპიასთან (9,5%-ით) შედარებით. მელდონიუმით 6-თვიანი მკურნალობის შემდეგ, მპ-ის მიოკარდიუმის მასის ინდექსი შემცირდა 16,8%-ით, ხოლო შესაძარბებელ ჯგუფებში — შესაბამისად, 10,4 და 10,6%-ით. პაციენტთა ჯგუფში, რომლებიც მელდონიუმს იღებდნენ, მპ-ის დიასტოლური ფუნქციის გაუმჯობესება მოხდა, ადრეული ტრანსმიტრალური ნაკადის პიკის მაქსიმალური სიჩქარის (E) და მპ-ის იზოვოლუმური მოდუნების დროს შეკუმშვის ხარჯზე, შესაძარბებელი ჯგუფებისგან განსხვავებით. მელდონიუმის გამოყენება, უმეტეს შემთხვევებში, ხელს უწყობდა აწ-ის სადღეღამისო პროფილის ნორმალიზებას, აჩქარებდა აწ-ის სამიზნე დონის მიღწევას, რაც ემთხვეოდა ენდოთელიუმდამოკიდებული ვაზოდილატაციის დონის მატებას, მანევრული სინჯის ჩატარებისას, ასევე, სისხლში ლიპოპროტეინების კონცენტრაციის უფრო ადრეული და გამოხატული დაქვეითებით [18, 35].

ბოლო წლების რიგ კლინიკურ კვლევებში, მოხდა მელდონიუმის მაღალი ანტიჰემიური ეფექტურობის დემონსტრირება სტენოკარდიის, მიოკარდიუმის ინფარქტის დროს, აღინიშნა მისი დადებითი მოქმედება ფიზიკურ დატვირთვაზე, სტენოკარდიის კლინიკური გამოვლენის შემცირება, ნიტრატების მოხმარების შემცირება [7, 16, 31]. 2006-დან 2010 წლამდე, ლატვი-ში, რუსეთში, უკრაინაში, საქართველოსა და ლიტვაში ჩატარდა რკკ МИЛЛС I და МИЛЛС II (მილდონატის ეფექტურობა და უსაფრთხოება, სტაბილური სტენოკარდიის მქონე პაციენტების მკურნალობისას), ასევე, MI&CI — მილდონატის ეფექტურობა და უსაფრთხოება, ხანგამოშვებითი კოჭლობის მქონე პაციენტების მკურნალობაში (Claudicatio Intermittens). ამ კვლევების შედეგებმა განაპირობა მელდონიუმის მტკიცებითი ბაზა, გიდ-ის (МИЛЛС I და МИЛЛС II) და ობლიტერაციული ათეროსკლეროზის (MI&CI) მქონე პაციენტებში ხანგრძლივი გამოყენებისას. ასევე, ორმაგად ბრმა, პლაცებოთი კონტროლირებად რკკ МИЛСС I-ში შესწავლილ იქნა მელდონიუმის ზემოქმედება ფიზიკური დატვირთვის მიმართ ტოლერანტობაზე. კვლევაში ჩართული იყო 512 პაციენტი, II-III ფუნქციური კლასის (ფკ) სტაბილური სტენოკარდიით, რომელიც დადასტურებული იყო კორონარული ანგიოგრაფიის ან დატვირთვის ტესტის შედეგებით, რომლებსაც ჰქონდათ მიოკარდიუმის იშემია, ეკგ-ზე ST სეგმენტის ტიპური ცვლილებებით, დატვირთვის ტესტის შემდეგ. საბაზისო თერაპია მოიცავდა β-ადრენობლოკატორს (ატენოლოლი, ინდივიდუალურად შერჩეული დოზით), აცეტილსალიცილის მუავას (ასმ) 100-375 მგ/დღეში ან კლოპიდოგრელს 75 მგ/დღეში; სტატინს; ანგიოტენზინგარდამქმნელი ფერმენტის ინჰიბიტორს (იაცე) ან ანგიოტენზინის რეცეპტორების ბლოკატორს (არბ), საჭიროების შემთხვევაში, ხანმოკლე მოქმედების ნიტრატებს). პაციენტები გაიყო 4 ჯგუფად: სამი ჯგუფის პაციენტები იღებდნენ საბაზისო თერაპიას, მელდონიუმთან ერთად, მე-4 ჯგუფი – საბაზისო თერაპიას, პლაცებოსთან ერთად. პაციენტთა ჯგუფში, რომლებიც მელდონიუმს იღებდნენ დოზით 1000 მგ/დღეში, დარეგისტრირდა სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი ზრდა ფიზიკური დატვირთვის ხანგრძლივობაში $35,18 \pm 53,29$ წმ-ით ($p=0,002$), მკურნალობის 12 კვირის მანძილზე [3, 24, 31].

მელდონიუმით ხანგრძლივი მკურნალობის ეფექტურობას შეისწავლიდნენ პროსპექტულ ორმაგად ბრმა, პლაცებოთი კონტროლირებად რკკ-ში - МИЛЛС II. ამ რკკ-ში მონაწილეობა მიიღო II-III ფკ-ის სტაბილური სტენოკარდიის მქონე 278 პაციენტმა, რომლებსაც, საბაზისო თერაპიის ფონზე (β-ადრენობლოკატორი, ასმ, სტატინი, იაცე ან არბ) დაენიშნათ მელდონიუმი. მოცემული რკკ-ის შედეგებმა აჩვენეს, რომ მელდონიუმით თერაპია 12 თვის განმავლობაში, ზრდიდა ფიზიკური დატვირთვის შესრულების ხანგრძლივობას 10%-ით, თავდაპირველ მაჩვენებელთან შედარებით და 13%-ით - პლაცებოსთან შედარებით [4, 24].

მელდონიუმის გამოყენება აორტოკორონარული შუნტირებისა და კანქვეშა კორონარული ანგიოპლასტიკის პრეოპერაციულ პერიოდში, ხელს უწყობდა მიოკარდიუმის პოსტოპერაციული დისფუნქციის განვითარებას, რომელიც გამოწვეულია რეპერფუზიის და მიოკარდიუმის „გათიშვის“ ფენომენითაა გამოწვეული. ამასთან, მკურნალობის ფონზე უმჯობესდებოდა მიოკარდიუმის საერთო და ადგილობრივი შეკუმშვადობა, ოპერაციის

ჩატარებამდე კი, შემდგომი სარწმუნო გაუმჯობესებით, რევასკულარიზაციის ჩატარების შემდეგ [2].

დემონსტრირებულია მელდონიუმის გამოყენების მიზანშეწონილობა კომბინირებულ თერაპიაში, როგორც სისტოლური, ისე დიასტოლური გქუ-ის დროს [29]. ნაჩვენებია, რომ მელდონიუმის გამოყენება გქუ-ის კომპლექსურ თერაპიაში ვეტილსასურველ გავლენას ახდენს მპ-ის განდევნის ფრაქციის (გფ) სიდიდებზე, იშემიური კარდიომიოპათიისა და მპ-ის სისტოლური დისფუნქციის მქონე პაციენტებში. ორმაგად ბრმა პლაცებოთი კონტროლირებად კვლევაში, რომელიც მოიცავდა II-III ფკ-ის გქუ-ის მქონე 60 პაციენტს მოიცავდა, NYHA-ის კლასიფიკაციით, შესწავლილ იქნა გქუ-ის მკურნალობის კლასიკური სქემის მელდონიუმით (1000 მგ/დღეში) შევსების უპირატესობები. 3 თვის შემდეგ, პაციენტებში, რომლებიც მელდონიუმს იღებდნენ (30 პაციენტი), ნანახი იყო მდგომარეობის საგრძნობი გაუმჯობესება, ქოშინის სიმძიმის დონის, მპ-ის გფ-ის სიდიდისა და გულისგან განდევნის მოცულობის მაჩვენებლების მიხედვით (შესაბამისად, $p < 0,001$, $p < 0,018$ და $p < 0,034$), ავადმყოფების საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით (30 პაციენტი). მელდონიუმით მკურნალობის 12 კვირის შემდეგ, აღინიშნა მპ-ის მიოკარდიუმის კონცენტრული და ექსცენტრული რემოდელირების მქონე პაციენტების რაოდენობა. გარდა ამისა, მონაცემების თანახმად, რომლებიც კვლევის შედეგად ავტორებმა მიიღეს, მელდონიუმით მკურნალობა გქუ-ის მქონე ავადმყოფებში, რომელიც ასოცირებულია მეტაბოლურ სინდრომთან (მს), ხელს უწყობდა გულის მოქმედების ავტონომიური რეგულაციის გაუმჯობესებას, სიმპათიკური რეგულაციის შემცირებისა და პარასიმპათიკურის გაზრდის შედეგად. მიოკარდიუმის კუმულირებული შესაძლებლობის აღდგენა, მელდონიუმის მიღების ფონზე, ხელს უწყობდა 15,5%-ით ფიზიკური დატვირთვისადმი ტოლერანტობას და სიცოცხლის ხარისხის გაუმჯობესებას (მინუსტის კითხვარის მონაცემებით) 14,8%-ით [38].

კლინიკურ კვლევაში, რომელიც ჩატარეს ვ. ვ. კონონოვამ და თანაავტორებმა, ფასდებოდა მელდონიუმით თერაპიის გავლენა სინუსური რითმის შენარჩუნებაზე, წინაგულების ფიბრილაციის (წფ) და მს-ის მქონე პაციენტებში. წარმატებული ელექტრული კარდიოვერსიის შემდეგ, ყველა პაციენტს, ანტიარითმიული თერაპიის სახით, უნიშავდნენ ამიოდარონს (საშუალო შემანარჩუნებელი სადღეღამისო დოზა $180,1 \pm 15,5$ მგ). ყველა პაციენტი იღებდა მს-ის კომპლექსურ თერაპიას, ანტიჰიპერტენზიული, ჰიპოლიპიდემიური პრეპარატების, მეტფორმინის ჩათვლით. მოხდა პაციენტების 2 ჯგუფის ფორმირება. 1-ლი ჯგუფის პაციენტები არ იღებდნენ მელდონიუმს. მეორე ჯგუფის პაციენტებს დაენიშნათ 500 მგ მელდონიუმი შიგნით მისაღებად, დღეში 2-ჯერ, 3 თვის მანძილზე. პაციენტების წილი, რომლებიც სინუსურ რითმს ინარჩუნებდნენ დაკვირვების პერიოდის დასრულებამდე (6 თვე), მელდონიუმის ჯგუფში შეადგენდა 80%-ს (საკონტროლო ჯგუფში — 50%). მიღებული შედეგები ავტორებმა ახსნეს მელდონიუმის შესაძლებლობით, გააუმჯობესოს ენერგეტიკული პროცესები უტრედეტებში, ახდენს რა გავლენას მს-ის საკვანძო რგოლებზე. ამ ყველაფერმა საშუალება მისცა, გაზრდილიყო წფ-ის ანტიარითმიული თერაპიის ეფექტურობა [37]. მთელ რიგ სხვა კლინიკურ ნაშრომებში ნაჩვენებია მელდონიუმის შესაძლებლობა, ტრადიციული საბაზისო თერაპიის ფონზე, გიდ-ის მქონე

პაციენტებში (პოსტინფარქტული კარდიოსკლეროზისა და მპ-ის პოსტინფარქტული ანევრიზმის არარსებობისას) შეამციროს არითმიის პერიოდების სიხშირე და ხანგრძლივობა, უპირატესად - პარკუტოვანი ექსტრასისტოლიის [6, 18, 29].

ერთ-ერთი კლინიკური კვლევის მონაცემების თანახმად, მელდონიუმი აუმჯობესებს გულის, როგორც ტუმბოს ფუნქციონალურ პოტენციალს, მიოკარდიუმის კუმულირებული შესაძლებლობის ზრდის ხარჯზე, იშემიური კარდიომიოპათიის მქონე პაციენტებში დობუტამინის შეყვანის საპასუხოდ. ამ კვლევაში ნაჩვენებია, რომ სტანდარტული მედიკამენტოზური თერაპიის დონზე მელდონიუმის მიღების შედეგად, 12 კვირის განმავლობაში იზრდებოდა ტვინის მიერ ჟანგბადის პიკური მოხმარება 18%-ით, ხოლო მპ-ის გფ-ის სიდიდე 16%-ით [38].

ზოგიერთი კლინიკური შრომების შედეგების თანახმად, მელდონიუმი ამცირებს C-რეაქტიული ცილის დონეს, ხელს უწყობს ინტერლეიკინ-1-ის ოჯახის (ილ-1α, ილ-1β) ექსპრესიის შესუსტებას, ზრდის ინტერფერონის დონეს და ახდენს ჰუმორალური იმუნიტეტის აქტივირებას [8]. იმასთან კავშირში, რომ მელდონიუმი უზრუნველყოფს უტრედის მრავალდონიან დაცვას იშემიური დაზიანებისგან, წარმოადგენს მელდონიუმის გამოყენების თეორიულ გამართლებას მიოკარდიტების, ინფექციური მიოკარდიტის, პერიკარდიტის დროს, რაც ასახულია უკრაინის ჯანდაცვის სამინისტროს #436 ბრძანებაში, რომლის მოქმედებას ამ დრომდე ვრცელდება ამ დაავადებებზე [20, 23, 24, 41].

მელდონიუმის გამოყენება აქტუალურია კლიმაქტერული პერიოდის მქონე ქალებში გსდ-ის პირველად პროფილაქტიკაში. ბოლო რამდენიმე წლის განმავლობაში, სამამულო ლიტერატურაში გამოჩნდა მრავალი პუბლიკაცია, რომელიც ეძღვნება მენოპაუზის აშლილობების საკითხს. მიღებულ იქნა მელდონიუმის გამოყენების დადებითი შედეგები კლიმაქტერულ მიოკარდიოდი-სტროფიისას - მიოკარდიუმის არაანთებითი დაზიანებისას, რომელიც უკავშირდება ესტროგენების დეფიციტს და ახასიათებს ცვლის პროცესების დარღვევა, იწვევს რა მიოკარდიუმის ფუნქციის ფარულ ან აშკარა დარღვევას. კლიმაქტერული სინდრომის განვითარება, ასევე ხასიათდება შედარებითი ჰიპერსიმპათიკოტონიით მოსვენებისას, ასევე, ფსიქოემოციური დარღვევებით, პიროვნული და სიტუაციური შფოთვის, ემოციური არასტაბილურობის, გამოხატული დეპრესიული აშლილობისა და თვითშეგრძნების, აქტივობის, ხასიათის მაჩვენებლების გაუარესების სახით. კლიმაქსის დროს ვითარდება ესტროგენების დეფიციტი, რის შედეგადაც, მცირდება ენდოთელირული NO-ის სეკრეცია, ახდენს რა ვაზოსპასტიკური რეაქციების ინიცირებას, ათეროგენეზს. ს ჰიპოესტროგენული დისლიპიდემიისა და ვისცერალური სიმსუქნის დროს, ხდება თავისუფალადიკალური პროცესების სტიმულირება, თცმ-ის ჭარბი β-დაჟანგვის წყალობით [1, 18, 19].

უ. ვ. მიმოვიანას მიერ ჩატარებული კვლევის შედეგებმა აჩვენეს, რომ ადრეული პოსტმენოპაუზის პერიოდი ხასიათდება ადაპტაციური მექანიზმების დაძაბვით და ენერგოდეფიციტური მდგომარეობის ფორმირებით, რაც ვლინდება რეფლექსური ვეგეტატიური რეგულაციის დაქვეითებით და გულის რითმზე ჰუმორალურ-მეტაბოლური გავლენის გაძლიერებით. კვლევის ავტორი აკეთებს დასკვნას, რომ ქალებში, რომლებიც არ იღებენ ჩანაცვლებით ჰორმონალურ თერაპიას, კლიმაქტერული სინდრომის თერაპიაში მელდონიუმის

ჩართვა ხელს შეუწყობს ფსიქოვეგეტატიური აშლილობების მნიშვნელოვან შემცირებას, მოახდენს ენერგოდეფიციტის კომპენსირებას და გაზრდის ადაპტაციურ პოტენციალს. ამიტომ, მელდონიუმი, ფარმაკოდინამიკის გათვალისწინებით, განიხილება როგორც ეფექტური საშუალება, ენდოთელიური დისფუნქციის, აპ-ის და ათეროსკლეროზის პირველადი და მეორეული პროფილაქტიკისთვის, პრემენოპაუზასა და მენოპაუზის პერიოდში მყოფი ქალებისთვის [18, 19].

დადგენილია მელდონიუმის სარწმუნოდ დადებით გავლენა უჭრედშია ენერგეტიკულ ცვლაზე და თავისუფალრადიკალური დაჟანგვის აქტივობის შემცირებაზე, შაქრიანი დიაბეტი (შდ) ტიპი 2-ის მქონე პაციენტებში. ავადმყოფების მოცემულ კატეგორიაში, მიოკარდიუმის ენერგომომარაგება ხდება, ძირითადად, თცმ-ის გზით, რაც უკავშირდება ქსოვილების მიერ გლუკოზის შეთვისების პროცესების დარღვევას [27, 44]. ადრე, ექსპერიმენტულ კვლევებში დამტკიცდა მელდონიუმის დადებითი გავლენა ნახშირწყლოვან ცვლაზე, პრეპრანდრიალური და პოსტპრანდრიალური ჰიპერგლიკემიის შემცირება მელდონიუმის გამოყენებისას [17]. შემდგომში, ჩატარდა მრავალი ადგილობრივი და, კომპლექსური, რანდომიზებული კლინიკური ცვლა, რომლებიც ამტკიცებენ მელდონიუმის დადებით გეგავლენას ნახშირწყლოვან და ლიპიდურ ცვლაზე, მიოკარდიუმის შეკუმშვითი უნარის გაუმჯობესებით, ფიზიკური დატვირთვის მიმართ ტოლერანტობის ზრდით, შაქრიანი დიაბეტთან ერთად გიდ-ის მქონე პაციენტებში სტენოკარდიის შეტევების სიხშირის შემცირებით [18, 32].

კლინიკისტების კვლევებში ნაჩვენებია იყო, რომ პაციენტების ამ კატეგორიაში მელდონიუმის გამოყენება არა მხოლოდ ხელს უწყობს გლიკირებული ჰემოგლობინის დონის სარწმუნო დაქვეითებას, არამედ დადებით გეგავლენას ახდენს დიაბეტური რეტინო- და ნეფროპათიის, პერიფერიული ნეიროპათიის მიმდინარეობაზე [17, 28]. მ. ე. სტაცენკომ და თანაავტორებმა დაადასტურეს მელდონიუმის შესაძლებლობა, არა მხოლოდ გაზარდოს მიოკარდიუმის შეკუმშვადობა და დააქვეითოს მპ-ის დიასტოლური დისფუნქციის გამოხატულება, არამედ შეამციროს ინსულინორეზისტენტულობა, ოქსიდანტური სტრესის გამოვლენა ავტონომიური ვარდიალური ნეიროპათიისას, გქუ-ის მქონე პაციენტში, შდ ტიპი 2-ის ფონზე. მიღებული შედეგები დასტურდება გქუ-ის სიმპტომების შემცირებითა და პაციენტის სიცოცხლის ხარისხის გაუმჯობესებით [44].

კლინიკურ კვლევაში, რომელიც გ. ი. კონუევამ და თანაავტორებმა ჩატარეს, მელდონიუმის ჩართვა სადღეღამისო დოზით 1000 მგ, გქუ-ისთან ერთად გიდ-ის მქონე პაციენტების საბაზისო თერაპიის სქემაში, რომელთაც თან ერთვის აპ და შდ ტიპი 2 (120 პაციენტი, 58-70 წლის ასაკის), მიგვიყვანა ნ-ნუთიანი სიარულისას დისტანციის მნიშვნელოვნად გაზრდის, მპ-ის გფ-ის ზრდა და მხრის არტერიების ენდოთელიუმდამოკიდებული ვაზოდილატაციის დონის ზრდა, 16-კვირიანი მკურნალობის შემდეგ. ამასთან ერთად, მკვლევარებმა აღნიშნეს მპ-ის დიასტოლური ავსების პარამეტრების გაუმჯობესება, მპ-ის გფ-ის თავდაპირველი სიდიდის მიუხედავად, ამ პარამეტრების დინამიკასთან შედარებით პაციენტებში, რომელთაც ბაზისური თერაპიის ფონზე არ ჰქონდათ მელდონიუმი დანიშნული. ამასთან, პაციენტებში, რომლებიც მელდონიუმს იღებდნენ საბაზისო თერაპიასთან კომპლექსში, აღინიშნა სუპრავენტრიკულური და პარაკუოვანი ექსტრასისტოლების, ჯგუფური

ექსტრასისტოლის, ასევე მიოკარდიუმის მტკივნეული და უმტკივნეულო იშემიის ეპიზოდების რაოდენობა [13]. ამგვარად, კლინიკურ კვლევებში მოხდა მელდონიუმის მრავალფეროვანი დადებითი კლინიკური ეფექტის დემონსტრირება, გსდ-ის დროს [8, 16, 3 6]:

- მიოკარდიუმში სისხლმომარაგების განაწილება, იშემიური კერების სასარგებლოდ;
- ვაზოტროპული და რეოლოგიური ეფექტები: პერიფერიული სისხლძარღვოვანი წინაღობის შემცირება, მიკროცირკულაციის გაუმჯობესება, თრომბოციტების აგრეგაციის დამუხრუჭება;
- მიოკარდიუმში ჟანგბადზე მოთხოვნისა და მიწოდების ნონასწორობის აღდგენა, მომატებული დატვირთვის პიერობებში, უჭრედებში ცვლის ტოქსიკური პროდუქტების დაგროვების თავიდან აცილება, დაცვა დაზიანებისგან;
- მიოკარდიუმის მწვავე იშემიური დაზიანებისას ნეკროზული ზონის განვითარების შეწყვეტა და სარეაბილიტაციო პერიოდის შემოკლება;
- გქუ-ისა და გიდ-ის დროს — მიოკარდიუმის კუმშვითი შესაძლებლობის გაუმჯობესება, ფიზიკური დატვირთვისადმი ტოლერანტულობის გაზრდა, სტენოკარდიის შეტევების სიხშირის შემცირება;
- გიდ-ის, აპ-ის, მიოკარდიუმის ანთებითი და არაანთებითი გენეზის დაავადებების, გქუ-ის, ანტიარითმიული სტანდარტიზებული კლინიკური თერაპიის კლინიკური ეფექტურობის პოტენცირება.

ფარმაკოლოგიური მექანიზმების მრავალმხრივობისა და მრავალმიზნობრივი კლინიკური ეფექტების გამო, მელდონიუმი წარმოადგენს ციტოპროტექტორების ყველაზე ბრწყინვალე წარმომადგენელს. მის უპირატესობას წარმოადგენს ქსოვილების მეტაბოლიზმის ოპტიმიზირების უნარი, იშემიის პირობებში, როგორც მიოკარდიუმში, ისე სხვა ორგანოებში. ამიტომ მელდონიუმი მაღალეფექტურია გსდ-ის მქონე პაციენტებში, თანხლები შდ ტიპი 2-ის არსებობისას. მოქმედების მქანიზმისა და დამტკიცებული ციტოპროტექტორული ეფექტების გათვალისწინებით, მელდონიუმის გამოყენება ნაჩვენებია დამატებითი სამკურნალწამლო საშუალების სახით, გიდ-ის, მიოკარდიუმის, ინფექციური ენდოკარდიტის, პერიკარდიტის, გქუ-ის, კლიმაქტერული აშლილობების ფონზე კარდიალგის, ქვედა კიდურებში სისხლმომარაგების დარღვევის სტანდარტულ თერაპიაში [14, 27].

მელდონიუმი წარმოდგენილია სხვადასხვა სამკურნალწამლო ფორმით (საინექციო და შიგნით მისაღებად). ეს საშუალებას იძლევა, პრეპარატი გამოვიყენოთ სხვადასხვა კლინიკურ სიტუაციაში, როგორც გადაუდებელი დახმარების, ისე მკურნალობის გეგმიური კურსისთვის. თანამედროვე კლინიკური კვლევების შედეგები მონიშნენ, რომ გსდ-ის კომპლექსურ თერაპიაში მელდონიუმის გამოყენება განსხვავდება უსაფრთხოებითა და კარგი ამტანობით, ზრდის მკურნალობის ეფექტურობას. ამიტომ მელდონიუმი შეიძლება განხილულ იქნას, როგორც ოპტიმალური სამკურნალწამლო საშუალება კარდიოლოგიური პრაქტიკისთვის, რომელიც გამოიყენება სტანდარტულ საბაზისო თერაპიასთან კომბინაციაში.

ლიტერატურის ნუსხა იმყოფება რედაქციაში (46 წყარო)

Therapia. Український медичний вісник. 2016, №11. С. 23-28

ორსულობისას ბიოქიმიური მარკერების მქონე ინტრაჰეპატური ქოლესტაზის კავშირი არასასურველ პერინატალურ გამოსავალთან: პაციენტთა მონაცემების ჯამური და ინდივიდუალური მეთა-ანალიზის შედეგები

კაროლინა ივადია, პოლ ტ. სიდი, ალექსანდროს სკლავუნოსი, ვიქტორია ჯინი, ჩიარა დი ილიო, ჯენი ჩამბერსი, ქეთრინ კოპარი, იანიკ ბასკი, ნურეი ბოზკურტი, რომანა ბრუნ-ფიურერი, ლაურა ბული, მარია ს. ესტიუ, მონიკა გრიმოვიჩი, ბერინ გუნაიდინი, ვილიან მ. პაგი, კრისტიან პასლინგერი, იაი ჰუ, ტეტუსია კავაკიტა, აიშე გ. კუბარცილარი, ლევენტ კუბარცილარი, იურატე კონდრაკიენე, მარია პ. პ. კოსტერი, ანეტა კოვალსკა-კანკა, ლიმას კუპჩინკასი, რიჩარდ პ. ლი, ანა ლოცატელი, როციო ი. რ. მაციასი, პანს-ულრის მარშალი, მარტიჯნ ა. უდიჯკი, იელ რაზი, ელი რიმონი, დენ შანი, იონგ შაო, რეიჩელ ტრიბე, ვალერია ტრიპოდი, ციგდემ იაილა აბიდე, ილტერ იენიდედე, ჯიმ ჯ. თორტონი, ლუსი ს. ჩაპელი, ქეთრინ უილიამსონი

Caroline Ovadia, Paul T Seed, Alexandros Sklavounos, Victoria Geenes, Chiara Di Illio, Jenny Chambers, Katherine Kohari, Yannick Bacq, Nuray Bozkurt, Romana Brun-Furrer, Laura Bull, Maria C Estiú, Monika Grymowicz, Berrin Gunaydin, William M Hague, Christian Haslinger, Yayi Hu, Tetsuya Kawakita, Ayse G Kebapcilar, Levent Kebapcilar, Jüratè Kondrackienè, Maria P H Koster, Aneta Kowalska-Kańka, Limas Kupčinskas, Richard H Lee, Anna Locatelli, Rocio I R Macias, Hanns-Ulrich Marschall, Martijn A Oudijk, Yael Raz, Eli Rimon, Dan Shan, Yong Shao, Rachel Tribe, Valeria Tripodi, Cigdem Yayla Abide, Ilte r Yenidede, Jim G Thornton, Lucy C Chappell, Catherine Williamson

მოკლე შინაარსი

ორსულობის ფონური ინტრაჰეპატური ქოლესტაზი უკავშირდება არასასურველ პერინატალურ გამოსავლებს, მაგრამ სპეციფიკური ბიოქიმიური მარკერების ასოციაცია არაა ნათელი. ჩვენი მიზანი იყო ქალებში ორსულობისას ინტრაჰეპატური ქოლესტაზის არასასურველი პერინატალური ეფექტების გამოთვლა, შრატში ნაღვლის მუავას მომატებულ დონეებთან და იმის განსაზღვრა, რამდენად იყო ნაღვლის მუავას მომატებული დონეები მკვდრადშობასობისა და ნაადრევი მშობიარობის რისკებთან კავშირში.

მეთოდი ჩავატარეთ გამოქვეყნებული კვლევების სისტემური მიმოხილვა, PubMed-ის, Web of Science-სა და Embase-ის მონაცემთა ბაზებში ძიებით, მისი დაწყებიდან 2018 წლის 1-ელ ივნისს, რომლებიც გვაცემდნენ პერინატალური გამოსავლების შესახებ ქალებისთვის, ორსულობის დროს ინტრაჰეპატური ქოლესტაზით, როდესაც შრატში ნაღვლის მუავას კონცენტრაციები ხელმისაწვდომი იყო. ჩართვის კრიტერიუმებს აკმაყოფილებდნენ კვლევები, სადაც ხდებოდა ორსულობის დროს ინტრაჰეპატური ქოლესტაზის განსაზღვრა, ქავილისა და შრატში ნაღვლის მუავას კონცენტრაციების მომატებული დონის საფუძველზე, ღვიძლის ამინოტრანსფერაზების მომატებული კონცენტრაციებით ან მათ გარეშე. ხელმისაწვდომი იყო შემთხვევა-კონტროლის, კოჰორტული და პოპულაციური კვლევები და რანდომიზებული კონტროლირებადი კვლევები, მინიმუმ 30 მონაწილით და მოხსენებული ნაღვლის მუავას კონცენტრაციებითა და პერინატალური გამოსავლებით. გამოირიცხა მომხსენებლის მიკერძოებულობის პოტენციური რისკის მქონე კვლევები, შემთხვევის შესახებ მოხსენებების, იმ კვლევების, რომლებიც არ ადარებდნენ კოჰორტებს, ან ერთეული ნარმატებული შემთხვევების ჩათვლით; ასევე, გამოვირცხეთ კვლევები მიკერძოების მაღალი რისკის ჯგუფებიდან (მაგ., ცუდი გამო-სავლის მქონე ბავშვების ქვეჯგუფი, პირდაპირ გამოირიცხა), კონფერენციის აბსტრაქტები და რედაქტორის მიმართ წერილები, ნათელი რეცენზირების გარეშე. ასევე, გამოვირცხეთ გამოუქვეყნებელი მონაცემები გაერთიანებული სა-მეფოს ორი ჰოსპიტალიდან. ჩავატარეთ რანდომული ეფექტების მეთა-ანალიზი, რათა განგვესაზღვრა არასასურვე-ლი პერინატალური გამოსავლების რისკის განსაზღვრა. დედათა და პერინატალური გამოსავლების აგრეგირებული მონაცემები ამოღებული იყო შემთხვევა-კონტროლის კვლევებიდან, და პაციენტთა ინდივიდუალური მონაცემებიდან (IPD), გამოთხოვნილ იქნა კვლევის ავტორებისგან, ყველა ტიპის კვლევისთვის (ვინიადან საკონტროლო ჯგუფი არ იყო მოთხოვნილი IPD ანალიზისთვის), რათა მომხდარიყო ბიოქიმიურ მარკერებსა და არასასურველ გამოსავლებს შორის ასოციაციის შეფასება, ლოგარითმული და ეტაპობრივი ლოგარითმული რეგრესიის გამოყენებით. ეს კვლევა რეგისტრირებულია PROSPERO-ში, ნომრით CRD42017069134.

აღმონჩენები ჩვენ შევაფასეთ 109 სრული ტექსტის მქონე სტატია, რომელთაგანაც 23 კვლევა დაიშვებოდა აგრეგი-რებული მონაცემების მეთა-ანალიზისთვის (5557 ორსულობის დროს ინტრაჰეპატური ქოლესტაზის და 165 136 საკო-

ნტროლო შემთხვევა), და 27-მა ნარმოადგინა IPD (5269 ორსულობის დროს ინტრაჰეპატური ქოლესტაზის შემთხვევა). მკვდრადშობადობა დადგა 4936 ორსულობის დროს ინტრაჰეპატური ქოლესტაზის შემთხვევიდან 45-ში (0,83%) 163 947 საკონტროლო ორსულობიდან 519-ში (0,32%) (შანსების თანაფარდობა [OR] 1,46 [95% CI 0,73–2,89]; $I^2=59,8\%$). ერთნაყოფიან ორსულობებში, მკვდრადშობადობა უკავშირდებოდა ნაღვლის შეავას მაქსიმალურ საერთო კონცენტრაციას (ფართობი მიმდების საოპერაციო მახასიათებლის მრუდის ქვეშ [ROC AUC]) 0,83 [95% CI 0,74–0,92]), მაგრამ არა ალანინ ამინოტრანსფერაზას (ROC AUC 0,46 [0,35–0,57]). ერთნაყოფიანი ორსულობებისთვის, მკვდრადშობადობის პრევალენტობა იყო საში (0,13%; 95% CI 0,02–0,38) ორსულობის დროს ინტრაჰეპატური ქოლესტაზის 2310 შემთხვევიდან, ქალებში შრატში ნაღვლის საერთო შეავებით 40 მკმოლი/ლ-ზე ნაკლები, ოთხის წინააღმდეგ (0,28%; 0,08–0,72) 1412 შემთხვევაში ნაღვლის შეავას საერთო დონით 40–99 მკმოლი/ლ (საერთის კოფიციენტი [HR] 2,35 [95% CI 0,52–10,50]; $p=0,26$), და 18-ის წინააღმდეგ (3,44%; 2,05–5,37) 524 შემთხვევიდან, ნაღვლის შეავას დონით 100 მკმოლი/ლ ან მეტი (HR 30,50 [8,83–105,30]; $p<0,0001$).

ინტერპრეტაცია მკვდრადშობადობის რისკი იზრდება ორსულობის დროს ინტრაჰეპატური ქოლესტაზის მქონე ქალებში და ერთნაყოფიანი ორსულობების დროს, როდესაც შრატში ნაღვლის შეავების კონცენტრაციები 100 მკმოლი/ლ-ია ან მეტი. ვინაიდან ორსულობის დროს ინტრაჰეპატური ქოლესტაზის მქონე ქალებს ნაღვლის შეავები ამ კონცენტრაციის დაბლა აქვთ, მათი დამშვიდება შეიძლება მოხდეს იმით, რომ მკვდრადშობადობის რისკი რისკი ისეთივეა, როგორც ზოგად პოპულაციაში ორსულ ქალებში, რაც ნარმოდგენილია მშობიარობამდე ნაღვლის შეავას განმეორებითი ტესტირების საფუძველზე.

დაფინანსებულია Tommy-ის, ICP Support-ის, გაერთიანებული სამეფოს ჯანმრთელობის კვლევის ეროვნული ინსტიტუტის [UK National Institute of Health Research], Wellcome Trust-ის, და Genesis Research Trust-ის მიერ.

Copyright © 2019 ავტორ(ებ)ი. გამოქვეყნებულია Elsevier Ltd-ის მიერ. ეს არის Open Access სტატია, CC BY 4.0 ლიცენზიით.

კვლევის კონტექსტი

ამ კვლევამდე არსებული მტკიცებულება

ორსულობის დროს ინტრაჰეპატური ქოლესტაზი უკავშირდება ნაადრევ მშობიარობას და შესაძლო მკვდრადშობადობას კოჰორტულ და პოპულაციურ კვლევებში, თუმცა, სამედიცინო საზოგადოებაში ჯერ არაა მიღწეული კონსენსუსი მისი გამანადგურებელი ეფექტის სიდიდესთან დაკავშირებით. კერძოდ, ნაადრევად მშობიარობის გრძელვადიანი არასასურველი ეფექტები უკავშირდება ჯანდაცვის ბევრ პროფესიონალს, სამშობიაროს მიღმა. კლინიკური კვლევებისა და ობსერვაციული კვლევების მტკიცებულებები გვამცნობს, რომ დაავადების სიმძიმე, რომლებიც განისაზღვრება დედის შრატში ნაღვლის შეავას ტიპურ დიაპაზონზე მაღალი კონცენტრაციებით, უკავშირდება არასასურველი პერინატალური გამოსავლების მომატებულ რისკს, მკვდრადშობადობის, ნაადრევი მშობიარობის, სანაყოფე წყლების მეკონიური შეღებვის, ფეტალური დისტრესის ან ასფიქსიის, და ნეონატალურ განყოფილებაში ჰოსპიტალიზაციის ჩათვლით. ჩვენ PubMed-ზე, Embase-სა, და Web of Science-ზე (ენობრივი შემღვდვების გარეშე) მოვიძიეთ სისტემური მიმოხილვები და მეტა-ანალიზები, რომლებიც გამოქვეყნებული იყო საძიებო ტერმინებით “ქოლესტაზი”, “ორსულობა”, “სისტემური მიმოხილვა”, და “მეტა-ანალიზი”. აღმოვაჩინეთ, რომ მედიკამენტოზური მკურნალობის ეფექტი ორსულობის დროს ინტრაჰეპატური ქოლესტაზისა და პერინატალურ გამოსავლებს შორის, სტრატეგიული იდებოდა დაავადების სიმძიმის მიხედვით, რაც მანამდე შეფასდა მეტა-ანალიზით, მაგრამ არც ერთ კვლევაში არ იყო არსებული ლიტერატურის კომბინაცია, რათა მომხდარიყო ნაღვლის შეავას გაზრდილი კონცენტრაციების ეფექტი ორსულობის დროს ინტრაჰეპატური ქოლესტაზის მქონე ქალებში, გაურთულებელ ორსულობასთან შედარებით. ჩვენ შევავსოვეთ ინდივიდუალური პაციენტების შესახებ მონაცემები 27 კვლევიდან, ორი გამოუქვეყნებელი კოჰორტის ჩათვლით, რომელთა მიზანიც იყო დაზუსტებით განესაზღვრათ, თუ როგორ უკავშირდება პერინატალური გამოსავლები ნაღვლის შეავას კონცენტრაციებს.

კვლევის დამატებითი ღირებულება

ესაა პირველი კვლევა, რომელმაც განახორციელა ინდივიდუალური პაციენტების მონაცემთა ანალიზი ორსულობის დროს ინტრაჰეპატური ქოლესტაზის მქონე ქალების პერინატალური გამოსავლებისა და ნაღვლის შეავა კონცენტრაციებისთვის, რათა ეჩვენებინა ნათელი კავშირი დაავადების ძალიან მძიმე ფორმის მქონე ქალებსა (ნაღვლის შეავები ≥ 100 მკმოლი/ლ) და მკვდრადშობადობის მომატებულ რისკს (ერთნაყოფიან ორსულობებში) შორის, უფრო მსუბუქი დაავადების მქონე ქალებსა და ზოგად მოსახლეობასთან შედარებით.

ხელმისაწვდომი მტკიცებულებების შედეგები

ჩვენი კვლევები აჩვენებს, რომ ერთნაყოფიანი ორსულობის მქონე ქალებში ორსულობის დროს ინტრაჰეპატური ქოლესტაზი კლინიკური მართვა შეიძლება ჩაიშალოს შრატში ნაღვლის შეავას მაქსიმალური კონცენტრაციის მიხედვით, როდესაც ქალების უმრავლესობას ნაღვლის შეავების დონე 100 მკმოლი/ლ-ზე ნაკლები აქვთ და შესაბამისად, ნაკლებად სავარაუდოდ ექნებათ მკვდრადშობადობის მომატებული რისკი, ზოგად პოპულაციასთან შედარებით. ჩვენს კომბინირებულ კოჰორტაში ქალების მართვა მრავალფეროვნად ხდებოდა, კვლევითი ცენტრის მიხედვით და იატროგენული ნაადრევი მშობიარობის მაღალმა პროპორციამ ქალებში, ნაღვლის შეავას პიკური კონცენტრაციის მიუხედავად, შესაძლოა განაპირობებდეს მკვდრადშობადობის ნაკლები პრევალენტობა ქალებში, 100 მკმოლი/ლ-ზე დაბალი ნაღვლის შეავებით, ზოგიერთ წინა კვლევასთან შედარებით. ორსულობის დროს ინტრაჰეპატური ქოლესტაზის მქონე ქალების მართვა შესაძლებელია მათი ნაღვლის შეავას პიკური კონცენტრაციის მიხედვით, მიუხედავად მკურნალობისა ურსოდეთქიქოლური მუავით, ნაღვლის შეავაზე განმეორებითი ტესტირება ტარდება მხოლოდ მკვდრადშობადობის დაბალი რისკის მქონე ქალებში (მ.შ., ნაღვლის შეავების დონე <100 მკმოლი/ლ). ჩვენი აღმოჩენები მხარს უჭერენ შრატში ნაღვლის შეავას დონის მონიტორინგს ორსულობის დროს ქოლესტაზისა და ძლიერ რეკომენდაციას იძლევა, რათა მოხდეს ტესტის ფართო ხელმისაწვდომობის უზრუნველყოფა.

შესავალი

ორსულობის დროს ინტრაჰეპატური ქოლესტაზი ზეგავლენას ახდენს ორსული ქალების 0,1–2%-ს [1–4]; იგი დიაგნოსტიკურად გესტაციური ქავილის და შრატში ნაღვლის მუავების მომატებული დონის მქონე ქალებში, და შეიძლება გართულდეს ნაადრევი მშობიარობით, ფეტალური ასფიქსიით, მეკონიუმით შეღებილი სანაყოფო წყლებით, და მკვდრადშობადობით [5]. დიდი შვედური კოჰორტის შედეგებმა აჩვენა, რომ ორსულობები, რომელთა დროსაც დედის შრატში ნაღვლის მუავას კონცენტრაცია 40 მკმოლი/ლ ან მეტი იყო, უფრო მეტად სავარაუდოდ რთულდებოდა სპონტანური ნაადრევი მშობიარობით, მეკონიუმით შეღებილი სანაყოფო წყლებითა და ფეტალური ასფიქსიით [6]. ორსულობის გამოსავლების შემდგომი კოჰორტული კვლევა გაერთიანებულ სამეფოში ორსულობის დროს ინტრაჰეპატური ქოლესტაზის მქონე ქალებში, შრატში ნაღვლის მუავების დონით 40 მკმოლი/ლ ან მეტი, მხარს უჭერდა ამ აღმოჩენას და ასევე, აჩვენებდა კავშირს ნაყოფის საშვილოსნოსშიდა სიკვდილთან (შანსების დარეგულირებული თანაფარდობა 3,05 [95% CI 1,65–5,63], როდესაც ხდებოდა გაურთულებელი ერთნაყოფიანი ორსულობის მქონე 2205 ქალის მონაცემების შედარება გაერთიანებულ სამეფოში [7]. დედის შრატში ნაღვლის მუავას მაღალი კონცენტრაციების კავშირი with მკვდრადშობადობასთან შესაბამება აშშ-სა [8] და სკანდინავიაში [9] ქალების რეტროსპექტულ კვლევებს, რომლებსაც ორსულობის დროს ინტრაჰეპატური ქოლესტაზი ჰქონდათ. 2007 წლის მკვდრადშობადობის სამუშაო შეხვედრა [10] ორსულობის დროს ინტრაჰეპატურ ქოლესტაზს მიიჩნევდა სამედიცინო აშლილობას, რომელმაც შეიძლება გამოივიოს მკვდრადშობადობა იმ ორსულობებში, როდესაც დედის შრატში ნაღვლის მუავას კონცენტრაცია მომატებულია [4, 6, 7, 11]. რამდენადაც ჩვენთვის ცნობილია, არც ერთი კვლევა არ იყო სათანადოდ აღჭურვილი, რათა შეფასებულიყო, რომ ორსულობის დროს ინტრაჰეპატურ ქოლესტაზთან დაკავშირებული ნაყოფის სიკვდილი დგება ნაღვლის მუავას კონკრეტული ზღვრის შემთხვევაში და კლინიკური გაიდლაინები ძირითადად ეყრდნობა ექსპერტების კონსენსუსს, ამგვარი ქალების ოპტიმალური მართვის განსაზღვრად [12, 13]. კლინიკოსები ხშირად ურჩევენ მართვას, რომელიც მერყეობს ზედამხედველობიდან იატროგენულ მშობიარობამდე, რათა მოხდეს შემდგომში ნაყოფის სიკვდილის რისკის თავიდან აცილება, გესტაციისას, როგორც წესი, სრული 36-დან 40 კვირამდე, მიუხედავად იმისა, რომ ამ მიდგომის გამაყარებელი მტკიცებულება მწირია [14]. უდაოა, რომ ნაადრევი მშობიარობა უკავშირდება მოკლევადიან ნეონატალურ პრობლემებსა და გრძელვადიან პრობლემებს, საგანმანათლებლო მოსწრებადობის პრობლემებთან დაკავშირებით, ნაადრევი მშობიარობის შემთხვევაშიც კი [15, 16]. ჩვენ ჩავატარეთ სისტემური მიმოხილვა და მეტა-ანალიზი, რათა რაოდენობრივად გამოგვეთვალა ორსულობის დროს ინტრაჰეპატური ქოლესტაზის არასასურველი პერინატალური ეფექტები, ქალებში, რომლებსაც შრატში ნაღვლის მუავას მომატებული კონცენტრაციები აქვთ. ასევე, ჩვენი მიზანი იყო განგვე-

სამღვრა, რამდენად იყო ნაღვლის მუავას მომატებული კონცენტრაციები კავშირში მკვდრადშობადობის რისკთან. პირველი მიზნისთვის, ჩვენ ამოვიღეთ მონაცემები გამოქვეყნებული კვლევებიდან, რომლებიც გვატყობინებდნენ გამოსავლებს იმ ქალებში, რომლებსაც ორსულობის დროს ინტრაჰეპატური ქოლესტაზი ჰქონდათ და საკონტროლო ორსულობებში; მეორე მიზნისთვის, ჩვენ ჩავატარეთ ინდივიდუალური ჰაიპოთეზების მონაცემთა (IPD) მეტა-ანალიზი, რათა განგვესაზღვრა კავშირები ბიოქიმიურ მარკერებსა და არასასურველ პერინატალურ გამოსავლებს შორის.

მეთოდები

ძიების სტრატეგია და შერჩევის კრიტერიუმი

სისტემურ მიმოხილვასა და მეტა-ანალიზში ჩვენ მოვიკვლიეთ PubMed-ის, Web of Science-ის, და Embase-ის მონაცემთა ბაზები, გამოვიყენეთ რა ტერმინები, რომლებიც უკავშირდებოდა ორსულობის დროს ინტრაჰეპატურ ქოლესტაზსა და პერინატალურ გამოსავლებს, სტატიებში, რომლებიც გამოქვეყნდა 2018 წლის 1-ლი ივნისიდან (დანართი). ერთი დამატებითი სტატია აღმოვაჩინეთ შერჩეული კვლევების გამოყენებული ლიტერატურის ნუსხიდან და ჩავრთეთ ორი გამოუქვეყნებელი კოჰორტა, ჩვენივე კვლევითი ერთეულებიდან. კვლევები მეტა-ანალიზის ერთი ან ორივე ჯგუფისთვის შეირჩა დაავადების განმარტების საფუძველზე, რაც მოიცავდა შრატში ნაღვლის მუავას კონცენტრაციებსა და პერინატალური გამოსავლების შესახებ შეტყობინებას. აგრეგირებული მეტა-ანალიზისთვის, ჩავრთო კვლევები, რომლებიც მოიცავდა ქალებს ორსულობის დროს ინტრაჰეპატური ქოლესტაზით და საკონტროლო ჯგუფს, იმ პირობით, რომ IPD ანალიზისთვის საკონტროლო ჯგუფი არ იქნებოდა მოთხოვნილი. სხვაგვარი, ჩართვის კრიტერიუმს წარმოადგენდა კვლევები, რომლებიც გვატყობინებდა ნაღვლის მუავას კონცენტრაციებსა და პერინატალურ გამოსავლებს, რაც განსაზღვრავდა ორსულობის დროს ინტრაჰეპატურ ქოლესტაზს, ქავილის ფონზე, შრატში ნაღვლის მუავების მომატებული დონით, ამინოტრანსფერაზების მომატებული დონით ან მის გარეშე. შეყვანილ იქნა შემთხვევა-კონტროლი, კოჰორტული და პოპულაციური კვლევები და რანდომიზებული კონტროლირებადი კვლევები. ყველა კვლევას მოეთხოვებოდა ჰქონოდა ეთიკური დადასტურება, მონაცემთა გამიარებაზე. გამორიცხული კვლევები მოიცავდა მომატებული მიკრობიომის პოტენციურ რისკს, როგორცაა ის კვლევები, რომლებშიც 30-ზე ნაკლები მონაწილეა, შემთხვევის შესახებ მოხსენებები, კვლევები, რომლებიც არ მოიცავდა კოჰორტებს, ან ერთეულ წარმატებულ შემთხვევებს და კვლევებს, რომლებშიც შერჩეული ჯგუფების მაღალი რისკია (მაგ., ბავშვების ქვჭკუფი, ცუდი გამოსავლებით, ცალსახად გამოირიცხა). ასევე, გამოირიცხა საკონფერენციო აბსტრაქტები და რედაქტორის წერილები, რომლებსაც არ ჰქონდა რეცენზია. არ გვქონდა ენობრივი შემღულდები. როდესაც კვლევა არ იყო ინგლისურ ენაზე, ვიყენებდით ელექტრონულ თარგმანს (Google Translate), რათა განგვესაზღვრა მეტა-ანალიზში ჩართვის დასაშვებობა, თარგმნის მეთოდები და შედეგები, თარგმნის ხარისხითურთ, განისაზღვრებოდა ათვისებადობით (CO); აბ-

სტრატეგის სკრინინგის შემდეგ, მოვხდინეთ მხოლოდ ხუთი ხელნაწერის თარგმნა. კვლევის მოძიება და შერჩევა განახორციელა ორმა მკვლევარმა (CO და AS), ხოლო შესამემ (CW) შეაფასა კვლევაში ჩართულობის შესაბამისობა. როდესაც კვლევა მოიცავდა მონაწილეებს იმავე საავადმყოფოდან ან პოპულაციიდან, დროის იმავე პერიოდში, შერჩეოდა მონაწილეთა უფრო დიდი რაოდენობის მქონე კვლევა ან გამოსავლის უფრო შესაბამისი მონაცემების მქონე კვლევა, დუბლიკაციის თავიდან ასაცილებლად.

ჯამური სავარაუდო მაჩვენებლების მოძიება ხდებოდა საკონტროლო მონაცემების მქონე კვლევებიდან, რათა მომხდარიყო მათი გაანალიზება მეტა-ანალიზის აგრეგირებულ მონაცემებში. IPD მოთხოვებოდა შესაბამისი და პირველი ან ბოლო ავტორებისგან ელ-ფოსტის ან ონლაინ პლატფორმების (Researchgate) მეშვეობით, იმ ენაზე, რა ენაზეც ხელნაწერი იყო დაწერილი. ორ შემთხვევაში, როდესაც ავტორებმა არ უპასუხეს, მიჩნეულ იქნა, რომ მათ არ გასცეს პასუხი და ყველა შემთხვევაში, ერთი ხელნაწერის გარდა (როდესაც ვერ მოხდა სხვა ავტორების საკონტაქტო ინფორმაციის მოძიება), მოხდა მინიმუმ ორ ავტორთან დაკონტაქტება. რესპონდენტებმა შეავსეს სტანდარტიზებული ელექტრონული ცხრილი და მოხდა მონაცემების სტანდარტიზირება (ერთეულები, ათწილადების სათანადო ადგილები, სწორი მონაცემების შეყვანა და მონაცემთა ალოკაციის კატეგორიზაციის დადასტურება) და მათი შემოწმება სტატისტიკურ ანალიზამდე (AS, CDI, და CO). ნებისმიერი განსხვავება მონაცემებში განხილულ იქნა ორიგინალის ავტორებთან.

მიღებულ იქნა დასტური ჰამერსმიტის საავადმყოფოების ჯანდაცვის სერვისის თრასტის [Hammersmith Hospitals National Health Service Trust] ეთიკური კომიტეტისგან (97/5197 და 08/H0707/21), ლონდონი, გაერთიანებული სამეფო, რათა მომხდარიყო ფსევდო-ანონიმური IPD-ის ჩართვა. დადასტურება არ იყო მოთხოვნილი მეტა-ანალიზის აგრეგირებული (ამოღებული) მონაცემებისთვის, ვინაიდან ეს მონაცემები ანონიმურია და აქვს საჯარო წვდომა; სათანადო ეთიკური დასტური წარმოადგენდა ჩართვის კრიტერიუმს ყველა კვლევისთვის, რომელიც ამ კვლევაშია წარმოდგენილი.

გამოქვეყნებული მონაცემები

მოხდა გაერთიანებული სამეფოს ორი საავადმყოფოს (ჯანდაცვის ეროვნული ჯანდაცვის სერვისის თრასტი [Imperial College Healthcare National Health Service [NHS] Trust] და გიის და წმ. თომასის ფონდის თრასტი [Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust], ლონდონი, გაერთიანებული სამეფო) მონაცემების ჩართვა მოცემულ IPD ანალიზში. მოხდა ორსულობის დროს ინტრაპეპატური ქოლესტამის მქონე ქალების გამოვლენა ანტენატალურ კლინიკებში, ორსულთა შეფასების განყოფილებასა და ანტენატალურ პალატებში და მოხდა მათი აყვანა ობსერვაციულ კვლევაში, რომლის დროსაც ისინი პროსპექტულად ავსებდნენ კითხვარებს და ხდებოდა სისხლის ნიმუშების ლონგიტუდური აღება. კვლევა შესაბამებოდა ჰელსინკის გაიდლაინების 1975 წლის დეკლარაციას; ჩართვამდე, მონაწილეებ-

მა წარმოადგინეს წერილობითი ინფორმირებული თანხმობა. კვლევაში ჩართვის პერიოდში, ქალებისთვის, რომლებსაც ერთზე ორსულობა ჰქონდათ ჩაწერილი, მოხდა პირველი ჩაწერილი ორსულობის დაფიქსირება.

მონაცემთა ანალიზი

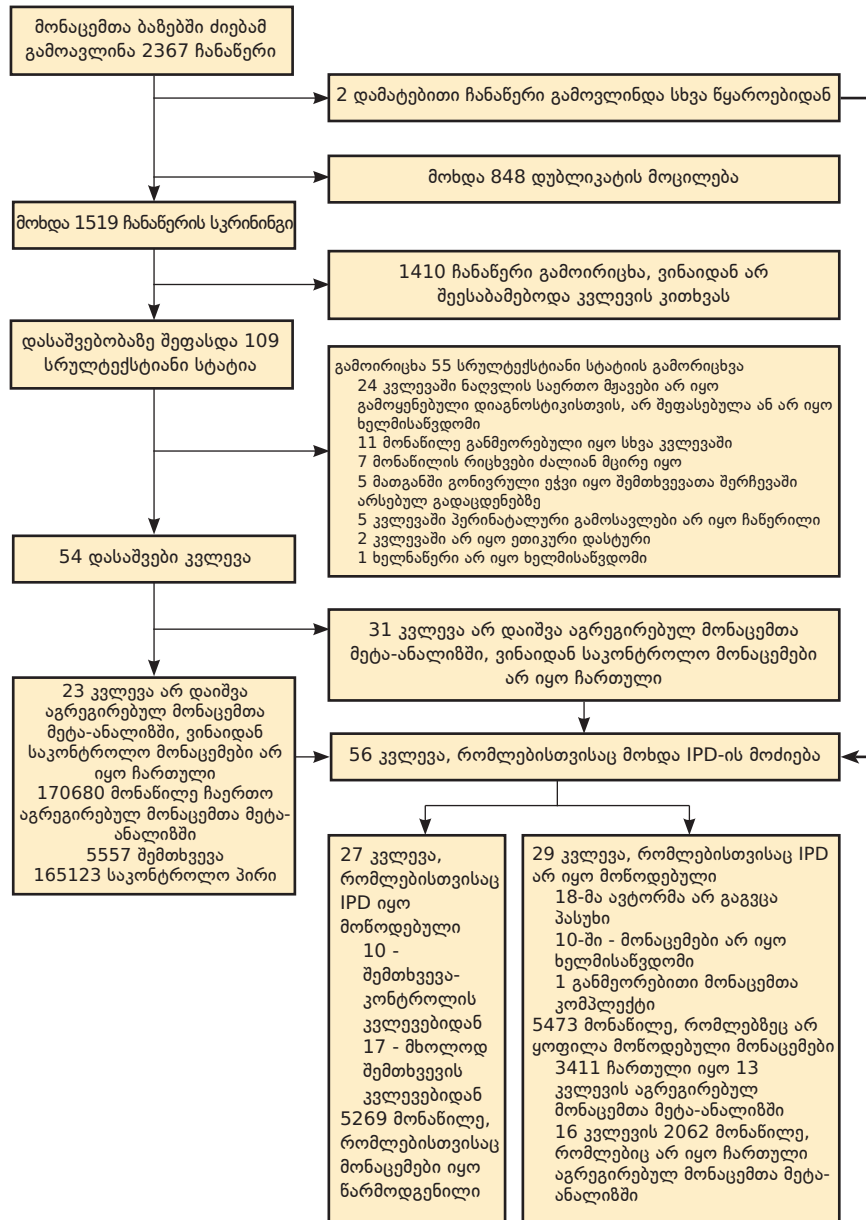
ორი ავტორისგან (CO და CDI), დამოუკიდებლად, მოხდა მონაცემების ამოღება კვლევებიდან, რომლებიც შეესაბამებოდა შემთხვევა-კონტროლის აგრეგირებული მონაცემების მეტა-ანალიზს, და ნებისმიერი განსხვავება მოხსენებულ მაჩვენებლებში ერთობლივად დადასტურდა. მოხდა დედათა და პერინატალური გამოსავლების ამოღება, რაც მოცავდა შრატში ნაღვლის მუავას მაქსიმალურ კონცენტრაციებსა და ღვიძლის ფუნქციონალურ ტესტებს (დედათა ფაქტორები: მშობიარობათა რაოდენობა, სხეულის მასის ინდექსი (BMI), ასაკი, ეთნიკური კუთვნილება, დიაბეტი, ჰიპერტენზია, ნაღვლის მუავას საერთო კონცენტრაცია (პიკი), ალანინ ამინოტრანსფერაზას კონცენტრაცია (პიკი), ასპარტატ ამინოტრანსფერაზას კონცენტრაცია (პიკი), ბილირუბინის კონცენტრაცია (პიკი), ურსოდეოქსიქოლური მუავით მკურნალობა, მრავალნაყოფიანი ორსულობები, და საკეისრო კვეთა; პერინატალური გამოსავლები: მკვდრადშობადობა, გესტაციური ასაკი მშობიარობის მომენტისთვის, ნაადრევი მშობიარობის, იატროგენული ნაადრევი მშობიარობა, სპონტანური ნაადრევი მშობიარობა, აპგარის ქულა <7, 5 წუთზე, ასფიქსიური მოვლენები, სანაყოფე წყლების მეკონიური შეღებვა, ნეონატალურ განყოფილებაში ჰოსპიტალიზაცია, და დაბადებისას წონის პერცენტილი). როდესაც საჭირო იყო, მოხდა საშუალოსა და SD-ების გამოთვლა მედიანებიდან, Wan-ის მეთოდის გამოყენებით [17]. მონაცემები შეყვანილ იქნა ერთ მონაცემთა კრებულში და ნებისმიერი ანომალია მოინიშნა კვლევის ავტორების მიერ.

იმ კვლევების ხარისხი, რომლებიც შედიოდა აგრეგირებულ მონაცემთა მეტა-ანალიზში, განისაზღვრა ნიუკასლ-ოტავას შკალით [Newcastle-Ottawa scale] [18], ორი ავტორის მიერ (CO და CDI), დამოუკიდებლად. ქულების მინიჭებაში ნებისმიერი განსხვავება განხილული იყო და დისკუსიის შედეგად, მიიღწეოდა შეთანხმება. IPD კვლევების ხარისხი განისაზღვრებოდა გულის, ფილტვისა და სისხლის ეროვნული ინსტიტუტის [National Heart, Lung, and Blood Institute] ხარისხის შეფასების ინსტრუმენტის გამოყენებით, შემთხვევათა სერიების კვლევებისთვის [19].

ჩვენ საშუალო განსხვავებები და შანსების თანაფარდობები (ORs) გამოვითვალეთ GraphPad Prism-ის მეშვეობით (ვერსია 7.03).

ჩვენ ჩავატარეთ რანდომული ეფექტების მეტა-ანალიზი DerSimonian-ისა და Laird-ის მეთოდის გამოყენებით, რომლებიც წარმოადგენდა შედეგებს, როგორც შანსების თანაფარდობას ან შენონილ საშუალო განსხვავებებს, კატეგორიული და მუდმივი ცვლადებისთვის. ჩატარდა შემადგენელი ნაწილების მეტა-რეგრესია, შეზღუდული მაქსიმალური მსგავსებით Knapp Hartung-ის მოდიფიკაციისთვის ქაველის მქონე საკონტროლო პირებისთვის, უსიმპტომო საკონტროლო პირებთან შე-

გრაფიკი 1: ძიების შედეგების ბლოკ-სქემა IPD = ინდივიდუალურ პაციენტთა მონაცემები.



დარებით, მრავალნაყოფიანი ორსულობისა, და კვლევის ხარისხის მიხედვით. შევაროვეთ რა ძაბრისებური მონაკვეთები და ჩავატარეთ Harbord-ის ტესტი, რათა განგვესაზღვრა პუბლიკაციის მიკერძოებულობა თითოეული მოხსენებული პერინატალური გამოსავლისთვის, შანსების თანაფარდობის ლოგარითმის გამოყენებით, კატეგორიული ცვლადებისთვის. კვლევებს შორის ცვლადები განისაზღვრა ჰეტეროგენულობის I² და T² გამოთვლებისთვის.

ჩავატარეთ ლოგარითმული რეგრესია IPD-ისთვის, რათა განგვესაზღვრა ფართი საოპერაციო მახასიათებლების მიმღების (ROC) მრუდების ქვეშ (მ.შ., AUC), არასასურველი პერინატალური გამოსავლებისა და შრატში ნაღვლის მუავების საერთო მაქსიმალური დონისთვის, ალანინ ამინოტრანსფერაზას, ასპარტატ ამინოტრანსფერაზას, და ბილირუბინისთვის, როგორც ერთნაყოფიანი, ისე მრავალნაყოფიანი ორსულობებისთვის, ინდივიდუალურად და კომბინაციაში.

მეტყ, ჩავატარეთ ლოგარითმული რეგრესია, საერთო

ნაღვლის მუავას წინასწარ განსაზღვრული ზღვრული წერტილის გამოყენებით 20 მკმოლი/ლ-ზე, 40 მკმოლი/ლ-ზე, 60 მკმოლი/ლ-ზე, 80 მკმოლი/ლ-ზე, 100 მკმოლი/ლ-ზე, 120 მკმოლი/ლ-ზე, 140 მკმოლი/ლ-სა და 150 მკმოლი/ლ-ზე მეტისთვის, რათა განგვესაზღვრა ზღურბლები, რომელთა შემოთავსებლობა იმატებს; გამოვიყენეთ თანმიმდევრული ფუნქციები, რათა განგვესაზღვრა ფიქტიური ცვლადები, გამოვიყენეთ რა 0, ყველა მაჩვენებლისთვის, რომლებიც ზღვარზე დაბალი იყო და 1 - მაჩვენებლებისთვის, რომლებიც ზღვარის ტოლი ან მასზე მაღალი იყო. გამოვიყენეთ ეტაპობრივი რეგრესია, რათა გავგეგმარტივებინა მოდელი და მოგვეშორებინა არასაჭირო შეერთების წერტილები, Stata-ს ეტაპობრივი რეგრესიის ბრძანების გამოყენებით, რაც დამოკიდებულია ეტაპობრივი ფუნქციების გამოყენებაზე, არაგადამფარავ კატეგორიებზე მეტად [20, 21]. საფრთხის კოეფიციენტები (HRs) გამოთვალეთ, კოქსის [Cox] პროპორციული მოდელის გამოყენებით, გადარჩენის

ანალიზიდან, რათა განგვესაზღვრა მკვდრადშობადობისა და სპონტანური ნაადრევი მშობიარობის პროპორცია, გესტაციური კვირის მიხედვით, ნაღვლის მჟავა კონცენტრაციების კატეგორიების მიხედვით, ვანალიზებდით რა ნაყოფის რისკს, გესტაციის თითოეული კვირისთვის [22]. მკვდრადშობადობის პროპორციების რეტროსპექტული ანალიზი, ნაღვლის მჟავას კატეგორიების მიხედვით, დარდებოდა მკვდრადშობადობის ეროვნულ საანგარიშო პროპორციებს, რაც ჩატარდა ბინომინალური ალბათობის ტესტირებით.

ჩვენ ანალიზი ჩატარდა Stata-ს ვერსიით 13. ეს კვლევა დარეგისტრირებულია PROSPERO-ის მეშვეობით, ნომრით CRD42017069134 [23].

დაფინანსების წყაროს როლი

დამფინანსებლები არ ჩარეულან კვლევის დიზაინში, მონაცემთა შეგროვებაში, მონაცემთა ანალიზში, მონაცემთა ინტერპრეტაციაში ან ამ ანგარიშის დაწერაში. შესაბამის ავტორს სრული წვდომა გაქონდა კვლევის ყველა მონაცემზე და ამ პუბლიკაციის გაგზავნის გადაწყვეტილების მიღების საბოლოო მიღებაზე.

შედეგები

23 კვლევა იტყობინებოდა ორსულობის დროს ინტრაჰეპატური ქოლესტაზზე და ორსულთა საკონტროლო ჯგუფებზე და შეასრულეს ჩართვის კრიტერიუმები აგრეგირებული მონაცემების მეტა-ანალიზისთვის, ადარებდნენ რა პერინატალურ გამოსავლებს ინტრაჰეპატური ქოლესტაზისთვის, ორსულობის შემთხვევებში საკონტროლო შედარებით (დანართი). IPD მოთხოვნილ იქნა ყველა ამ კვლევიდან და დამატებით 33 კვლევიდან (მხოლოდ შემთხვევები, საკონტროლოების გარეშე), გამოუქვეყნებელი მონაცემთა ნაკრებების ჩათვლით, ორი ჰოსპიტალური საიტიდან, მონაცემებით, რომლებიც მიღებული იყო 27 კვლევიდან (ათი შემთხვევა-კონტროლი და მხოლოდ შემთხვევის 17 კვლევა; გრაფიკი 1; დანართი).

კვლევები, რომელთათვისაც მოხდა IPD-ის გამოთხოვა, მაგრამ ვერ მიიღეს, ასევე წარმოდგენილია დანართში. მეტა-ანალიზის აგრეგირებულ მონაცემებში შევიდა კვლევები 15 ქვეყნიდან, ხუთი კონტინენტიდან, როდესაც IPD მონაცემები ხელმისაწვდომი იყო 14 ქვეყნიდან, ხუთი კონტინენტიდან.

მეტა-ანალიზის აგრეგირებულ მონაცემებში, ორსულობის დროს ინტრაჰეპატური ქოლესტაზის მქონე ქალებს ჰქონდათ ოდნავ მაღალი BMI, გაურთულებელ ორსულობებთან შედარებით (საშუალო სხვაობა 1,6 კგ/მ² [SD 0,2]) და უფრო ხშირად გვხვდებოდა ამიური ეთნიკური კუთვნილების მქონე პირებში (დანართი). ასევე, ორსულობის დროს ინტრაჰეპატური ქოლესტაზის მქონე ქალების უფრო მაღალ პროპორციას ჰქონდა პრე-ეკლამპსია და გესტაციური დიაბეტი, მათთან შედარებით, რომლებსაც ორსულობის დროს ინტრაჰეპატური ქოლესტაზი არ აღენიშნებოდათ.

IPD ანალიზში შესულ ქალებს, ორსულობის დროს ინტრაჰეპატური ქოლესტაზის შემთხვევების ნაღვლის მჟავას მსგავსი კონცენტრაციები ჰქონდათ, რაც ამოღებული იყო სისტემური მიმოხილვიდან, და ასევე, მსგავსი იყო იმ პირთა წილი, რომლებიც მკურნალობდნენ ურ-

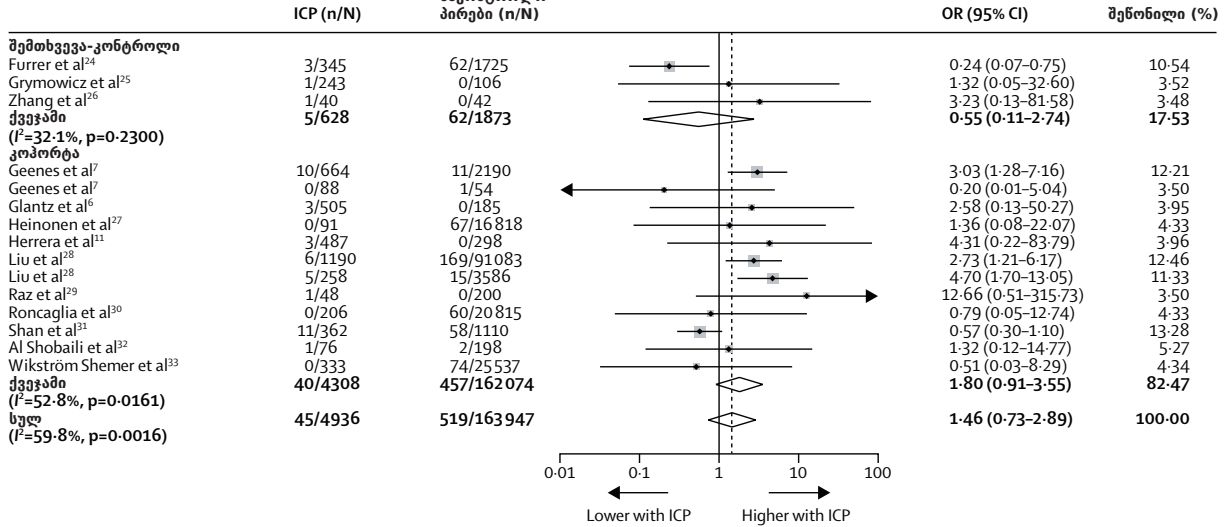
სოდოქსიქოლური მჟავით (დანართი). ნაღვლის მჟავას საშუალო კონცენტრაციები უმომე (n=1726, 23,0 მკმოლი/ლ [IQR 14,7–41]) და ნაღვლის მჟავას კონცენტრაციები ჭამის შემდეგ (n=2795, 32,0 მკმოლი/ლ [19,0–61,5]) მსგავსი იყო, ანალიზის დროს შემღუფვებით იმ მაჩვენებლებისთვის, რომლებიც აღებული იყო შერჩევითი კოჰორტებიდან, ორსულობის დროს ინტრაჰეპატური ქოლესტაზის მქონე ქალებისთვის.

სისტემური მიმოხილვის მონაცემთა მეტა-ანალიზმა აჩვენა, რომ საკონტროლოებთან შედარებით, ორსულობის დროს ინტრაჰეპატური ქოლესტაზის მქონე ქალებს სპონტანური ნაადრევი მშობიარობის (OR 3,47 [95% CI 3,06–3,95; გრაფიკი 2] და იატროგენული ნაადრევი მშობიარობის (OR 3,65 [1,94-დან 6,85-მდე]; დანართი) უფრო მაღალი რისკი აქვთ. საკონტროლოებთან შედარებით, ორსულობის დროს ინტრაჰეპატური ქოლესტაზის მქონე ორსულობებიდან დაბადებულ ბავშვებს უფრო მეტად სავარაუდოდ ჰქონდათ მეკონიუმით შეღებილი სანაყოფო წყლები (OR 2,60 [95% CI 1,62–4,16]; გრაფიკი 2) და ხდებოდა მათი ჰოსპიტალიზაცია ნეონატალურ განყოფილებაში (OR 2,12 [1,48–3,03]; დანართი), მაგრამ არ ყოფილა სხვაობა დაბადებისას წონის პერცენტილში (შენიშნული საშუალო სხვაობა 0,60 [95% CI –6,21-დან 7,41-მდე]; დანართი).

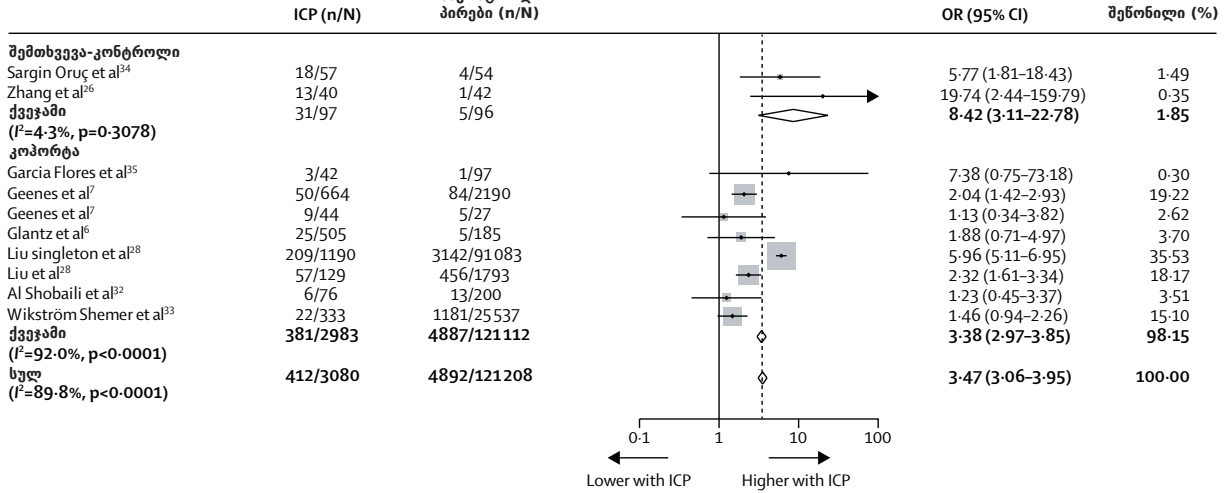
მეტა-რეგრესიის აღმოჩენებმა აჩვენა, რომ კვლევის ხარისხი მნიშვნელოვან გავლენას ახდენდა მეკონიუმით შეღებილი სანაყოფო წყლების შედეგების ჰეტეროგენულობაზე (p=0,0108); მაგრამ მრავალნაყოფიან ორსულობებში, საკონტროლოები მოიცავდნენ ქვილის მქონე ქალებს, უსიმპტომო ორსულობებთან შედარებით, და კვლევის ხარისხი (ნიუკასლი-ტაგვას შკალას თანახმად) მნიშვნელოვან გავლენას არ ახდენდა სხვა წარმოდგენილ შედარებებთან (დანართი). მეტა-ანალიზის აგრეგირებულმა მონაცემებმა აჩვენა, რომ მკვდრადშობადობის OR, ორსულობის დროს ინტრაჰეპატური ქოლესტაზის მქონე ქალებში, საკონტროლოებთან შედარებით, იყო 1,46 (95% CI 0,73–2,89; გრაფიკი 2); მნიშვნელოვანი განსხვავებით კვლევების ჰეტეროგენულობაში ($\tau^2=0,81$, $p=0,0016$; $I^2=59,8\%$). მიუხედავად იმისა, რომ სხვა პერინატალურმა გამოსავლებმა არ აჩვენა პუბლიკაციის მიკერძოება, ეს მიკერძოება მნიშვნელოვანი იყო ნეონატალურ განყოფილებაში ჰოსპიტალიზაციის მეტა-ანალიზისთვის (p=0,037). გამოვლინდა ძაბრისებური მონაკვეთიდან მოშორებული კვლევები და მოხდა მათი მოცილება შემდგომი ანალიზიდან, რამაც გამოიწვია ის, რომ ორსულობის დროს ინტრაჰეპატურ ქოლესტაზს ჰქონდა შესუსტებული ეფექტი ნეონატალურ განყოფილებაში ჰოსპიტალიზაციის მომატებულ რისკზე (OR 1,47 [1,03–2,10]; დანართი).

IPD ანალიზმა აჩვენა, რომ ნაღვლის მჟავას საერთო კონცენტრაციები უფრო მეტად პროგნოზირებდა მკვდრადშობადობის შესახებ ერთნაყოფიანი ორსულობებისთვის, ვიდრე სხვა შეფასებული ბიომარკერები (ROC AUC 0,85 [95% CI 0,77–0,93]; გრაფიკი 3A), მაშინ, როცა კავშირები მკვდრადშობადობასა და ალანინ ამინოტრანსფერაზას (ROC AUC 0,46 [95% CI 0,35–0,57]; გრაფიკი 3A) და ასპარტატ ამინოტრანსფერაზასთვის (ROC AUC 0,58 [0,33–0,83];

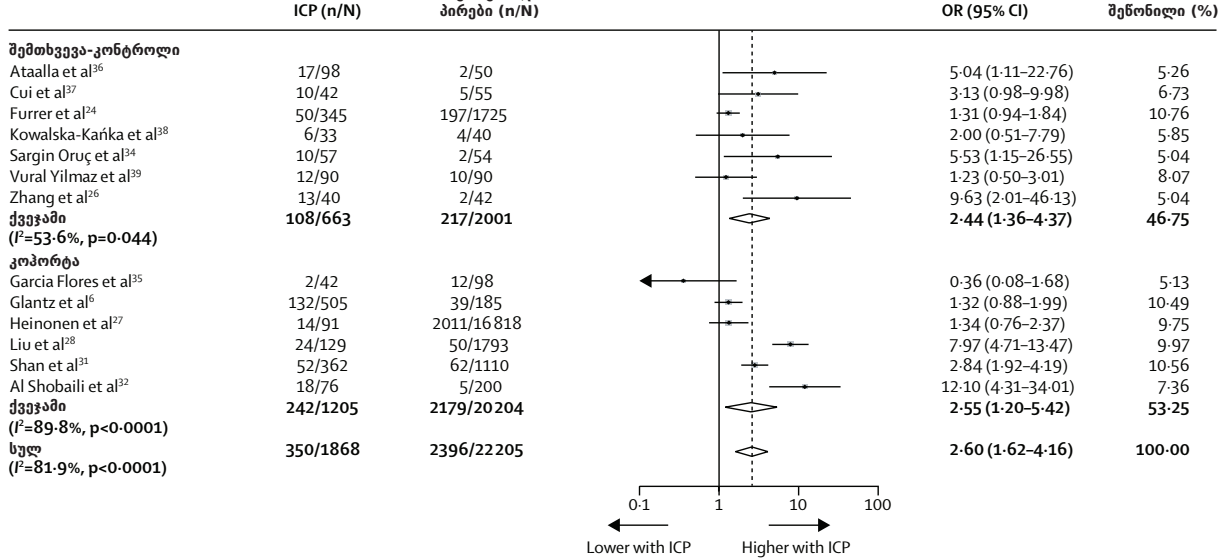
A მკვლადმობალობა



B სპონტანური ნადრევი მშობიარობა



C მეკონიუმით შეღებილი სანაყოფო წყლები

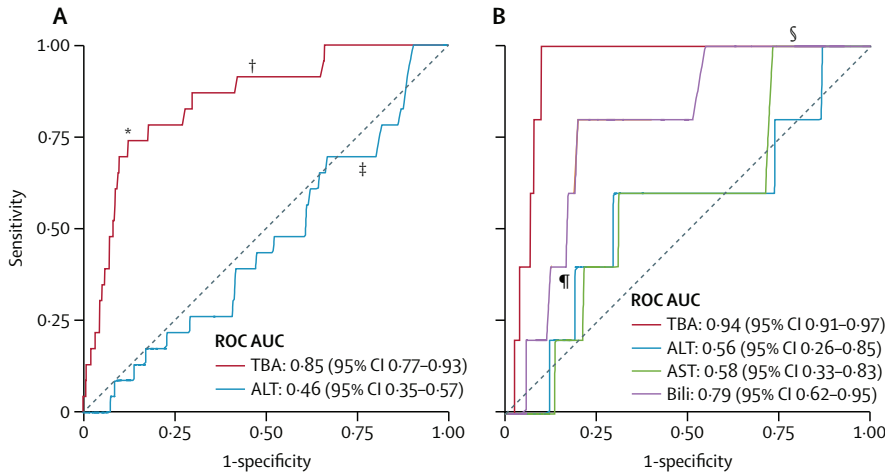


გრაფიკი 2: პაციენტთა აგრეგირებული მონაცემებიდან შერჩეული პერინატალური გამოსავლების ბლობოგრამა

(A) მკვლადმობალობა;

(B) სპონტანური ნადრევი მშობიარობა;

(C) მეკონიუმით შეღებილი სანაყოფო წყლები. შენობალობა განისაზღვრება ანალიზის რანდომული ეფექტებისგან. ICP = ორსულობის დროს ინტრაპეპტური ქოლესტაზი. OR = შანსების თანფარდობა.



გრაფიკი 3: ROC მრუდები, მკვდრადშობადობა-სა და შრატში ბიოქიმიურ მარკერებს შორის კავშირისთვის, ერთნაყოფიან ორსულობებში

(A) მკვდრადშობადობასა და პიკურ TBA-სა და ალტ-ის კონცენტრაციებს შორის კავშირი ერთნაყოფიანი ორსულობებისთვის, იმ ქალების ქვეპოპულაციაში (n=3601), რომლებსაც ორივე ბიოქიმიური ტესტი ჩაუტარდათ.

(B) კვდრადშობადობასა და პიკურ TBA-ს, ალტ-ს, ასტ-ს, და ბილირუბინის კონცენტრაციებს შორის კავშირი ერთნაყოფიანი ორსულობებისთვის, იმ ქალების ქვეპოპულაციაში (n=1738), რომლებსაც ჩაუტარდათ ოთხივე ბიოქიმიური ტესტი. ალტ = ალბანინ ამინოტრანსფერაზა. ასტ = ასპარტატ ამინოტრანსფერაზა. AUC = ფართობი მრუდის ქვეშ. ROC = მიმღების საოპერაციო მახასიათებლები. TBA = საერთო ნალვლის მჟავა. *TBA = 100 მკმოლი/ლ. †TBA = 40 მკმოლი/ლ. ‡ალტ = 40 სე/ლ. §ასტ = 40 სე/ლ. ¶ბილირუბინი=20 მკმოლი/ლ.

გრაფიკი 3B) უფრო დაბალი იყო, საერთო ნალვლის მჟავასთვის; ასევე, ბილირუბინი ნაკლებად საპროგნოზო იყო მკვდრადშობადობისთვის, ვიდრე საერთო ნალვლის მჟავა (ROC AUC 0,79 [0,62-დან 0,95-მდე]; გრაფიკი 3B, ცხრილი). ეს ასოციაციები არ იყო ნანახი მრავალნაყოფიან ორსულობებში, მიუხედავად იმისა, რომ მრავალნაყოფიანი ორსულობების ნაკლები რაოდენობა, ერთნაყოფიან ორსულობებთან შედარებით, ამცირებდა ამ შედეგების სანდოობას (დანართი). სხვა არასასურველი პერინატალური გამოსავლები არ იყო დიდნილად კავშირში რომელიმე სხვა შეფასებულ ბიოქიმიურ მარკერთან (ცხრილი). მგრძობელობის ანალიზმა, გამოუქვეყნებელი კვლევების გარდა, არ აჩვენა რაიმე განსხვავება ამ დასკვნებში (დანართი). მკურნა-

ლობა ურსოდეოქსიქოლური მჟავით მნიშვნელოვნად არ მოქმედებდა ამ კავშირზე (დანართი). შესაძლებელია იმის შეფასება, რამდენად მოქმედებს საერთო ნალვლის მჟავას კონცენტრაციის ზღვარი მკვდრადშობადობის მომატებულ რისკზე, ჩვენ ჩავატარეთ ეტაპობრივი ლოგარითმული რეგრესია ნალვლის მჟავას კატეგორიებისთვის, 20 მკმოლი/ლ-ის ინტერვალებით; ერთნაყოფიანი ორსულობების მქონე ქალებისთვის, ნალვლის საერთო მჟავების დონე 100 მკმოლი/ლ ან მეტი მნიშვნელოვნად უკავშირდებოდა მკვდრადშობადობის მომატებულ რისკს (p<0,0001). ორსულობის დროს ინტრაჰეპატური ქოლესტაზის მქონე ქალების უმრავლესობას, მაქსიმუმ, ჰქონდა ნალვლის საერთო მჟავების დონე 100 მკმოლი/ლ-ზე ნაკლები (გრაფიკი 4A;

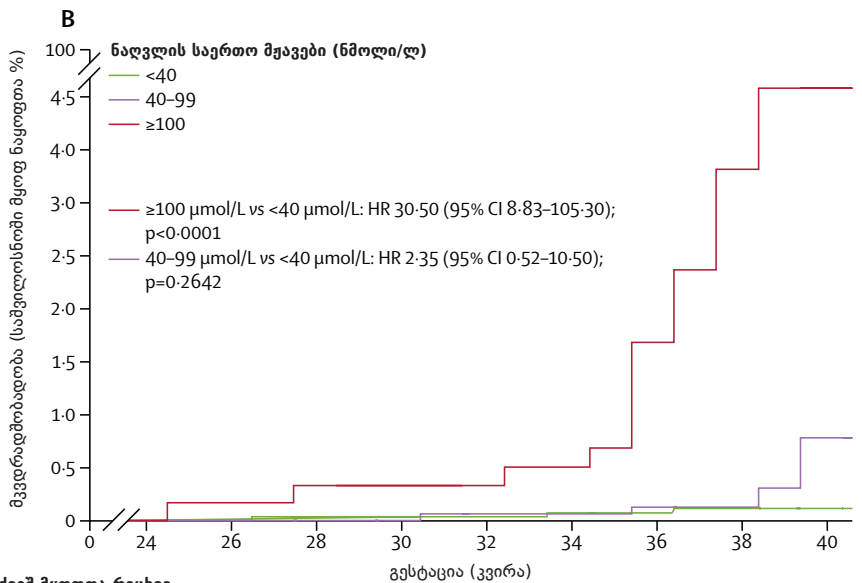
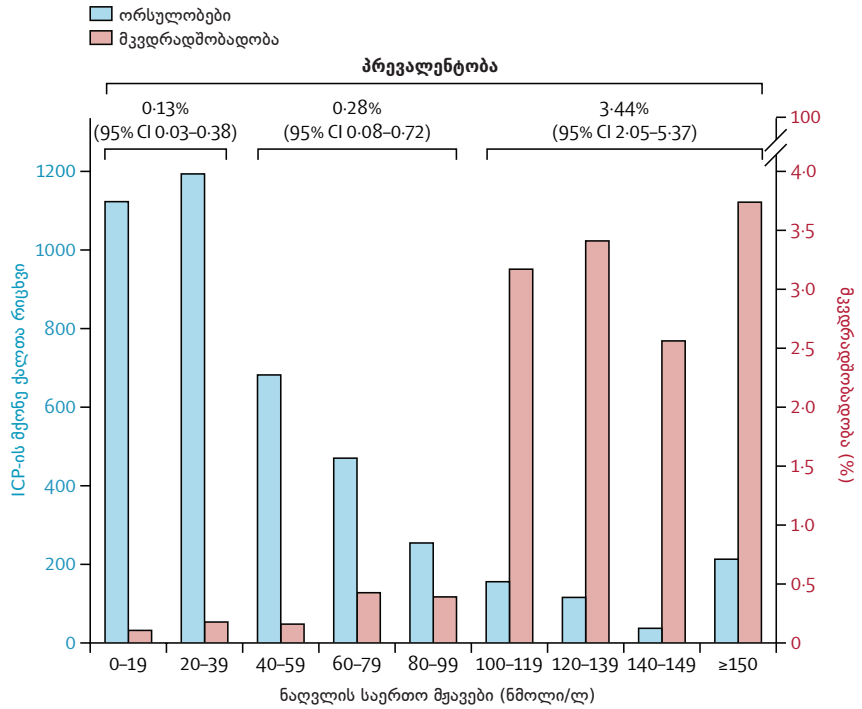
	ცხრილი. პაციენტთა ინდივიდუალური მონაცემების ჯამური კავშირი შრატის ბიოქიმიასა და არასასურველ პერინატალურ გამოსავლებს შორის, ერთნაყოფიანი ორსულობებისთვის							
	ნალვლის მჟავები		ალბანინ ამინოტრანსფერაზა		ასპარტატ ამინოტრანსფერაზა		ბილირუბინი	
	n/N (%)	ROC AUC (95% CI)	n/N (%)	ROC AUC (95% CI)	n/N (%)	ROC AUC (95% CI)	n/N (%)	ROC AUC (95% CI)
მკვდრადშობადობა	25/4269 (1%)	25/4269 (1%)	22/3668 (1%)	0.46 (0.35-0.57)	17/3071 (1%)	0.49 (0.36-0.62)	13/2425 (1%)	0.57 (0.42-0.72)
ნაადრევი მშობიარობა	1256/4378 (29%)	1256/4378 (29%)	583/1836 (32%)	0.55 (0.52-0.57)	583/1836 (32%)	0.54 (0.51-0.57)	583/1836 (32%)	0.57 (0.54-0.60)
სპონტანური ნაადრევი მშობიარობა	383/4316 (9%)	383/4316 (9%)	141/1791 (8%)	0.59 (0.54-0.64)	141/1791 (8%)	0.59 (0.54-0.65)	141/1791 (8%)	0.57 (0.51-0.62)
იატროგენული ნაადრევი მშობიარობა	817/4316 (19%)	817/4316 (19%)	397/1791 (22%)	0.53 (0.50-0.56)	397/1791 (22%)	0.52 (0.50-0.55)	397/1791 (22%)	0.56 (0.53-0.59)
მეკონიუმით შეღებილი სანაყოფე ნეკლები	588/4032 (15%)	588/4032 (15%)	243/1605 (15%)	0.59 (0.55-0.63)	243/1605 (15%)	0.59 (0.56-0.63)	243/1605 (15%)	0.57 (0.53-0.61)
გულისცემის გადაუმონიტორინგებული მონიტორინგი	588/3057 (19%)	588/3057 (19%)	192/1379 (14%)	0.50 (0.46-0.55)	192/1379 (14%)	0.53 (0.49-0.58)	192/1379 (14%)	0.54 (0.49-0.58)
Apgar-ის ქულა 5 ნუთზე <7	90/4181 (2%)	90/4181 (2%)	32/1698 (2%)	0.45 (0.36-0.54)	32/1698 (2%)	0.49 (0.40-0.58)	32/1698 (2%)	0.51 (0.40-0.62)
ჭიკლარის არტერიული სისხლის pH <7,0	1/2029 (1%)	1/2029 (1%)	6/630 (1%)	0.48 (0.21-0.76)	6/630 (1%)	0.49 (0.22-0.75)	6/630 (1%)	0.52 (0.23-0.81)
ნეონატალურ განყოფილებაში შეყვანა	798/4014 (20%)	798/4014 (20%)	182/1533 (12%)	0.57 (0.53-0.62)	182/1533 (12%)	0.58 (0.54-0.63)	182/1533 (12%)	0.55 (0.51-0.60)
ნეონატალური სიკვდილი	7/2888 (<1%)	7/2888 (<1%)	5/1391 (<1%)	0.56 (0.31-0.84)	5/1391 (<1%)	0.62 (0.38-0.87)	5/1391 (<1%)	0.68 (0.53-0.84)

ROC AUC = მიმღების საოპერაციო მახასიათებლის ფართი მრუდის ქვეშ

გრაფიკი 4: მკვდრადშობადობის პროპორცია, ორსულობების რიცხვი, და მოვლენამდე დროის ანალიზი, ნაღვლის მჟავას საერთო კონცენტრაციების მიხედვით ერთნაყოფიან ორსულობებში, ორსულობის დროს ინტრაპეტური ქოლესტაზი

(ა) ორსულობის დროს ინტრაპეტური ქოლესტაზის მქონე ქალების რიცხვი (ლურჯი სვეტები) და მკვდრადშობადობის მქონე ქალების პროპორცია (წითელი სვეტები), საერთო ნაღვლის მჟავას კატეგორიის პიკის მიხედვით, ერთნაყოფიანი ორსულობების მქონე ქალებში. მკვდრადშობადობის პრევალენტობა, საერთო ნაღვლის მჟავას ჯგუფების მიხედვით (<40 მკმოლი/ლ, 40-99 მკმოლი/ლ, და ≥100 მკმოლი/ლ), ნაჩვენებია გრაფიკის თავში.

(ბ) Kaplan-Meier-ის გრაფიკი, რომელიც აჩვენებს საშვილოსნოში მყოფ ნაყოფთა პროპორციას, რომლებიც მკვდრად დაიბადნენ 24-დან 40 გესტაციურ კვირამდე პერიოდში, ერთნაყოფიანი ორსულობებისთვის. მონაცემები გაანალიზდა სრული გესტაციური კვირის კატეგორიებისთვის, შუა კვირაში ცვლილებებით, რათა ასახულიყო დაუზუსტებელი ცვლილებები, თითოეული დღის მიხედვით. მონაცემები არაა ნაჩვენები 40-ვე კვირიდან, საშვილოსნოში დარჩენილი ნაყოფების მცირე რაოდენობის გამო. HR=საფრთხის კოეფიციენტი. ICP=ორსულობის დროს ინტრაპეტური ქოლესტაზი.

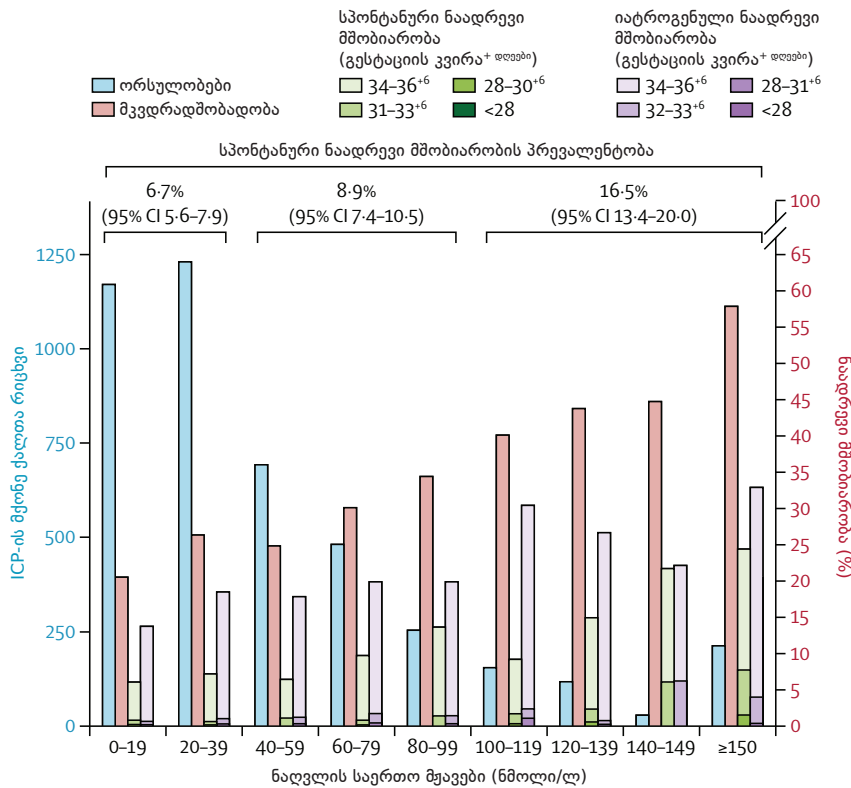


რისკის ქვეშ მყოფთა რიცხვი

TBA <40 ..	2310	2308	2305	2291	2261	2079	1001	174
TBA 40-99 ..	1412	1411	1410	1398	1368	1226	497	62
TBA ≥ 100 ..	524	523	515	507	480	378	110	13

დანართი); ამგვარად, მკვდრადშობადობის მომატებული რისკი კავშირში იყო ორსულობის დროს ინტრაპეტური ქოლესტაზის მქონე ქალების უმცირესობასთან. მკვდრადშობადობის პრევალენტობა ერთნაყოფიან ორსულობებში ყველაზე დაბალი იყო ქალებისთვის, შრატის ნაღვლის საერთო მჟავების 40 მკმოლი/ლ-ზე ნაკლები დონით, 24 გესტაციური კვირისთვის, და უმაღლესი - მათთვის, ვისაც ნაღვლის საერთო მჟავების დონე ჰქონდა 100 მკმოლი/ლ ან მეტი (გრაფიკი 4A). ერთნაყოფიანი ორსულობებისთვის, მოვლენამდე დროის ანალიზმა ნაღვლის მჟავას კატეგორიებისთვის, თითოეული გესტაციური კვირისთვის, საშვილოსნოში მყოფი ნაყოფისთვის (რისკის ქვეშ მყოფი ნაყოფი) აჩვენა, რომ HR მკვდრადშობადობისთვის, ქალებში

ნაღვლის მჟავების დონით 40-99 მკმოლი/ლ, არ იყო მნიშვნელოვანი, როდესაც ხდებოდა მათი შედარება ქალებთან ნაღვლის საერთო მჟავების დონით 40 მკმოლი/ლ-ზე ქვემოთ, მაშინ, როცა HR ქალებისთვის, ნაღვლის მჟავების კონცენტრაციით 100 მკმოლი/ლ ან მეტი, მნიშვნელოვანი იყო (გრაფიკი 4B; დანართი). მკვდრადშობადობის რისკი იზრდებოდა გესტაციის პროგრესირებასთან ერთად (გრაფიკი 4B). მსგავსი შედეგების მიღება ხდებოდა მგრძობელობის ანალიზით, ხდებოდა რა ვარაუდი, რომ გადარჩენის ორიგინალ ანალიზში, 40 გესტაციური კვირამდე ყველა იატროგენული მშობიარობას უნდა მოჰყოლოდა მკვდრადშობადობა (დანართი). იმის დასადგენად, რამდენად იზრდებოდა მკვდრად-

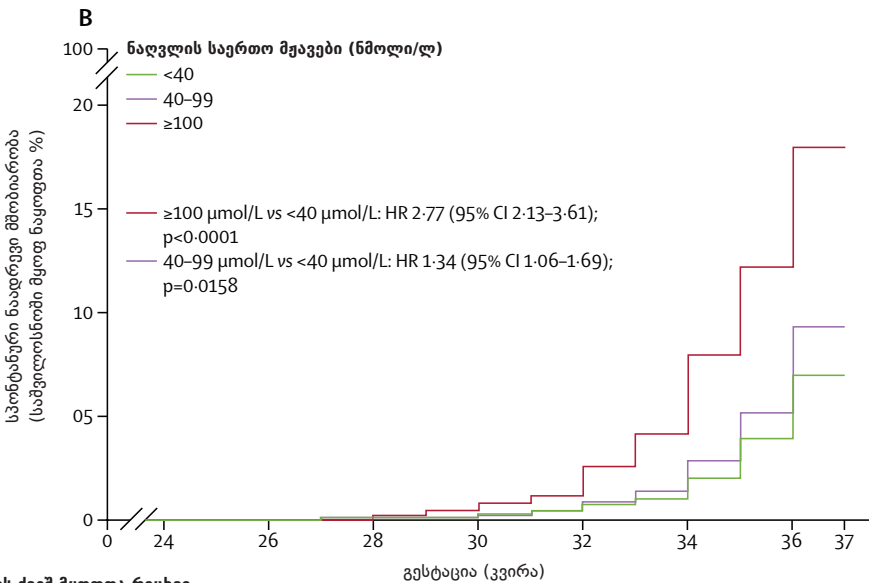


გრაფიკი 4: ნაადრევი მშობიარობების პროპორცია, ორსულობების რიცხვი, და მოვლენამდე დროის ანალიზი, ნაღვლის მუავას საერთო კონცენტრაციების მიხედვით, ერთნაყოფიან ორსულობებში, ორსულობის დროს ინტრაჰეპატური ქოლესტაზით

(ა) ორსულობის დროს ინტრაჰეპატური ქოლესტაზის მქონე ქალების რიცხვი (ლურჯი სვეტები), და საერთო ნაადრევი მშობიარობის მქონე ქალების პროპორცია (წითელი სვეტები), სკონტანური ნაადრევი მშობიარობა გესტაციური კვირის მიხედვით (მწვანე სვეტები), და იატროგენული ნაადრევი მშობიარობა, გესტაციური კვირის მიხედვით (იისფერი სვეტები), საერთო ნაღვლის მუავას კატეგორიის პიკის მიხედვით, ერთნაყოფიანი ორსულობების მქონე ქალებისთვის.

სკონტანური ნაადრევი მშობიარობის (კლინიკურად მეთად შესაბამისი, საერთო ნაადრევი მშობიარობასთან შედარებით, ვინაიდან არაა დამოკიდებული კლინიკოსზე) პრევალენტობა საერთო ნაღვლის მუავას ჯგუფების მიხედვით (<40 მკმოლი/ლ, 40-99 მკმოლი/ლ, და ≥100 მკმოლი/ლ ან მეტი) ნაჩვენებია გრაფიკის თავზე.

(ბ) Kaplan-Meier-ის გრაფიკი აჩვენებს საშვილოსნოში მყოფი ნაყოფების პროპორციას, რომლებიც დაევემდებარნენ სკონტანურ ნაადრევი მშობიარობას 24-დან 37 გესტაციურ კვირამდე პერიოდში, ერთნაყოფიანი ორსულობებისთვის (დაბადება 37 გესტაციური კვირიდან არ ჩაითვლება ნაადრევად). მონაცემები გაანალიზდა სრული გესტაციური კვირის კატეგორიების მიხედვით, ცვლილებებით შუა კვირისთვის, რათა ასახულიყო თითოეული დღის ცვლილება. HR=საფრთხის კოეფიციენტი. ICP=ორსულობის დროს ინტრაჰეპატური ქოლესტაზი.



რისკის ქვეშ მყოფთა რიცხვი	გესტაცია (კვირა)							
TBA <40	2310	2310	2308	2305	2291	2261	2079	1782
TBA 40-99	1412	1412	1411	1410	1398	1368	1226	1013
TBA ≥100	524	523	521	515	507	480	378	268

შობადობის რისკი ქალებში ნაღვლის საერთო მუავების დონით 100 მკმოლი/ლ-მდე, ფონური პოპულაციის რისკთან შედარებით, შესაძარბელები ჯგუფის სახით, ჩვენ გამოვიყენეთ გამოქვეყნებული მონაცემები ეროვნულ დონეზე მკვდრადშობადობის პრევალენტობის შესახებ (დანართი), შეწონილ ანალიზში [40]. ჩვენ ვერ ვნახეთ ერთნაყოფიანი ორსულობის დროს ინტრაჰეპატური ქოლესტაზის მქონე ქალებში მკვდრადშობადობის მომატებული რისკი, რომლებიც ჩართულნი იყვნენ ჩვენს IPD ანალიზში, ნაღვლის საერთო მუავების დონით 40 მკმოლი/ლ-ზე ან 40-99 მკმოლი/ლ-ზე ნაკლები, როდესაც ხდებოდა მათი შედარება მკვდრადშობა-

დობის საერთო ეროვნულ პრევალენტობასთან, 2000 (0,42%) ან 2015 (0,33%) წლებისთვის. მეთა-ანალიზის აგრეგირებული მონაცემების შედეგებმა აჩვენა, რომ ორსულობის დროს ინტრაჰეპატური ქოლესტაზის მქონე ქალებს ჰქონდათ ნაადრევი მშობიარობის უფრო მაღალი OR (OR 3,54 [95% CI 2,72-4,62]; დანართი), მაგრამ ნანახი იყო კვლევებს შორის მნიშვნელოვანი ჰეტეროგენულობა, კერძოდ, იატროგენული ნაადრევი მშობიარობისთვის. მიუხედავად იმისა, რომ ნაადრევი მშობიარობის რისკი, ორსულობის დროს ინტრაჰეპატური ქოლესტაზის მქონე ქალებში, მნიშვნელოვანი იყო, ნანახი არ ყოფილა

რაიმე ძლიერი ასოციაცია ნაადრევ მშობიარობასა და შრატის ბიოქიმიას შორის (ცხრილი). თუმცა, ნაადრევი მშობიარობის ზრდა ცხადი იყო ნაღვლის მუცის საერთო კონცენტრაციების უფრო შესამჩნევი მატებით (გრაფიკი 5A). გესტაციური კვირის მიხედვით, სპონტანური ნაადრევი მშობიარობის ზრდადი HR-ები ნანახი იყო ნაღვლის მუცის ზრდადი კატეგორიის მიხედვით (გრაფიკი 5B; დანართი).

იატროგენული ნაადრევი მშობიარობის პრევალენტობა ნაღვლის მუცის კონცენტრაციის ყველა კატეგორიაში მაღალი იყო (<40 მმოლი/ლ, 16,5% [95% CI 15,1-18,0]; 40-99 მმოლი/ლ, 19,1% [17,1-21,1]; და ≥100 მმოლი/ლ, 30,5% [26,8-34,6]). მრავალნაყოფიანი ორსულობების უმრავლესობა დაიბადა ნაადრევად (დანართი).

დისკუსია

ეს მეტა-ანალიზი გვანდის მტკიცებულებას, რომ ორსულობის დროს ინტრაჰეპატური ქოლესტაზი უკავშირდება არასასურველ პერინატალურ გამოსავლებს, მკვდრადშობადობის მნიშვნელოვნად მომატებული რისკით ქალებისთვის, რომლებსაც შრატის ნაღვლის საერთო მუცის დონე აქვთ 100 მკმოლი/ლ ან მეტი. იატროგენულ ნაადრევ მშობიარობას ძირითადი წვლილი შეაქვს ნაადრევი მშობიარობის უფრო მაღალ პრევალენტობაში, ორსულობის დროს ინტრაჰეპატური ქოლესტაზის დროს (ქალებში, ნაღვლის მუცის ნებისმიერი კონცენტრაციისთვის), ვიდრე საკონტროლო ორსულობაში, მიუხედავად იმისა, რომ სპონტანური ნაადრევი მშობიარობის პრევალენტობა იზრდება ნაღვლის მუცის საერთო კონცენტრაციებთან ერთად.

ამ მეტა-ანალიზის ერთ-ერთ ძირითად ძლიერ მხარეს წარმოადგენს ქოლესტაზური დაავადების მუსტი განმარტება, რათა მოხდეს სადიგნოსტიკო კრიტერიუმებში შრატის ნაღვლის საერთო მუცის მართვა და მხარდაჭერი IPD, რომელსაც მოჰყავს ამ დროისთვის ორსულობის დროს ინტრაჰეპატური ქოლესტაზის მქონე ქალების უდიდესი კომბინირებული კოჰორტა, რათა შესწავლილ იქნას კავშირები ბიოქიმიურ პათოლოგიებს და ორსულობის არასასურველ გამოსავლებს შორის. იმის გათვალისწინებით, რომ მკვდრადშობადობა იშვიათი გამოსავალია, საჭიროა ამ ზომის კოჰორტა, რათა მოხდეს სანდო დასკვნების გამოტანა. შემდეგი ძლიერი მხარე არის მრავალი კვლევიდან და ცენტრიდან აღებული მონაცემების კოლაბორაციული გამოყენება. კერძოდ, უფრო მცირე კვლევების ავტორები ხშირად განაცხადებენ, რომ საჭიროა უფრო დიდი მოცულობის კვლევები, რათა მოხდეს მკვდრადშობადობასთან მიმართებაში გაცემებული აღმოჩენების დასაბუთება. წინა ჯერზე შეგროვილი მონაცემების გამოყენება თავიდან გვარიდებს კვლევის დანაკარგს, როგორც ხამგასმილია Lancet Series-ში, რომელიც 2014 წელს იყო გამოქვეყნებული [41]. მეტა-ანალიზის აგრეგირებული მონაცემების ერთი შემოღვევა პერინატალურ გამოსავლებში ნეონატალური ასფიქსიის განმარტების შესაბამისა, რაც იწვევს კვლევების შედარების სირთულეს. დედათა და ახალშობილთა ჯანმრთელობის ინიციატივის CoRe გამოსავლები [42] მიზნად ისახავს, გაუმკლავდეს ამ სირთულეებს და უფრო ფართო გავრცელებით,

საშუალებას მისცემს მეტა-ანალიზებს, შეაფასოს კვლევის ამგვარი გამოსავლები.

ამ კვლევის კიდევ ერთი გამომწვევაა, ყველა კონტრიბუტორის შედეგების დარეგულირების შეუძლებლობა, არასრული ანგარიშების გამო. მიუხედავად ამისა, შევძელით, ჩავგეტარებინა მეტა-რეგრესია კვლევის დონის კონტრიბუტორებისთვის (მრავალნაყოფიანი ორსულობის პროპორციები და კვლევის ხარისხი), პაციენტის ინდივიდუალური მახასიათებლებისთვის, როგორცაა თანმხლები პრე-ეკლამფსია და გესტაციური დიაბეტი, რაც არ იყო გათვალისწინებული. ორივე დაავადების პროპორცია უფრო მაღალი იყო ორსულობის დროს ინტრაჰეპატური ქოლესტაზის მქონე ქალების პოპულაციაში, საკონტროლოებთან შედარებით, როგორც წინა ლიტერატურიდან გამომდინარე იყო მოსალოდნელი [43, 44]. წინა კვლევებში მოხსენებულ იქნა დედათა კომორბიდულობასთან კავშირის შესახებ (როგორცაა პრე-ეკლამფსია და გესტაციური დიაბეტი), ორსულობის დროს ინტრაჰეპატური ქოლესტაზის მქონე ქალებში და ნაღვლის მუცის დონით 40 მკმოლი/ლ-ზე მეტი, მკვდრადშობადობასთან [7]. ვინაიდან ნაღვლის მუცის დონის მომატებული დონე არ წარმოადგენს ორსულობის ამ გართულებების დამახასიათებელ ნიშანს და ორსულობის დროს ინტრაჰეპატური ქოლესტაზისა და მკვდრადშობადობას შორის კავშირი მოხსენებულ იქნა ამ თანმხლებ დაავადებებთან ერთად და მათ გარეშე, ეს კავშირი სავარაუდოდ სიმართლეა, მიუხედავად იმისა, რომ მკვდრადშობადობის რისკის დამატებითი ხელშემწყობი ფაქტორებიც აუცილებლად გასათვალისწინებელია.

სხვა მცირე კვლევებმა შემოგვთავაზეს კავშირი ორსულობის დროს ინტრაჰეპატური ქოლესტაზისა და არასასურველ პერინატალურ რისკებს შორის, მაგრამ მათი კლინიკური შედეგები იზღუდება მათი მცირე ზომიდან გამომდინარე [11, 27, 31, 45]. Cui-მ და კოლეგებმა [46] ჩაატარეს ორსულობის დროს ინტრაჰეპატური ქოლესტაზის მქონე ქალების შესახებ ჩატარებული კვლევებიდან ამოღებული მონაცემების მეტა-ანალიზი და აჩვენეს, რომ არასასურველი პერინატალური გამოსავლები (მაგ., ნაადრევი მშობიარობა) იმატებდა ქალებში ნაღვლის მუცის დონით, რომელიც აღემატება 40 მკმოლი/ლ-ს, ნაღვლის მუცის უფრო დაბალი დონეების მქონე ქალებთან შედარებით, მაგრამ არ მოახსენეს მკვდრადშობადობის რისკების ეფექტების შესახებ. ამგვარად, ნაღვლის მუცის მკაფიო ზღვარია 100 მკმოლი/ლ, რომლის ქვემოთაც მკვდრადშობადობის პრევალენტობა არ გაიზრდება, წარმოადგენს ჩვენი კვლევის ახალ და მნიშვნელოვან აღმოჩენას. ამ ზღვრის მიღწევა ხდებოდა სხვადასხვა მეთოდით ნაღვლის მუცის კონცენტრაციებით (დანართი), თუმცა, ხარისხის კონტროლის ინტერლაბორატორიული პროცედურები უფრო სავარაუდოდ იწვევდა გამოშვების არასანდოობის მინიმუმამდე დაყვანას და ჩვენი აღმოჩენები ასახავს ყოველდღიურ კლინიკურ შედეგებს.

ორი კვლევის შედეგებმა შემოგვთავაზეს ორსულობის დროს ინტრაჰეპატური ქოლესტაზის მქონე ქალებისთვის მშობიარობის ოპტიმალური ვადა 36 გესტაციური კვირაზე [47, 48]. Puljic-მა და კოლეგებმა [47] გამოითვალეს სიკვდილობის კომპოზიტური რისკი

გესტაციური კვირის მიხედვით, ორსულობის დროს ინტრაჰეპატური ქოლესტაზის მქონე 5545 კალიფორნიელი ქალისა და შესაბამისი საკონტროლო პირის მონაცემთა რეესტრის მიხედვით, რაც ასახავდა 36 კვირას, როგორც მშობიარობის ოპტიმალურ კვირას, რათა მომხდარიყო მკვდრადშობადობის ან ნეონატალური სიკვდილის თავიდან აცილება ერთნაყოფიანი ორსულობებისთვის. მათი კვლევა იტყობინებოდა, რომ მკვდრადშობადობის საერთო პრევალენტობის დონე 0,64%, ორსულობის დროს ინტრაჰეპატური ქოლესტაზის მქონე ქალებისთვის და ერთნაყოფიანი ორსულობებისთვის (ამის მსგავსად, 0,59%-მდე [95% CI 0,39–0,87] რაც მოვახსენებ IPD ანალიზში), მიუხედავად იმისა, რომ ავტორებმა არ მოახდინეს ქალების სტრატეფიცირება დაავადების სიმძიმის მიხედვით და არ ითვალისწინებენ დამატებით ნეონატალურ ავადობას, დღენაკვულობასთან ერთად. Lo-მ და კოლეგებმა [48], ასევე, განვსაზღვრეთ, რომ 36 კვირა წარმოადგენს ოპტიმალურ გესტაციას მშობიარობისთვის, კომპიუტერული მოდელირების გამოყენებით, რათა მოხდეს დედათა და ბავშვთა თანმდევი ხარისხიანი სიცოცხლის წლების გამოთვლა, მათ დაბადებასთან შედარებით 35-38 კვირის გესტაციაზე. მათ ივარაუდეს, რომ მკვდრადშობადობის პრევალენტობა, ორსულობის დროს ინტრაჰეპატური ქოლესტაზის მქონე ქალებისთვის, იქნებოდა 1,74%, და მათი მოდელი ძლიერი იყო მკვდრადშობადობის პრევალენტობისთვის, რომელიც 30%-ით მაღალი (2,26%-მდე) და 60%-ით დაბალი (0,70%-მდე), ვიდრე ნავარაუდები მაჩვენებელი. თუმცა, როდესაც ჩვენს IPD ანალიზში ხდებოდა ქალების სტრატეფიცირება მათი ნაღვლის მუშავების მაქსიმალური კონცენტრაციის შესაბამისად 100 მკმოლი/ლ-ზე მეტი ან ნაკლები, მკვდრადშობადობის პრევალენტობა მოცემული დიაპაზონის მიღმა იყო (0,13–0,28% <100 მკმოლი/ლ-ისთვის და 3,44% ≥100 მკმოლი/ლ-ისთვის), ამცირებდა რა მათი მოდელის გამოყენებადობას ჩვენი პოპულაციისთვის.

ჩვენი კვლევა განსაზღვრავს ნათელ კავშირს ნაღვლის მუშავების კონცენტრაციებსა და მკვდრადშობადობას შორის ერთნაყოფიანი ორსულობაში. მნიშვნელოვანია, რომ მკვდრადშობადობის რისკი გაიზარდა ქალებში ნაღვლის მუშავების საერთო კონცენტრაციებით 100 მკმოლი/ლ ან მეტი, ორსულობის ნებისმიერ მომენტში. მკვდრადშობადობის HR იზრდებოდა გესტაციის დროსთან ერთად; მკვდრადშობადობის პრევალენტობა ნაღვლის მუშავების ყველა ჯგუფისთვის 1%-ზე ნაკლები იყო, ორსულობის სრულ 35 კვირამდე. ჩვენს მონაცემთა ნაკრებში არსებული ქალებისთვის, ნაღვლის მუშავების კონცენტრაციების პიკური 100 მკმოლი/ლ-ზე ნაკლები და ერთნაყოფიანი ორსულობებისთვის, ჩვენ არ გვინახავს მკვდრადშობადობის ზრდა, ფონური პოპულაციის რისკთან შედარებით, ორსულობის 39-ე კვირამდე; თუმცა, ამ ჯგუფში ნაადრევი მშობიარობის პრევალენტობა 25,3%, რომლის უდიდესი პოპულაცია იატროგენული იყო, შეიძლება გამოყენებული იყოს მოგვიანებით მკვდრადშობადობის პრევენციისთვის. ეგრეთ წოდებული ნაყოფის რისკის მიდგომა იყო გამოყენებული მკვდრადშობადობის HR-ების განსახილველად, ნაღვლის მუშავების სხვადასხვა კატეგორიის

მქონე ქალებში, ფონური რისკის მიდგომის მიდგომით. ეს მიდგომა უფრო სანდოა, როდესაც მნიშვნელოვანი (გესტაციური კვირის დასაწყისში საშვილოსნოში მყოფი ნაყოფის რიცხვი) დიდია, იმასთან შედარებით, როდესაც იგი მცირეა (მაგ., ჩვენს კვლევაში, 24-ე კვირაზე, ჩართული იყო 500-ზე მეტი ქალი ორსულობაში ნაღვლის მუშავების პიკით >100 მკმოლი/ლ; თუმცა, 39-ე კვირაზე, მხოლოდ 13 დარჩა კვლევაში). ვინაიდან ბავშვების უმრავლესობა დაიბადა გესტაციის 39-ე კვირამდე, ჩვენ ვერ წარმოვადგინებთ მკვდრადშობადობას გესტაციის ამ კვირის შემდეგ, ვინაიდან რისკის რიცხვი ძალიან მცირე იქნება, კლინიკური მნიშვნელობის მქონე შედეგებისთვის და აღმოჩენები კლინიკურად არასაინტერესო იქნება. თუმცა, ვადიარებთ ჩვენი მიდგომის შემზღვევებს; ამგვარი გადახრები შექცევადია არანდომიზებულ კვლევაში და გადახრების კორექცია ყოველთვის არაა შესაძლებელი. მიუხედავად იმისა, რომ ყველაზე სანდო გადაწყვეტილებაა, ჩატარდეს ამ საკითხთან დაკავშირებული რანდომიზებული კონტროლირებადი კვლევის ჩატარება, ორსულობის დროს ინტრაჰეპატური ქოლესტაზის მქონე ქალებში საპილოტე მშობიარობის დროს დაგეგმვის კვლევა დაადგინა, რომ რანდომიზებული კვლევა ნაკლებად სავარაუდოა განხორციელებადი [49] და ამგვარი კვლევის დიზაინის შექმნის გამონკვევები ფართოდაა აღიარებული, მკვდრადშობადობის, როგორც ორსულობის გამოსავლის იშვიათობის გამო [50]. Henderson-ისა და კოლეგების [14] სისტემურმა მიმოხილვამ დაასკვნა, რომ მტკიცებულება არასაკმარისი იყო ორსულობის დროს ინტრაჰეპატური ქოლესტაზის დროს აქტიური მართვის პრაქტიკის მხარდასაჭერად (მაგ., მშობიარობის პროაქტიური დაგეგმვა). ნაღვლის მუშავების დონე >100 მკმოლი/ლ ან მეტის დროს მკვდრადშობადობის მომატებული რისკი გვთავაზობს, რომ აქტიური მართვა (რომელიც, მეტად სავარაუდოდ, უფრო ხშირად გამოიყენება ნაღვლის მუშავების უმაღლესი კონცენტრაციების მქონე ქალებში) მთლიანად არ ახდენს მკვდრადშობადობის რისკის ელიმინირებას. მიუხედავად იმისა, ჩვენი მონაცემები ვერ ადასტურებს, რომ 100 მკმოლი/ლ-ზე ნაკლები ნაღვლის მუშავების დონის მქონე ქალებში, ფონური პოპულაციასთან შედარებით, მკვდრადშობადობის რისკი არ იზრდება აქტიური მართვის გარეშე, ნაკლებად სავარაუდოა, რომ ამ ქალების მართვა ხდებოდა უფრო აქტიურად, ვიდრე მათი, ვისი ნაღვლის მუშავების დონეც 100 მკმოლი/ლ ან მეტი იყო. ჩვენს IPD კოჰორტაში ჩართულ ქალებს ნაკლებად სავარაუდოა, რომ მიეღოთ ანტენატალური მოვლა, რაც, თავისთავად, უკავშირდება მკვდრადშობადობას [51] და ეს კომპონენტი შეიძლება ხელს უწყობდა მკვდრადშობადობის პრევალენტობას, რომელიც ნანახი იყო ქალებში, ნაღვლის მუშავების დონით 100 მკმოლი/ლ-ზე ნაკლები, მკვდრადშობადობის ეროვნულ პროპორციებთან შედარებით.

ნაღვლის მუშავების საერთო კონცენტრაციების პიკი ასოცირდებოდა მკვდრადშობადობის რისკთან, მიუხედავად იმისა, ქალები იღებდნენ თუ არა ურსოდოქსიქოლის მუშავებას. ეს ანალიზი არ იყო შექმნილი, რათა განსაზღვრულიყო, რამდენად ამცირებდა ურსოდოქსიქოლის მუშავებით მკვდრადშობადობის

რისკს, რისთვისაც საუკეთესო იქნებოდა რანდომიზებული კონტროლირებადი კვლევები, როგორცაა რანდომიზებული კონტროლირებადი კვლევა PITCHES, რომელიც მიმდინარეობს გაერთიანებულ სამეფოში [52].

ორსულობის დროს ინტრაპეტური ქოლესტაზის დროს ნაყოფის დაღუპვის ორი შემთავაზებული მოდელი შეესაბამება მტკიცებულებას, რომლებიც ასახავს, რომ ნაღვლის მუცლის მალაღონა ხელს უწყობს არასასურველი გამოსავლების მიზეზებს: ნაღვლის მუცლის მომატებული დონე უკავშირდება ნაყოფის კარდიალურ არითმიას და პლაცენტას სისხლძარღვების სპაზმს [53, 54]. ნაღვლის მუცლის კონცენტრაციის პიკისა და გესტაციისას ასოცირებული მკვდრადშობადობის ვადების გარეშე, ეს კვლევა ვერ გვანდის შემდგომ მტკიცებულებას მექანიზმის შესახებ, ამ მოდელების მხარდასაჭერად; როგორც ასეთი, ჩვენ ვამბობთ, რომ ორსულობის დროს ინტრაპეტური ქოლესტაზის მქონე ქალებში, ერთნაყოფიანი ორსულობების დროს, ნაღვლის მუცლის კონცენტრაციის პიკზე საჭიროა მათი მართვა. ვინაიდან ნაღვლის მუცლის შეიძლება სწრაფად იცვლებოდეს გესტაციის პროგრესირებასთან ერთად [55], საჭიროა შრატის ნაღვლის საერთო მუცლის რეგულარული მონიტორინგი (მაგ., ყოველკვირეული), რათა შეფასდეს რისკი. ნაღვლის მუცლის შეიძლება იზრდებოდეს პოსტპრანდრიალურად; IPD მეტა-ანალიზის დასკვნები ეფუძნებოდა შერეული პოპულაციის ნიმუშების პროტოკოლებს, რომელთაგანაც კვლევების უმრავლესობა ეფუძნებოდა არაუმჯობეს ჩატარებულ გამოკვლევებს, მაგრამ ნაღვლის მუცლის მედიანური კონცენტრაციები იყო იმის მსგავსი, როგორც უმჯობეს ან პოსტპრანდრიალურად.

შეჯამების სახით, ამ კვლევამ დაამუხტა ორსულობის არასასურველი გამოსავლები უკავშირდება ორსულობის დროს ინტრაპეტურ ქოლესტაზს და დაადგინეს, რომ შრატში ნაღვლის მუცლის დონეს 100 მკმოლი/ლ ან მეტი მნიშვნელოვნად ზრდიდა მკვდრადშობადობის რისკს. სამომავლო კვლევა უნდა მიემართებოდეს მკვდრადშობადობის მომატებული რისკის სამიზნე მექანიზმის ასხნას ორსულობის დროს ინტრაპეტური ქოლესტაზის დროს და პოტენციურ სპეციფიკურ მკურნალობას, ნაყოფის სიკვდილის თავიდან ასაცილებლად.

კონტრიბუტორები

CO-მ, PTS-მ, VG-მ, LCC-მ, და CW-მ შეადგინეს კვლევის დიზაინი. CO-მ, AS-მ, და VG-მ ჩაატარეს ლიტერატურის ძიება, CW-ის ზედამხედველობის ქვეშ. CO-მ, AS-მ, VG-მ, CDI-მ, JC-მ, KK-მ, YB-მ, NB-მ, LB-მ, RB-F-მ, MCE-მ, BG-მ, MG-მ, WMH-მ, CH-მ, YH-მ, TK-მ, AGK-მ, Lke-მ, JK-მ, MPHK-მ, AK-K-მ, Lku-მ, RHL-მ, AL-მ, RIRM-მ, H-UM-მ, MAO-მ, YR-მ, ER-მ, DS-მ, YS-მ, RT-მ, VT-მ, CYA-მ, IY-მ, JGT-მ, LCC-მ, და CW-მ წარმოადგინეს მონაცემები. CO-მ, PTS-მ, AS-მ, CDI-მ, LCC-მ, და CW-მ მოახდინეს მონაცემთა ანალიზი. CO-მ, PTS-მ, LCC-მ, და CW-მ გააკეთეს გრაფიკები. CO-მ, PTS-მ, AS-მ, JGT-მ, LCC-მ, და CW-მ მოახდინეს მონაცემთა ინტერპრეტაცია. CO-მ, LCC-მ, და CW-მ დაწერეს ხელნაწერი. ყველა ავტორმა გადახედა და დაამტკიცა საბოლოო ხელნაწერი.

ინტერესთა კონფლიქტი

AK-K-მ მიიღო გრანტი პოლონეთის სამეცნიერო კვლევის სახელმწიფო კომიტეტისგან [The State Committee for Scientific Research in Poland] (გრანტი # N407 233 237). მოცემული კვლევის განმავლობაში, LB-მ შეგვატყობინა გრანტების შესახებ აშშ-ის ჯანდაცვის ეროვნული ინსტიტუტებისგან [US National Institutes of Health]. WMH-მ მოგახსენა არაფინანსური მხარდაჭერის შესახებ, Falk Foundation-ისგან. ყველა სხვა ავტორი აცხადებს, რომ არ ყოფილა რაიმე ინტერესთა კონფლიქტი.

მადლიერება

ეს კვლევა დაფინანსდა Tommy's-ის, ICP Support-ის, UK National Institute for Health Research-ის (NIHR; კვლევითი პროფესურა [Research Professorship], Chappell RP-2014-05-019), UK NIHR Biomedical Research Centers at Guy's and St Thomas' National Health Service (NHS) Foundation Trust-ის, King's College ლონდონის-ის, და Imperial College ლონდონის-ის, Wellcome Trust-ის (გრანტი #P30874), და Genesis Research Trust-ის მიერ. წარმოდგენილი მოსაზრებები მათი პირადია და აუცილებლად არ გამოხატავს NHS-ის, NIHR-ის, ან UK Department of Health-ის მოსაზრებებს.

ლიტერატურის ნუსხა იმყოფება რედაქციაში

დოკუმენტი ექსპერტთა კონსენსუსის შესახებ “ბრილიანტის” მიდგომა სტენოკარდიის პერსონალიზირებული მკურნალობის შესახებ

რობერტო ფერარი [1, 2], პაოლო ჯ. კამიჩი [3], ფილიპო კრეა [4], ნიკოლას დანჩინი [5], კიმ ფოქსი [6], ალდო პ. მაჯიონი [7], ათანასიოს ჯ. მანოლისი [8], მარიო მარზილი [9,10], ჯიუზეპე მ. ც. როზანო [11, 12] და ჟოზე ლ. ლოპეს-სენდონი [13]

Roberto Ferrari, Paolo G. Camici, Filippo Crea, Nicolas Danchin, Kim Fox, Aldo P. Maggioni, Athanasios J. Manolis, Mario Marzilli, Giuseppe M. C. Rosano and José L. Lopez-Sendon

აბსტრაქტი

კლინიკურ გაიდლაინებში, სიმპტომური სტენოკარდიისთვის საჭირო პრეპარატები კლასიფიცირდება პირველადი არჩევანის (β-ბლოკერები, კალციუმის არხების ბლოკატორები, მოკლევადიანი მოქმედების ნიტრატები) ან მეორეული არჩევანისად (ივარბადინი, ნიკორანდილი, რანოლაზინი, ტრიმეტაზიდინი), რეკომენდაციით, რომ მოხდეს მეორეული არჩევანის პრეპარატების დარეზერვება პაციენტებისთვის, რომლებსაც უკუჩვენება აქვთ პირველი არჩევანის აგენტების მიმართ, ვერ იტანენ მათ ან მაინც სიმპტომები რჩებიან. არ არსებობს პირდაპირი შედარება პირველადი არჩევანისა და მეორეული არჩევანის მკურნალობებს შორის, რომელიც ახდენს ერთი ჯგუფის უპირატესობის დემონსტრირებას, მეორესთან შედარებით. მეტა-ანალიზები აჩვენებენ, რომ ყველა ანტიტენოკარდიული პრეპარატს მსგავსი ეფექტურობა აქვს სიმპტომების შემცირებაში, მაგრამ არ წარმოადგენს რაიმე მტკიცებულებას, გადარჩენადობის გაუმჯობესებაში. უფრო ახალი, მეორეული არჩევანის პრეპარატებს უფრო მეტი მტკიცებულებებზე დაფუძნებული კლინიკური მონაცემები აქვთ, რომლებიც უფრო თანამედროვეა, ვიდრე ტრადიციული პირველადი არჩევანის პრეპარატებისთვისაა ხელმისაწვდომი. შესაბამისად, რთულია იმის გათვალისწინება, რომელიც პრეპარატია პირველადი არჩევანის. მეტიც, ხშირად, საჭიროა ორმაგი ან სამმაგი თერაპია, რათა მოხდეს სტენოკარდიის კონტროლი. სტენოკარდიის მქონე პაციენტებს შეიძლება ჰქონდეს რამდენიმე თანმხლები დაავადება, და სიმპტომები შეიძლება გამოწვეული იყოს სხვადასხვა არსებული პათოფიზიოლოგიისგან. ზოგიერთ აგენტს, ანტიტენოკარდიული ეფექტების ქონასთან ერთად, შეიძლება ჰქონდეს მახასიათებლები, რომ შესაძლოა სასარგებლო აღმოჩნდეს თანმხლები დაავადებისთვის და სტენოკარდიის მექანიზმებისთვისაც, მაგრამ გაიდლაინები არ გვაძლევენ რეკომენდაციებს პრეპარატების ოპტიმალური კომბინაციისთვის. კონსენსუსის შესახებ ამ განცხადებაში, ჩვენ გთავაზობთ ინდივიდუალიზირებულ მიდგომას სტენოკარდიის მკურნალობის მიმართ, რომელიც ითვალისწინებს პაციენტს, მის თანმხლებ დაავადებას, და თანმხლები დაავადების მექანიზმს.

ქრონიკული სტაბილური სტენოკარდია წარმოადგენს გულის იშემიური დაავადების ყველაზე გავრცელებულ სიმპტომურ მანიფესტაციას და მისი მართვა პრიორიტეტულია (ცხრილი 1). ამჟამინდელი კლინიკური გაიდლაინები რეკომენდაციას უწევენ ანტიტენოკარდი-

ულ თერაპიას, სიმპტომების კონტროლირებისთვის, კორონარული არტერიის რევასკულარიზაციის განხილვამდე [1-4]. თუმცა, რევასკულარიზაცია, როგორც კანქვეშა კორონარული ანგიოპლასტიკით, ისე CABG ოპერაციით, ნაჩვენებია პაციენტებში, რომლე-

[1] კარდიოლოგიის საუნივერსიტეტო ცენტრი [Centro Cardiologico Universitario], ფერარას საუნივერსიტეტო ჰოსპიტალი, ვია ალდო მორო [Via Aldo Moro] 8, 44124 კონა [Cona], ფერარა [Ferrara], იტალია.
 [2] მარია სესილიას საავადმყოფო [Maria Cecilia Hospital], GVM Care & Research, ვია კორიერა [Via Corriera] 1, კოტიგარა [Cotigara] (RA), იტალია.
 [3] ვიტა სალუტეს უნივერსიტეტი და სან რაფაელის ჰოსპიტალი [Vita Salute University and San Raffaele Hospital], ვია ოლგეტინა მილანო [Via Olgettina Miilana], 58-60, 20132 მილანო, იტალია.
 [4] კარდიოვასკულარულ და თორაკალურ მეცნიერებათა დეპარტამენტი, კათოლიკური უნივერსიტეტი, ლარგო ფრანჩესკო ვიტო [Largo საფრანგეთის ვიტო], 1, 00168 რომი, იტალია.
 [5] კარდიოლოგია, ჟორჟ-პომპიდუს ევროპული ჰოსპიტალი [ევროპული Hospital Georges-Pompidou], 20 ლებლანკის ქუჩა [Rue Leblanc], 75015 პარიზი, საფრანგეთი.
 [6] გულისა და ფილტვის ეროვნული ინსტიტუტი, სამედიცინო კოლეჯი და კარდიოვასკულარული მედიცინისა და მეცნიერების ინსტიტუტი, ბრომპტონის სამედიცინო ჰოსპიტალი [Royal Brompton Hospital], სიდნის ქუჩა, ლონდონი SW3 6NP, გაერთიანებული სამეფო.
 [7] ANMCO-ის კვლევითი ცენტრი, ვია ა. ლა მარმორა [Via A. La Marmorata], 36, 50121 ფლორენცია, იტალია.
 [8] კარდიოლოგიის დეპარტამენტი, ასკლეიონის ზოგადი ჰოსპიტალი [Asklepeion General Hospital], 1, ვას. პავლუს ქუჩა [Vas. Pavlou Street], 16673 ვოულა [Voula], ათენი, საბერძნეთი.
 [9] კარდიო-თორაკალური დეპარტამენტი, ლუნგარნო ანტონიო პაცინოტი [Lungarنو Antonio Pacinoti], 43, 56126 პიზა, იტალია.
 [10] ნოტოლას კარდიოლოგიის განყოფილება, ლოკალიტა ნოტოლა [Località Nottolla], 53045 Ospedali Riuniti Valdichiana Sudest სიენა [Siena], იტალია.
 [11] კლინიკური აკადემიური ჯგუფი, წმ. ჯორჯის ჰოსპიტალები [St George’s Hospitals] NHS Trust, ბლეშოუს გზა [Blackshaw Road], ლონდონი SW17 0QT, გაერთიანებული სამეფო.
 [12] სამედიცინო მეცნიერებათა დეპარტამენტი IRCCS San Raffaele, ვია დელა პიზანა [Via della Pisana], 235, 00163 რომი, იტალია.
 [13] კარდიოლოგიის დეპარტამენტი, Hospital Universitario La Paz. IdiPaz, Paseo de la Castellana 261, მადრიდი 28036, ესპანეთი.

ბსაც არტერიის მნიშვნელოვანი სტენოზი აქვთ (50%-იანი ძირითადი მარცხენამხრივი შევიწროვება ან პროქსიმალური სამ-სისხლძარღვიანი დაავადება), რათა შემცირდეს მიოკარდიული იშემია და მისი არასასურველი კლინიკური მანიფესტაცია. ანტისტენოკარდიული აგენტები დამტკიცებულია დოკუმენტებით, რომ ისინი აუმჯობესებენ ვარჯიშის საერთო ხანგრძლივობას, ქრონიკული სტაბილური სტენოკარდიის დღიური ხანგრძლივობის შემცირებით, პლაცებოსთან და/ან შესაბამის აქტიურ შესადარებელთან შედარებით. კარდიოვასკულარული გამოსავლები, მიუხედავად იმისა, რომ ხდება მაღალ დონეზე ადვოკატირება, არ წარმოადგენს მარეგულირებლის მიერ დამტკიცების წინაპირობას. არც ერთ ანტისტენოკარდიულ პრეპარატს არ დაუმტკიცებია, რომ ამცირებს კარდიოვასკულარულ სიკვდილობას ან მიოკარდიუმის ინფარქტის სისშირეს. როდესაც ხდება პაციენტების ოპტიმალურად მკურნალობა, ქრონიკული სტაბილური სტენოკარდიის გამო სიკვდილობა დაბალია, რამაც შეიძლება ახსნას მიზეზი, თუ რატომ იყო ყველა ის კვლევა უარყოფითი, რომლებიც შექმნილი იყო პროგნოზის გაუმჯობესებისთვის. გაიდლაინები რეკომენდაციას იძლევა ჯერ პირველადი არჩევანის და მერე მეორეული არჩევანის მიდგომას, რაც ეფუძნება უფრო ტრადიციას და ექსპერტულ მოსაზრებას, ვიდრე მტკიცებულებას. ეს კატეგორიული მიდგომა რამდენიმე წლის წინ კითხვის ნიშნის ქვეშ დადგა [5-8]. ახალ ანტისტენოკარდიულ პრეპარატებს, რომლებიც კლასიფიცირდებიან როგორც მეორეული არჩევანისები, უფრო მეტი მტკიცებულებებზე დაფუძნებული კლინიკური მონაცემები აქვთ, რომლებიც უფრო თანამედროვეა, რათა მოხდეს მათი გამოყენება, ვიდრე ტრადიციული პირველადი არჩევანის ხელმისაწვდომი პრეპარატების შემთხვევაში. ამის მსგავსად, ორმაგი ან სამმაგი თერაპიის უფრო ხშირად საჭირო კომბინაცია ეფუძნება ექსპერტულ მოსაზრებას და არ უკავშირდება თანმხლებ პათოფიზიოლოგიას. ის, თუ რა წარმოადგენს ოპტიმალურ ანტისტენოკარდიულ მკურნალობას, მნიშვნელოვნად ცვალებადია ქვეყნებს შორის და ექიმების უმრავლესობა პაციენტებს მკურნალობენ თავიანთი მოსაზრებების მიხედვით. ექსპერტების ჯგუფი, რომლებსაც ჰქონდათ გამოცდილება და ინტერესტი ქრონიკული სტაბილური სტენოკარდიის თემაზე, შეხვედნენ ფერარას უნივერსიტეტში, იტალია, რათა განეხილათ ინდივიდუალური მიდგომა ქრონიკული სტაბილური სტენოკარდიის სამედიცინო მკურნალობის მიმართ, თანმხლები ფიზიოპათოლოგიისა და თანმხლები დაავადებების გათვალისწინებით. ჩვენ მივალწინეთ კონსენსუსს, რომ “ბრილიანტის” მიდგომა უფრო შესაბამისია, ვიდრე ამჟამინდელი რეკომენდაციები, რათა მოხდეს კლინიკოსების გაძღოლა, პრეპარატების უფრო შესაბამისი დანიშნულების შერჩევისთვის, მარტო ან კომბინაციაში, ინდივიდუალური პაციენტის მიხედვით. ამგვარად, ბრილიანტის დიაგრამა (ნახ. 1) გახდა კონსენსუსის შესახების ამ განცხადების თემა. როგორც ჰიპერტენზიის შემთხვევაში, ბრილიანტის მიდგომის იდეა მკურნალ ექიმებს თავისუფლებას აძლევს, აირჩიონ უფრო შესაბამისი პრეპარატები, პაციენტის საჭიროებების მიხედვით.

პათოფიზიოლოგია

მიოკარდიუმის იშემიის და მისი სიმტომის - ქრონიკული სტაბილური სტენოკარდიის გამომწვევა მრავალ პათოფიზიოლოგიურ მიზეზს შეუძლია (ნახ. 2). ქრონიკული სტაბილური სტენოკარდია შეიძლება დაიყოს სამ ძირითად კატეგორიად: სტაბილური, ვაზოსპაზმური, და მიკროსისხლძარღვოვანი. ქრონიკული სტაბილური სტენოკარდია ძლიერდება ვარჯიშით გამოწვეული ან ემოციური იშემიით, დიდ კორონარულ არტერიებში ნაკადის შემზღვეველი ათეროსკლეროზული სტენოზის მქონე პაციენტებში. რამდენიმე ფაქტორი უწყობს ხელს მიოკარდიუმის მიერ ჟანგბადის მოთხოვნის გაძლიერებას, რომელთაგანაც ყველაზე მნიშვნელოვანია გულისცემის სისხშირის, სისხლის წნევის ან განტვირთვის, მიოკარდიუმის კედლის დაძაბულობის, კარდიალური ჰიპერტროფიის ან მიოკარდიუმის შეკუმშვადობის ცვლილება. ამის საპირისპიროდ, ჟანგბადის მიწოდების ძირითადი განმსაზღვრელი ფაქტორები მოიცავს სისხლის კორონარულ ნაკადს, რომელიც, თავის მხრივ, დამოკიდებულია კორონარული მიმოქცევის წნევის გრადიენტზე და კორონარული არტერიების მთლიანობაზე, სისხლში ჟანგბადის გადატანის სიმძლავრესთან და ჰემოგლობინის დონესთან ერთად. გული ძალიანაა დამოკიდებული ჟანგბადის ადექვატურ მიწოდებაზე, რათა ენერჯის ფიზიოლოგიური წარმოქმნის საშუალება მისცეს (ატფ-ის სახით), რათა მოახდინოს მისი შეკუმშვა და ბაზალური მეტაბოლიზმი. 1 დღის მანძილზე, ადამიანის გული დაახლოებით 100,000-ჯერ იკუმშება, ახდენს რა დაახლოებით 9,000 ლ სისხლის მიმოქცევას და მოიხმარს ატფ-ის მნიშვნელოვან ოდენობას (დაახლოებით 16-30 კგ), რომელიც წარმოიქმნება ამ შემთხვევაში, ქრონიკული სტაბილური სტენოკარდია გამომწვეულია კორონარული მიკროსისხლძარღვოვანი დისტენციით. ამ მდგომარეობას, რომელიც ადრე ცნობილი იყო როგორც კარდიალური სინდრომი X, უწოდებენ მიკროსისხლძარღვოვან სტენოკარდიას, რომელიც ხშირად გვხვდება ქალებში ქრონიკული სტაბილური სტენოკარდიის სიმპტომებით, ნორმალური ან ნორმალურთან მიახლოებული კორონარული არტერიებით, და სტრესზე ან აცეტილქოლინზე ტესტირებისას, იშემიის ნიშნებით [13, 14]. მეტი და მეტი ყურადღება ეთმობა ამ ამ მდგომარეობის ამოცნობას, და მიკროსისხლძარღვოვანი სტენოკარდია შეიძლება გამოვლინდეს სტენოკარდიის მქონე პაციენტების 40%-მდე, კვლევების მიხედვით [15-17]. ეს მაღალი პროცენტია, თუმცა, მოიცავს პაციენტებს ქრონიკული სტაბილური სტენოკარდიის სიმპტომებით, საეჭვო იშემიით, მაგრამ მისი ნათელი დემონსტრაციის გარეშე. კიდევ ერთი გარემოება, რომელშიც კორონარული არტერიები შეიძლება ნორმალურად გამოიყურებოდეს კორონარული ანგიოგრაფიის დროს, არის ვაზოსპაზმური სტენოკარდია. ეს მდგომარეობა გვხვდება პაციენტების უმცირესობაში და გამომწვეულია კორონარული არტერიების გლუვი კუნთების პათოლოგიური აქტივობით (რომელიც, აქედან გამომდინარე, ვერ ჩაითვლება ფუნქციონალურად ნორმალურად) [18]. სტენოკარდიის ეს ფორმა ვლინდება სპეციფიკური მახასიათებლებით.

ბით - ტკივილი არ წარმოიშობა ვარჯიშით, არამედ ვლინდება დასვენების დროს. ვაზოსპაზმი შეიძლება აღიძვრას სხვადასხვა გამწვები მექანიზმით და საჭიროებს სპეციფიკურ დიაგნოსტიკურ ტესტებზე სა და თერაპიას [18]. კორონარული სპაზმის გარკვეული დონე, ასევე, შეიძლება იყოს დაემატოს არაოკლუზიურ, ფიქსირებულ ათეროსკლეროზულ სტენოზს, რომელიც ოკლუზიური ხდება და აქედან გამომდინარე, ხდება სიმპტომური, როდესაც გლუვი კუნთები იკუმშება.

ქრონიკული სტაბილური სტენოკარდიის სხვადასხვა მიზეზები და მექანიზმები, კორონარული არტერიის ობსტრუქციული დაავადების გარეშე, შეიძლება დაჯგუფდეს სამ დიდ კატეგორიად: არაკარდიალური, კარდიალურარაიშემიური, და კარდიალურ იშემიური მიზეზები (ნახ. 3).

მედიკამენტოზური თერაპია

ქრონიკული სტაბილური სტენოკარდიის მართვა მოიცავს ცხოვრების წესის მოდიფიკაციას, კორონარული არტერიის დაავადების რისკის ფაქტორების კონტროლს, და როგორც ინვაზიურ, ისე არაინვაზიურ მკურნალობას [1-4]. ფარმაკოლოგიურ თერაპიას ორი მიზანი აქვს: პირველი - სიმპტომების შემცირება, სტენოკარდიისგან თავისუფალი სიარულის დროისა და სიცოცხლის ხარისხის გაუმჯობესება; და მეორე - კარდიოვასკულარული მოვლენების პრევენცია, ძირითადად, მიოკარდიუმის ინფარქტი და სიკვდილი. სამწუხაროდ, მტკიცებულებებზე დაფუძნებული კვლევები გვამცნობს, რომ ამ ორი მიზნის მიღწევა შეუძლებელია ერთი და იმავე კლასის პრეპარატებით — ფარმაკოლოგიურ თერაპიით, კარდიოვასკულარული მოვლენების პრევენციისთვის (ასპირინი, სტატინები, და ანგიოტენზინის გარდამქმნელი ფერმენტების ინჰიბიტორები) არ ამცირებენ სიმპტომებს და, ამის მსგავსად, სიმპტომური თერაპია არ აუმჯობესებს პროგნოზს.

მოცემულ მიმოხილვაში, ჩვენ ვითვალისწინებთ მხოლოდ მედიკამენტოზურ თერაპიებს, ქრონიკული სტაბილური სტენოკარდიის სიმპტომების შესამცირებლად (ცხრილი 1). ჩვენ ვაჯამებთ ამ გაიდლაინით რეკომენდებული პრეპარატების საერთო ნიშან-თვისებებს, იმ მიზნით, რომ ხაზი გაესვას მათ განსხვავებულ მახასიათებლებს, მოქმედების მექანიზმის გათვალისწინებით, არასასურველ ეფექტებს, და იმ სპეციფიკურ მახასიათებლებს, რომლებიც საშუალებას იძლევა, მოხდეს მკურნალობის თარგეტირება ინდივიდუალური პაციენტებისთვის. ორი ან მეტი ანტი-იშემიური პრეპარატის კომბინაცია, დამატებითი ან სინერგიული ეფექტებით, ხშირად საჭიროა სიმპტომების ეფექტური კონტროლისთვის. ეს კომბინაციები უნდა მოერგოს ქრონიკული სტაბილური სტენოკარდიის ტიპსა და ინდივიდუალურ პაციენტს (ნახ. 1).

ნიტრატები. ნიტრატები ორგანული პროდუქტებია, რომლებიც სისხლძარღვის კედელში ექვემდებარება ფერმენტულ დენიტრეფიკაციას, მიტოქონდრიული ალდეჰიდ დეჰიდროგენაზას მიერ, წარმოიქმნება რა ამოტის ოქსიდი, რომელიც იწვევს ვაზოდილატაციას [19]. დაბალი დოზებით, ნიტრატები უპირატესად ვენოდილატატორებია და ამგვარად, ამცირებს წინასწარ დატვირთვას და გულისკენ ვენურ დაბრუნებას, პარკუ-

ჭოვანი მოცულობისა და მიოკარდიუმის კედლის დაძაბვის შემცირებით, რაც იწვევს მიოკარდიუმის მიერ ენერჯის მოთხოვნის ზრდას. უფრო მაღალი დოზებით, ნიტრატები ასევე ახდენს კორონარული არტერიების გაფართოებას, კორონარული სპაზმის თავიდან აცილებას, აუმჯობესებს სუბენდოკარდიალურ სისხლის ნაკადს იშემიური უბნებისკენ, ამცირებს პარკუჭოვან დიასტოლურ წნევას და ამცირებს სისხლის წნევას [20]. ამასთან, ნიტრატები აუმჯობესებენ კოლატერალურ სისხლის ნაკადს. წინასწარი და შემდგომი დატვირთვის ეფექტები, ხშირად, იწვევს ნაწილობრივ კომპენსაციას, გულისცემის სიხშირისა და მიოკარდიუმის შეკუმშვადობის გაზრდის გზით, ახდენს რა სიმპათეტიკური აქტივობის ასახვას. ნიტრატების კომბინირება β-ბლოკერებთან შეიძლება სასარგებლო იყოს ტაქიკარდიის დაბლოკვისთვის, იწვევს რა სინერგეტიკულ ანტი-იშემიურ ეფექტს [1, 2] (ნახ. 1).

ცხრილი 1. ქრონიკული სტაბილური სტენოკარდიის ეპიდემიოლოგია და პროგნოზი
<ul style="list-style-type: none"> ქრონიკული სტაბილური სტენოკარდიის პრევალენტობა და ინციდენტობა განსხვავდება, გამოყენებული სადიაგნოსტიკო კრიტერიუმების საფუძველზე დასავლეთის ქვეყნებში, პოპულაციის ყოველ მილიონზე 30,000-40,000 ადამიანს აქვს ქრონიკული სტაბილური სტენოკარდია [98] პრევალენტობა იზრდება ასაკთან ერთად ორივე სქესში: სავარაუდო დიაპაზონი 5-7% 45-64 წლის ქალებში, 65-84 წლის ქალებში არსებულ 10-12%-მდე; და 4-7%-დან 45-64 წლის მამაკაცებში, 14-15%-მდე 65-84 წლის მამაკაცებისთვის [1] ქრონიკული სტაბილური სტენოკარდიის ინციდენტობა არის 1%, დასავლეთის მამრობითი სქესის, 45-65 წლის პოპულაციისთვის, მცირედ მაღალი ინციდენტობით ქალებში [1] მოსალოდნელია, რომ ქრონიკული სტაბილური სტენოკარდიის პრევალენტობა და ინციდენტობა გაიზრდება მომდევნო ათწლეულში, პოპულაციის დაბერების, ეპიდემიური სიმსუქნისა და სხვა რისკის ფაქტორების შედეგად, სიცოცხლის გამახანგრძლივებელი თერაპიების ზრდადი გამოყენებით და მწვავე კორონარული სინდრომების გაუმჯობესებული მართვით [99] კორონარული არტერიების დაავადების მიზეზით, დაახლოებით 4.1 მილიონი სიკვდილი დგება ევროპაში ყოველწლიურად, ადამიანების ასაკის 82% >65 წელი, და მათგან, 46% ასაკით >75 წლის; სიკვდილის წლიური სიხშირე არის 1.2-2.4% [1, 2].

ნიტრატების ყველაზე მნიშვნელოვან არასასურველ ეფექტებს წარმოადგენს თავის ტკივილი, გამორეცხვა, პალპიტაციები, და ჰიპოტენზია. ეს ეფექტები გამოწვეულია ინტრაკრანიალური და ექსტრაკრანიალური სისხლძარღვების ვაზოდილატაციით, რაც იწვევს რეფლექსურ ტაქიკარდიას. იშვიათად, ხანდამზულ პირებში შეიძლება განვითარდეს სინკოპეს შემთხვევები, რაც განპირობებულია ღრმა ჰიპოტენზიასთან, რომელიც უკავშირდება ბრადიკარდიას. ყველა ეს არასასურველი ეფექტის დოზა-დამოკიდებულია. შედეგად, უნდა მოხდეს ნიტრატების ტიტრირება, რათა მოხდეს ქრონიკული სტაბილური სტენოკარდიის კონტროლი ყველაზე დაბალი შესაძლო დოზით. ნიტრატები უკუნაჩვენებია ჰიპერტროფული ობსტრუქციული კარდიომიოპათიის,

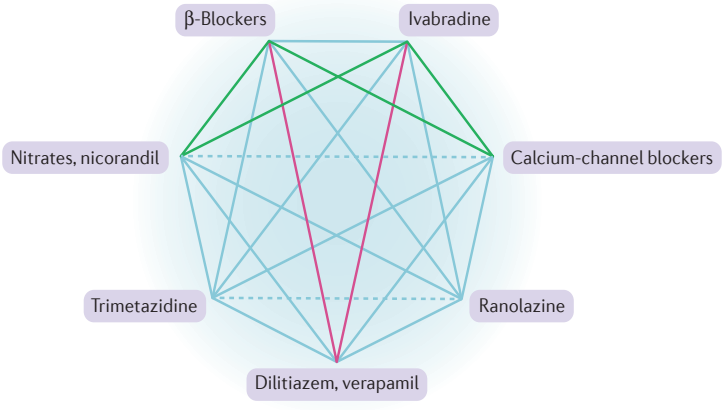
მძიმე აორტული ან მიტრალური სტენოზის, ან კონსტრიქციული პერიკარდიტის დროს, ვინაიდან ისინი ამცირებს ვენურ მიდინებას, ზრდის გადინების გრადიენტს და ამცირებს კარდიალურ გამომუშავებას, და ასევე, უკუნაჩვენებია პაციენტებისთვის დახურულკუთხიანი გლავუკომით [21]. ფოსფორიციტინი 5-ის ინჰიბიტორების (გამოიყენება ერექტილური დისფუნქციისა და ფილტვისმიერი ჰიპერტენზიის სამკურნალოდ) დიდწილად უწყობს ხელს ნიტრატების ვაზოდილატაციურ ეფექტს.

ნიტრატების საკვანძო წერტილები:

- რამდენიმე მეტა-ანალიზმა აჩვენა, რომ არაა განსხვავებები სიმპტომურ შედეგსა და ვარჯიშის ტესტირების პარამეტრებს შორის, ნიტრატებისა და სხვა ანტისტენოკარდიული აგენტების გამოყენებისას [22–24].
- მონაცემები არაა ხელმისაწვდომი, რათა მოხდეს იმ კონცეფციის მხარდაჭერა, რომ ნიტრატები აუმჯობესებს გამოსავლებს ქრონიკული სტაბილური სტენოკარდიის მქონე პაციენტებში.
- ნიტრატების ვაზოდილატაციური ეფექტები ენდოთელიუმის მთლიანობისგან დამოუკიდებელია, ვინაიდან ისინი ექვემდებარება აზოტის შეჯავად ბიოკონვესიას, როგორც სისხლძარღვის ენდოთელიურ უჯრედებში, ისე მიოციტებში, იმ მექანიზმით, რომელიც ჯერ სრულად არაა ახსნილი. ეს აღმოჩენები შესაბამისი შეიძლება იყოს მიკროსისხლძარღვოვანი სტენოკარდიის მქონე პაციენტებში, რაც ხასიათდება ენდოთელიუმის დისფუნქციით, მაგრამ, როდესაც ხდებოდა პაციენტთა ქვეჯგუფებში ტესტირება, შედეგები იმედებს აცრუებდა [25]. აგრეთვე, მცირე ზომის არტერიოლები ნიტრატების მიმართ რეზისტენტულია, რაც ხსნის იმას, თუ რატომ არ აქვს ნიტრატებს ზემოქმედება მიკროცირკულაციაზე და ნაკლებ რეფლექსორულ ტაქიკარდიას ქმნის ნიტროპრუსიდთან, აზოტის ოქსიდის პირდაპირ დონორთან, შედარებით [26].
- მიკროსისხლძარღვოვანი ან მაკროსისხლძარღვოვანი სტენოკარდიის მქონე პაციენტებს შეიძლება, ასევე, ჰქონდეთ გადამფარავი სპაზმი. ამ პაციენტებში, ნიტრატები აწვდის მკაფიო სარგებელს, სიმპტომების შემცირების გზით.
- ქრონიკული სტაბილური სტენოკარდიის მქონე პაციენტებში, გრძელვადიანი მოქმედების ნიტრატების გამოყენება სიფრთხილით უნდა მოხდეს, სხვა ვაზოდილატატორებთან ერთად.

β-ბლოკერები. β-ბლოკერები ახდენენ G-პროტეინების შებოჭვას, რომლებიც უკავშირდება β-ადრენერგულ რეცეპტორებს, ამგვარად, ახდენს რა ადრენალინისა და ნორადრენალინის ეფექტების ინჰიბირებას [27]. ქრონიკული სტაბილური სტენოკარდიის მქონე პაციენტებში, β-ბლოკადა ამცირებს იშემიურ ტვირთს, გულისცემის სიხშირისა და მიოკარდიუმის შეკუმშვადობის შემცირების გზით, განსაკუთრებით, ვარჯიშის დროს, ასევე, ვარჯიშით გამოწვეული სისხლის წნევის ზრდის თავიდან აცილება. ეს ცვლილებები იწვევს ჟანგბადის მოთხოვნის შემცირებას მოსვენებისას და

ვარჯიშისას. გულისცემის სიხშირის შენელება იწვევს გამრდილ დიასტოლურ დროს და კორონარულ პერფუზიას, ამგვარად, აუმჯობესებს რა ჟანგბადით მომარაგებას [27]. β-ბლოკერების სხვა მახასიათებლები მოიცავს ატრიოვენტრიკულური კონდუქციისა და ექტოპიური აქტივობის შემცირებას, ასევე, იუქსტაგლომერულური უჯრედების მიერ რენინის გამოყოფის ატენუირებას, და არაპირდაპირ აუმჯობესებს მიოკარდიუმის ენერგეტიკას, ახდენს რა ადიპოზური ქსოვილიდან თავისუფალი ცხიმის კატექოლამინით ინდუცირებულ გაშვებას.



ნახატი 1: ანტისტენოკარდიული პრეპარატების სხვადასხვა კლასების შესაძლო კომბინაციები.

სქემა აჩვენებს სასარგებლო კომბინაციებს (მწვანე ხაზები), კომბინაციებს, რომლებიც არაა რეკომენდებული (წითელი ხაზები), შესაძლო კომბინაციებს (მთლიანი ლურჯი ხაზები) და მსგავსი მოქმედების მქონე პრეპარატებს (წყვეტილი ლურჯი ხაზები).

არსებობს β-ბლოკერების რამდენიმე ქვეტიპი: არასელექტიური, ჩვეულებრივი სიმპათომიმეტიკური აქტივობის გარეშე (როგორიცაა პროპანოლოლი, სოტალოლი, თიმოლოლი); არასელექტიური, ჩვეულებრივი სიმპათომიმეტიკური აქტივობით (ოქსიპრენოლოლი, პინდოლოლი); β1-სელექტიური (ათენოლოლი, ბისოპროლოლი, მეთოპროლოლი); β1-სელექტიური α-ბლოკაციური აქტივობით (კარვედილოლი, ლაბეტალოლი); და β1-სელექტიური, აზოტის ოქსიდით მედიირებული ვაზოდილატაციური თვისებებით (ნებივოლოლი) [28]. მიუხედავად იმისა, რომ ზოგადად კარგად აიტანება, β-ბლოკერები იზიარებენ არასასურველი ეფექტების დიაპაზონს, რომელთაგანაც უმრავლესობა პირდაპირ უკავშირდება β-ბლოკადას. ეს ეფექტები მოიცავს ბრადიკარდიას, ჰიპოტენზიას, ბრონქოსპაზმებს, და ჰიპოგლიკემიის მიმართ ტაქიკარდიის საპასუხო რეაქციის დაჩლუნგებას. განსაკუთრებით სიფრთხილედ უნდა გამოვიჩინოთ ორსულ ქალებში, და სისხლის დაბალი სისტოლური წნევის, რეინოს სინდრომის ან შაქრიანი დიაბეტის მქონე პაციენტებში [27]. არასასურველ ეფექტებს, რომლებიც არ უკავშირდება β-ბლოკადას, წარმოადგენს დეპრესია, ლეთარგია, შეკრულობას, და იმპოტენციას [28]. ერექციული დისფუნქციის მოხსენებული ინციდენტობა კითხვის ნიშნის ქვეშ დადგა და ეფექტის მაგნიტუდა ჯერ კიდევ გაურკვეველია [27].

არ უნდა მოხდეს β-ბლოკატორით მკურნალობის მოულოდნელი შეწყვეტა, ვინაიდან β-ადრენორეცეპტორების მომატებულმა რეგულაციამ შეიძლება გამოიწვიოს მძიმე ტაქიკარდია და ვაზოკონსტრიქცია, მწვავე კორონარული სინდომების პრეციპიტაციით [27]. ამის მსგავსად, β-ბლოკერების გამოწერა არ უნდა მოხდეს ვაზოსპაზმური სტენოკარდიის მქონე პაციენტებისთვის, ვინაიდან მათში შეიძლება მოხდეს α-მედიირებული ვაზოსპაზმის პრეციპიტაცია [28].

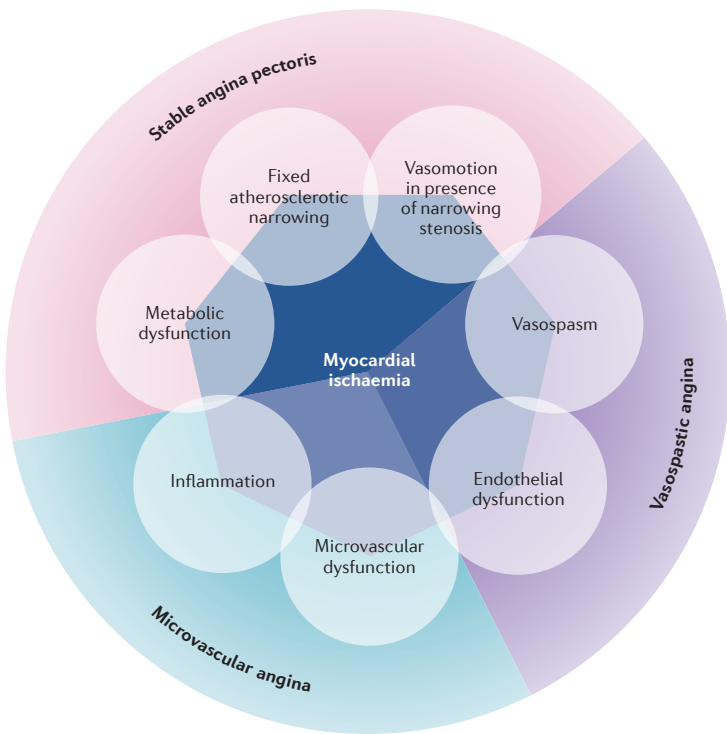
საკვანძო წერტილები β-ბლოკატორებისთვის:

- β-ბლოკერების ეფექტურობა ქრონიკული სტაბილური სტენოკარდიის კონტროლისთვის სხვა ანტისტენოკარდიულ პრეპარატების მსგავსია [22–24].
- კლინიკურ პრაქტიკაში, ხშირად ხდება β-ბლოკერების კომბინირება დიჰიდროპირიდინის კალციუმის არხების ბლოკატორებთან და სხვა ვაზოდილატაციურ ანტისტენოკარდიულ აგენტებთან, რათა მოხდეს მათი ანტი-იშემიური ეფექტის გაძლიერება [27].
- β-ბლოკერების კომბინირება არ უნდა მოხდეს ვერაპამილთან, და დიდი სიფრთხილით, დილთიაზემთან, ბრადიკარდიის ან ატრიოვენტრიკულური ბლოკისა და ჰიპოტენზიის რისკის გამო, მაგრამ შეიძლება მოხდეს კომბინირება ივაბრადინთან, რათა მოხდეს პაციენტის გულისცემის შემცირება და გაუმჯობესდეს ვარჯიშის ხანგრძლივობა [29].
- β-ბლოკერები უპირატესი უნდა იყოს მკურნალობა პაციენტებში, რომლებსაც მარცხენა პარკუჭოვანი გამოდევნის შემცირებული ფრაქცია (<40%) ან პოსტინფარქტული სტენოკარდია, ან გულის უკმარისობა აქვთ. პაციენტთა ამ ქვეკატეგორიაზე ჩატარებულმა რამდენიმე რანდომიზებულმა კლინიკურმა კვლევამ აჩვენა სტენოკარდიასთან ასოცირებული კარდიოვასკულარული სიკვდილობისა და მოულოდნელი სიკვდილის სიხშირეების შემცირება [30, 31].
- β-ბლოკერები პირველად არჩევანს უნდა წარმოადგინდეს ქრონიკული სტაბილური სტენოკარდიის და სისხლის მაღალი წნევისა და პულსის, სუპრავენტრიკულური ტაქიკარდიის, წინაგულოვანი ფიბრილაციის ჩათვლით, ან ჰიპერტროფიული კარდიომიოპათიის მქონე პაციენტების მკურნალობაში. ეს შეტყობინებები გონივრულია და გაცეთეებულია ექსპერტების მიერ, მაგრამ არ არსებობს რაიმე სპეციფიკური კვლევები, რომლებიც ამ პოპულაციების კენა მიმართული.
- ტრადიციულად, β-ბლოკერები კარდიოპროტექციულად მიიჩნევა სტაბილური კორონარული არტერიის დაავადებების მქონე პაციენტებში, მარცხენა პარკუჭოვანი დისფუნქციისგან დამოუკიდებლად. ეს ვარაუდი არაა განმტკიცებული მტკიცებულებით და ექსტრაპოლირებულია მონაცემებიდან, რომლებიც მოპოვებულია 1980-ანებში მიოკარდიუმის ინფარქტის მქონე პაციენტებიდან, რევასკულარიზაციამდე და ანგიოტენზინ მაკონვერტირებელი ინჰიბიტორებითა და სტატინებით მკურნალობის ვრაში [32]. კლინიკური და ობსერვაციული კვლე-

ვა აჩვენებს, რომ გულისცემის შემანელებელი პრეპარატების პროგნოსტული ეფექტები, როგორცაა β-ბლოკერები (და ივაბრადინი), დამოკიდებულია დაზიანებულ მიოციტებზე გულისცემის შემცირებულ სიხშირის ეფექტებზე, პარკუჭოვანი რემოდელირების გაუმჯობესებით [33]. ქრონიკული სტაბილური სტენოკარდიის მქონე პაციენტების უმრავლესობაში, პარკუჭოვანი ფუნქცია შენარჩუნებულია, რემოდელირების პროცესის გარეშე. ამ პაციენტებში, β-ბლოკერები არ აუმჯობესებენ გამოსავალს, რაც ნანახია თანამედროვე ობსერვაციულ კვლევებში [31, 33–35]. შესაბამისად, გაიდლაინებ, წლების მანძილზე, აქვთ β-ბლოკადის შემდგომი პროგნოსტული გამოყენებადობა ქრონიკული სტაბილური სტენოკარდიის მქონე პაციენტებში.

- არასელექტიურმა და გარკვეულწილად, სელექტიურმა, β-ბლოკატორებმა შეიძლება გამოიწვიოს კორონარული შეკუმშვა, იწვევს რა β-ადრენორეცეპტორების გადანაცვლებას α-ადრენორეცეპტორებისკენ. ამ გარემოებებში, კატექოლამინები, უპირატესად, უკავშირდება α-ადრენორეცეპტორებს, იწვევს რა ვაზოკონსტრიქციას. β-ბლოკერები უკუნაჩვენებია ვაზოსპაზმური სტენოკარდიის დროს, და არაა სასარგებლო მიკროსისხლძარღვოვანი სტენოკარდიის დროს.

კალციუმის არხების ბლოკატორები. კალციუმის არხის ბლოკატორები კლასიფიცირდება მათი სტრუქტურის მიხედვით, დიჰიდროპირიდინებად (ამლოდიპინი, ფელოდიპინი, ნიფედიპინი და ნისოლდიპინი) ან არადიჰიდროპირიდინებად (დილთიაზემი და ვერაპამილი). ყველა ეს პრეპარატი ახდენს კალციუმის შენოვის ინჰიბირებას, მაღალი ძაბვით აქტივირებული L-ტიპის კალციუმის არხით, რომელიც მდებარეობს არტერიის კედლის რბილ კუნთსა და მიოკარდიუმში, იწვევს რა კუნთის მოდუნებას და მიოკარდიუმის შეკუმშვადობის შემცირებას. სხვადასხვა აგენტს განსხვავებული სელექტიურობა აქვს L-ტიპის კალციუმის არხების მიმართ ვასკულატურასა და მიოკარდიუმში [27]. დიჰიდროპირიდინებს მაღალი სელექტიურობა აქვთ ვასკულატურის L-ტიპის არხების მიმართ და იწვევს კორონარული და სისტემური ვასკულარული რემისტენტობის დაქვეითებას. ისინი გავლენას ახდენენ ანტისტენოკარდიულ მოქმედებაზე, ჟანგბადის მოთხოვნის შემცირებით და კორონარული დილატაციის გაძლიერებით. რეფლექსური ტაქიკარდია არაა უჩვეულო, განსაკუთრებით, მოკლევადიანი მოქმედების დიჰიდროპირიდინებთან. დილთიაზემი და ვერაპამილი ნაკლებად სელექტიურია ვასკულატურისადმი, დიჰიდროპირიდინებთან შედარებით, და აქვს უფრო გამოხატული ეფექტები მიოკარდიუმის შეკუმშვადობაზე, როგორც კარდიალურ პეისმეიქტერს და ატრიოვენტრიკულურ გამტარობის უჭრედებს, იწვევს რა უარყოფით ინოტროპულ და ქრონოტროპულ ეფექტებს. მათი ანტისტენოკარდიული მოქმედება განპირობებულია ჟანგბადზე მოთხოვნის შემცირებით, განტვირთვაში, გულისცემის სიხშირისა და მიოკარდიუმის შეკუმშვადობის შემცირებების გამო.



ნახატი 2: მიოკარდიული იშემიის განსხვავებული მანიფესტაციები.

სტაბილური სტენოკარდია ვლინდება, როდესაც მიოკარდიული იშემია გამოწვეულია ფიქსირებული ათეროსკლეროზული შევიწროვებით ერთ ან მეტ ეპიკარდიულ კორონარულ არტერიებში. ზოგიერთ გარემოებაში, სტენოკარდია ასოცირდება კორონარულ სპაზმთან და მეტაბოლურ დისფუნქციასთან. ვაზოსპაზმური სტენოკარდია გვხვდება, როდესაც მიოკარდიული იშემია გამოწვეულია კორონარული არტერიის სპაზმით, ენდოთელიურ დისფუნქციასთან ერთად ან მის გარეშე. მიკროსისხლძარღვოვანი სტენოკარდია უკავშირდება ობსტრუქციული ეპიკარდიული კორონარული არტერიის არარსებობას. ამ შემთხვევაში, მიოკარდიული იშემია შეიძლება გამოწვეული იყოს მიკროსისხლძარღვოვანი და/ან ენდოთელიური დისფუნქციით და ანთებით.

ძირითადი არასასურველი ეფექტები, კერძოდ, დიჰიდროპირიდინებისთვის, არის სისტემური ჰიპოტენზია, თავის ტკივილი, ძილიანობა, გამორეცხვა, პალპიტაციები, და ფეხების შეშუპება, ეს უკანასკნელი საერთოა კალციუმის არხების ყველა ბლოკატორისთვის [27]. მათთვის ჩვეული უარყოფითი ინოტროპული ეფექტების წყალობით, დილთიაზემმა და ვერაპამილმა შეიძლება ასევე შეამციროს მარცხენა პარკუჭოვანი შეკუმშვა. ვერაპამილ ამცირებს ნაწლავების მოძრაობას, იწვევს რა შეკრულობას, განსაკუთრებით, უფროსი ასაკის პირებში.

საკვანძო წერტილები კალციუმის არხების ბლოკატორებისთვის:

- კალციუმის არხის ყველა ბლოკატორის ანტიტენოკარდიული ეფექტურობა სხვა ანტიტენოკარდიულ პრეპარატების მსგავსია [22–24].
- კალციუმის არხების ყველა ბლოკატორი ეფექტურია მართო ან ნიტრატებთან კომბინაციაში, ვაზოსპაზმური სტენოკარდიის მკურნალობისთვის [36].
- კალციუმის არხების ბლოკატორები არ აუმჯობესებ-

ბს ქრონიკული სტაბილური სტენოკარდიის მქონე პაციენტების გადარჩენადობას, მიოკარდიუმის ინფარქტთან ან მარცხენა პარკუჭოვან დისფუნქციასთან ერთად ან გარეშე, და როდესაც ხდება გულის უკმარისობის მქონე პაციენტებში გამოყენება, შეიძლება ჰქონდეს გამანადგურებელი ეფექტები გამოსავალზე [37, 38].

- კალციუმის არხების ყველა ბლოკატორი მეტაბოლიზდება ღვიძლში, ციტოქრომი P450 3A4-ით, იგივე ფერმენტით, რომელიც ახდენს ივაბრადინის მეტაბოლიზმს. აქედან გამომდინარე, დილთიაზის და ვერაპამილის გამოყენება არ უნდა მოხდეს ივაბრადინთან კომბინაციაში, მძიმე ბრადიკარდიის რისკის წყალობით [39].

ნიკორანდილი. ნიკორანდილი წარმოადგენს ნიკოტინამიდის ნიტრატის ეთერი და ადენოზინ-სენსიტიური კალციუმის არხების გამსხნელი, ამოტის ოქსიდის დონორის შესაძლებლობით [40]. ნიკორანდილი ანადგურებს ანტიტენოკარდიულ ეფექტს, კორონარული სისხლის ნაკადის გაზრდით, ახდენს კორონარული არტერი სპაზმის პრევენციას და იწვევს არტერიულ ვაზოდილატაციას. აქედან გამომდინარე, როგორც ნიტრატებისა და დიჰიდროპირიდინის კალციუმის არხების ბლოკატორების შემთხვევაში, ნიკორანდილი აუმჯობესებს ჟანგვადზე მოთხოვნისა და მიწოდების ბალანსს. ამასთან, როგორც მისი შესაძლებლობის, გახსნას ატფის მიმართ მგრძობიარე კალციუმის არხები, შედეგი, ნიკორანდილი გავლენას ახდენს ზოგიერთ მეტაბოლურ ეფექტებზე და ქმნის მიოკარდიუმის მიმართ წინასწარგანწყობას [41]. ანტიტენოკარდიული მოქმედება შეფასდა მცირე და დათარიღებულ რანდომიზებულ კვლევებში, შერეული შედეგებით [41–43]. ნიკორანდილის ძირითად არასასურველ ეფექტებს წარმოადგენს თავის ტკივილი, რეფლუქსი, ტაქიკარდია, ფაციალური გამორეცხვა, და ჰიპოტენზია. იშვიათად, მოხსენებულია კანის, ლორწოვანი გარსისა და თვალის სერიოზული დაწყლულების შესახებ [43].

საკვანძო წერტილები ნიკორანდილი:

- ნიკორანდილი უკავშირდება ზოგიერთი გაუმჯობესებულ გამოსავლებს. რანდომიზებულ, კონტროლირებად IONA გამოსავლის კვლევაში [44], ნიკორანდილი მნიშვნელოვნად ამცირებდა პირველადი გამოსავლის კომპოზიტ კარდიოვასკულარული მიზეზით სიკვდილის, არაფატალური მიოკარდიუმის ინფარქტის, ან საავადმყოფოში მკურნალობის მიზეზით დაუგეგმავი შეყვანისთვის, მიუხედავად იმისა, რომ სამკურნალო ჯგუფში არსებულ პაციენტთა 39% გამოვიდა კვლევადან თავის ტკივილის გამო. აღსანიშნავია, რომ IONA კვლევაში [44] ნაჩვენებია იყო პირველადი გამოსავლის ორი ყველაზე მნიშვნელოვანი კომპონენტის უმნიშვნელო შემცირება: კარდიოვასკულარული სიკვდილობა და მიოკარდიუმის ინფარქტი. სასარგებლო ეფექტები მდგომარეობდა არასტაბილური სტენოკარდიის გამო, დაუგეგმავი ჰოსპიტალიზაციის შემცირებაში, რაც წარმოადგენს შემცირებული სტენოკარდიის ინდიკატორს, მი-

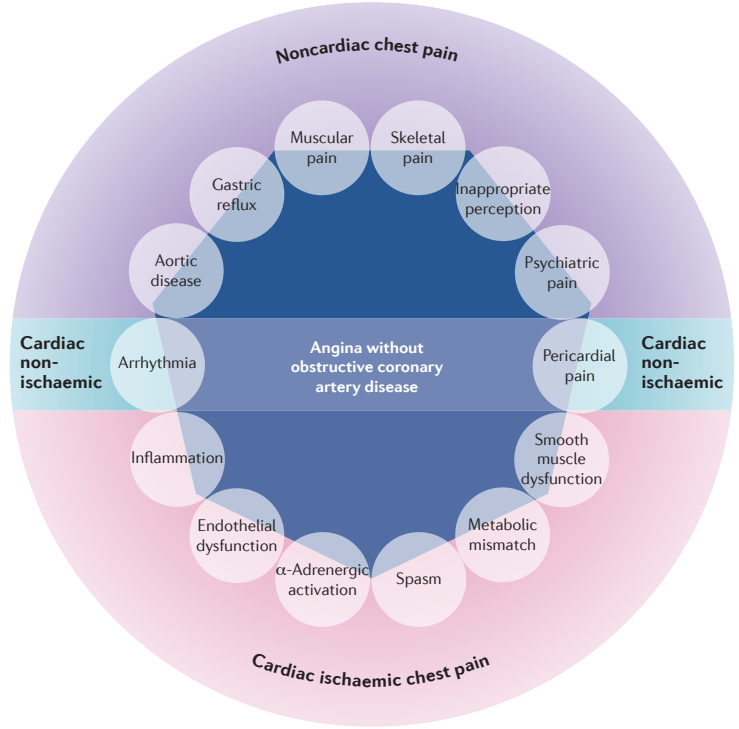
უხედავად იმისა, რომ, მოულოდნელად, ამ კვლევაში, ნიკორანდილი არ აღმოჩნდა ქრონიკულ სტაბილურ სტენოკარდიას. ნიკორანდილის უფრო დიდი სასარგებლო ეფექტი ჩაინერა ქრონიკული სტაბილური სტენოკარდიის მქონე იაპონელი პაციენტების განწყობა-შესაბამისობის კოჰორტაში [5, 115], რომლებმაც დინამიკაში დაკვირვება 7 წლის მანძილზე ხდებოდა.

- ნიკორანდილის ასპირინთან ერთად თანმხლებმა გამოყენებამ შეიძლება გაზარდოს გასტროინტესტინური წყლულების, პერფორაციებისა და ჰემორაგიების რისკი [43].

ივარადინი. თუკი ძაბვის ინჰიბირების გზით, ივარადინი ამცირებს დიასტოლის წელი დიასტოლური დეპოლარიზაციის ფაზის მოქმედების პოტენციალის დაქანებას სინუსური კვანძის უკრედეში, ამგვარად, ახდენს რა გულისცემის სიხშირის სელექტიურ შემცირებას. If ინჰიბირება არის „გამოყენებაზე დამოკიდებული“ და ივარადინით გულისცემის სიხშირის შემცირება უფრო დიდია, როდესაც თავდაპირველი გულისცემის სიხშირე მაღალია და უფრო დაბალია, თუკი თავდაპირველი გულისცემის სიხშირე დაბალია [45]. ივარადინს არ აქვს უარყოფითი ინოტროპული ან ლუსიტროპული ეფექტი [45]. გულისცემის სიხშირის ივარადინით ინდუცირებული შემცირება β-ბლოკერების მსგავსია, მაგრამ კორონარული დილატაციის შენარჩუნებით ვარჯიშის დროს [46]. ამასთან ერთად, ივარადინი მრდის კორონარული ნაკადის რემერვს და კოლატერალურ პერფუზიას, ხელს უწყოს რა კორონარული კოლატერალების განვითარებას და ენდოთელიური ფუნქციის შენარჩუნებას ქრონიკული სტაბილური სტენოკარდიის მქონე პაციენტებში [47, 48]. ივარადინის ანტიტენოკარდიულ ეფექტები დადოკუმენტებულია რამდენიმე რანდომიზებულ კლინიკურ კვლევაში, პლაცებოს, სხვადასხვა აქტიური შესადარებლის და ამასთან ერთად, β-ბლოკერების წინააღმდეგ, შეურჩეველ კვლევებთან ერთად, რომლებიც ასახავენ რუტინულ კლინიკურ პრაქტიკას [29, 49].

ივარადინის არასასურველი ეფექტებია ბრადიკარდია და ფოსფენები. ბრადიკარდიის განვითარება მოხსენდა ქრონიკული სტაბილური სტენოკარდიის მქონე პაციენტთა 2.2–4.2%-ში. ბრადიკარდიის სიხშირე უფრო მაღალი იყო (18.0%) SIGNIFY კვლევაში [39]. უნდა აღინიშნოს, რომ SIGNIFY-ის თერაპიული რეჟიმი (7.5 მგ ზეიტერირებული 10.0 მგ-მდე, ორჯერ დღეში) მნიშვნელოვნად გასხვავდება ამჟამინდელი კლინიკური პრაქტიკისგან და პაციენტთა 4.6%-ის მკურნალობა ხდებოდა დილთიაზემით ან ვერაპამილით, რომლებიც ციტოქრომი P450 P3A4-ის ზომიერ ინჰიბიტორს წარმოადგენს, რომელიც ახდენს ივარადინის მეტაბოლიზმს. ეს ინჰიბიცია შეიძლება ხელს უწყობდეს მედმეტ ბრადიკარდიას. SHIFT50-ში, რომელიც მოიცავდა ქრონიკული გულის უკმარისობის მქონე 6,558 პაციენტს, პაციენტთა ფიზიკური სისუსტის მიუხედავად და მათი 89% იღებდა β-ბლოკატორებს, მკურნალობის მოხსნა ბრადიკარდიის გამო ხდებოდა საერთო პოპულაციის მხოლოდ 1%-ში. ივარადინით ინდუცირებული ვიზუალური სიმპტომები,

გამონვეულია თვალის ბადურაში If არხების არსებობით, რომლებიც ახლო კავშირშია სინუსური კვანძის If არხებთან. ფოსფენები ნანახია პაციენტთა 5.4%-ში, მსუბუქი და ტრანზიტორული ფორმით და ძალიან იშვიათად იწვევს მკურნალობის მოხსნას (<1%) [39]. ივარადინით მკურნალობა ასევე იწვევს წინაგულვანი ფიბრილაციის აბსოლუტური ინციდენტობის მრდას 0.7%-ით [51]. უეცრად წარმოქმნილი წინაგულვანი ფიბრილაციის შემთხვევათა უმრავლესობა SIGNIFY კვლევაში [39] პაროქსიზმული ბუნების იყო და მათი მართვა ამჟამად არსებული ევროპული გაიდლაინებით ხდებოდა.



ნახატი 3: მკერდის ტკივილის ეტიოლოგია ობსტრუქციული კორონარული არტერიების დაავადების გარეშე.

სტენოკარდიის სხვადასხვა მიზეზები, ნაჩვენებია კორონარული არტერიების ობსტრუქციული დაავადების გარეშე. არაკარდიალური ტკივილი შეიძლება გამოიწვიოს: გასტრო-ეზოფაგურმა რეფლუქსმა, საყრდენ-მაშობრავებელი სისტემის დარღვევებმა, ფილტვის და აორტულმა დაავადებებმა, ფსიქიატრულმა მდგომარეობებმა, ან მკერდში ტკივილის არასწორმა პერსეპციამ. არაიშემიური კარდიალური ტკივილების მიზეზების: პერიკარდიტი, პერიკარდიალური დაავადებები, და არითმიები. კარდიალური იშემიური ჯგუფის შემთხვევაში, ეპიკარდიალური კორონარული არტერიების სპაზმი გლუვი კუნთების დისფუნქცია დამატებით მიზეზს წარმოადგენს, ტრანზიტორული მიოკარდიული იშემიისა და სტენოკარდიის ფუნქციური მექანიზმისთვის. კორონარული მიკროცირკულაციის მგრძობელობა ვაზოკონსტრიქციული სტიმულაციისთვის უკავშირდება ვაზოდილატატორის შემლუღულ მიკროსისხლძარღვთან შესაძლებლობის, რამაც ასევე შეიძლება გამოიწვიოს მიკროსისხლძარღვოვანი სტენოკარდია, მეტაბოლურ სიგნალებსა და მიკროსისხლძარღვოვან ადაპტაციას შორის შეუსაბამობასთან ერთად. სხვა მიზეზები მოიცავს მიკროსისხლძარღვოვანი ქსელის ენდოთელიური უკრედეების დისფუნქციას, რაც მეტად სავარაუდოდ განაპირობებს მომატებულ ოქსიდაციურ სტრესსა და ანთებას.

საკვანძო წერტილები ივარადინისთვის:

- ივარადინის ანტიტენოკარდიულ ეფექტურობა ანტიტენოკარდიული აგენტების სხვა კლასების მსგავსია [52, 53].
- ივარადინი განაპირობებს დამატებით სარგებელს, როდესაც ხდება სხვა ანტიტენოკარდიულ პრეპარატებთან კომბინაციაში გამოყენება (გარდა დილთიაზემისა და ვერაპამილისა), β-ბლოკერების ჩათვლით [29].
- β-ბლოკერებისა და ივარადინის სინერგიული ეფექტი გვატყობინებს, რომ პაციენტებში, რომლებიც β-ბლოკერებით მკურნალობენ და კვლავ სიმპტომურები არიან, ივარადინის დამატება უფრო ეფექტურია, ვიდრე β-ბლოკერების ტიტრაციის მატება [54].
- SIGNIFY კვლევის [39] მონაცემები ადასტურებს, რომ ივარადინი აუმჯობესებს ქრონიკული სტაბილური სტენოკარდიის სიმპტომებს, მაგრამ გავლენას არ ახდენს გამოსავლებზე მარცხენა პარაკუტოვანი ფუნქციის შენარჩუნების მქონე პაციენტებზე. ქრონიკული სტაბილური სტენოკარდია წინასწარ განსაზღვრულ ქვეჯგუფში (კანადის კარდიოვასკულარული საზოგადოების კლასი ≥ 2 ; 12,000 პაციენტი), ზრდა გვხვდება კარდიოვასკულარული სიკვდილისა და არაფატალური მიოკარდიუმის

ინფარქტის პირველად კომპოზიტურ გამოსავლებში. თუმცა, უნდა აღინიშნოს, რომ ნეიტრალური კვლევის ეს ქვეჯგუფოვანი ანალიზი სიფრთხილით უნდა ინტერპრეტირდეს. ნებისმიერ შემთხვევაში, ამ შედეგების განმარტება იქნება კვლევაში უფრო დიდი დოზებით გამოყენების და/ან დილთიაზემის ან ვერაპამილის თანხლები გამოყენების შემთხვევაში. პრეპარატების ევროპული სააგენტოს ფარმაცომედამხედველობის რისკის შეფასების კომიტეტმა, SIGNIFY-ის მონაცემების გადახედვის შემდეგ დაასკვნა, რომ სათანადო დოზის შემთხვევაში (7.5 მგ-მდე ორჯერ დღეში), ივარადინი სასარგებლო თერაპიული ვარიანტია სიმპტომების შესამსუბუქებლად და სიცოცხლის ხარისხის გასაუმჯობესებლად, სინუსური რითმის ქრონიკული სტაბილური სტენოკარდიის მქონე პაციენტებში, გულისცემის სიხშირით ≥ 70 დარტყმა/წთ, რომლებიც ვერ იტანენ ან ვისი სიმპტომებიც არასათანადოდ კონტროლირდება β-ბლოკერებით [55].

- BEAUTIFUL კვლევაში [56, 57] შეფასდა ივარადინის კლინიკური გამოსავლების ეფექტები. პირველადი გამოსავალი (კარდიოვასკულარული სიკვდილისა და მიოკარდიუმის ინფარქტის გამო ჰოსპიტალიზაციის ან გულის უკმარისობის დაწყების ან გაუარესების კომბინაცია) ვერ უმჯობესებო-

ცხრილი 1. სტენოკარდიის პრეპარატები: ფარმაცოლოგია, სიმპტომების შესუსტება, სარგებლის გამოსავლები, და სახელმძღვანელო რეკომენდაციები											
ანტიტენოკარდიული პრეპარატი	HR	SBP	DBP	PVR	CC	CV	სიმპტომების შესუსტება	სარგებლის გამოსავლები	ESC*	ACC/AHA*	
ნიტრატები											
მოკლევადიანი მოქმედების	↑-	↓↓	↓↓	↓-	-	↑↑↑	დიახ	არა	IB	IB	
გრძელვადიანი მოქმედების	↑-	↓	↓	↓-	-	↑↑	დიახ	არა	IIB	IB	
β-ბლოკერები											
არაკარდოსელექტიური	↓↓↓	↓↓	↓↓	↑-	↓↓	-	დიახ	არა	IA	IB	
კარდოსელექტიური (შენახული EF)	↓↓↓	↓↓	↓↓	-	↓↓	-	დიახ	არა	IA	IB	
კარდოსელექტიური (შემცირებული EF)	↓↓↓	↓↓	↓↓	-	↓↓	-	დიახ	დიახ	IB	IB	
ვაზოდილატაციით (შენახული EF)	↓↓	↓↓↓	↓↓↓	↓↓	↓	-	დიახ	არა	IB	IB	
ვაზოდილატაციით (შემცირებული EF)	↓↓	↓↓↓	↓↓↓	↓↓	↓	-	დიახ	დიახ	IA	IA	
კალციუმის არხების ბლოკატორები											
დიჰიდროპირიდინები	↑-	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓	↑-	↑↑↑	დიახ	არა	IA	IB	
არადიჰიდროპირიდინები	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓	↑↑	დიახ	არა	IA	IIB	
სხვა (გაიდლაინებით მიჩნეულია მეორეული არჩევანი მკურნალობად)											
ივარადინი	↓↓	↓-	↓-	-	-	-	დიახ	არა	IlaB	NA	
ნიკორანდილი	↑	↓↓	↓↓	↓-	-	↑↑↑	დიახ	დიახ	IlaB	NA	
რანოლაზინი	-	-	-	-	-	-	დიახ	არა	IlaB	IIA	
ტრიმეტაზინი	-	-	-	-	-	-	დიახ	არა	IIB	NA	
*სარგებლის კლასიფიკაციის სახელმძღვანელო: კლასი I = სარგებელი >>> რისკი; კლასი IIa = სარგებელი >> რისკი; კლასი IIb = სარგებელი > რისკი. მტკიცებულების დონე: A = ერთი ან ორი, რანდომიზებული კვლევა; B = ერთი რანდომიზებული კვლევა ან მცირე მეტა-ანალიზი. CC, გულის შეკუმშვა; CV, კორონარული ვაზოდილატაცია; DBP, სისხლის დიასტოლური წნევა; EF, განდევნის ფრაქცია; HR, გულისცემის სიხშირე; NA, არაა ხელმისაწვდომი; PVR, პერიფერიული სისხლძარღვოვანი რეზისტენტობა; SBP, სისხლის დიასტოლური წნევა.											

და ივარაუდონ. დასაწყისში ქრონიკული სტაბილური სტენოკარდიის მქონე პაციენტთა წინასწარ განსაზღვრულ საანალიზო ქვეჯგუფში, ივარაუდონი ამცირებს მოკარდიუმის ინფარქტის სიხშირეს [58]. ეს მონაცემები განხილულ უნდა იქნას დიდი სიფრთხილით, ვინაიდან ისინი ნეიტრალური კვლევის ქვეჯგუფოვანი ანალიზის შედეგებს წარმოადგენს.

- გულის იშემიური დაავადებისა და ქრონიკული სტაბილური სტენოკარდიის მქონე პაციენტების 2016 წლის ანალიზში, რომლებიც ჩართულნი იყვნენ SHIFT-ში [59] აჩვენებს, რომ ივარაუდონის გამოსავალი სარგებელი ნარჩუნდებოდა დინამიკაში დაკვირვების ხანგრძლივობასთან ერთად (22.9 თვე).

რანოლაზინი. რანოლაზინი პიპერაზინის აქტიური დერივატივია, რომელიც სტრუქტურულად ტრიმეტაზიდინთანაა კავშირში [60]. რანოლაზინის მოქმედების ზუსტი მექანიზმი რთული ასახსნელია. პირველ რიგში, ტრიმეტაზიდინის მსგავსად, რანოლაზინი ნაჩვენებია გლუკოზის ოქსიდაციის ხელშესაწყობად, ამგვარად, აუმჯობესებს ანაერობულ მეტაბოლიზმს, იშემიური მდგომარეობების დროს [61]. შედეგად, რანოლაზინი ნაჩვენებია ნატრიუმის ძაბვის კონცენტრაციაზე დამოკიდებული, ვოლტაჟზე დამოკიდებული და სიხშირეზე დამოკიდებული ინჰიბიციისთვის. ნატრიუმის გვიანი ეფლუქსის ინჰიბირების გზით, რანოლაზინი ხელს უშლის უტრედმიდა კალციუმის გადატვირთვას და მის გამანადგურებელ ეფექტებს [60]. თერაპიული კონცენტრაცია საჭიროა კალციუმის გადატვირთვის შესამცირებლად, რაც იმის მსგავსია, როდესაც გლუკოზის ოქსიდაციაზე ხდება დაკვირვება.

მიუხედავად მოქმედების ძირითადი მექანიზმისა, რანოლაზინი ნაჩვენებია ანტისტენოკარდიული მოქმედების გასაძლიერებლად, კონფლიქტური შედეგებით, როდესაც მცისიერი გაშვების ფორმულაციის გამოყენება ხდება [62]. ქრონიკული სტაბილური სტენოკარდიის შემცირება გვხვდება გულისცემის სიხშირეზე, სისხლის წნევაზე, ან მოკარდიული პერფუზიაზე გავლენით. ამ გარემოებებში, თუკი ვინმე გამორიცხავს შესაძლო სარგებელს ანაერობული მეტაბოლიზმის გაუმჯობესების გამო, იშემიურ პირობებში, ანტისტენოკარდიულ ეფექტების ერთადერთ გონივრულ ახსნას წარმოადგენს მარცხენა პარკუჭოვანი ვედლის დაძაბვის შემცირება და აქედან გამომდინარე, ჟანგბადის მოთხოვნის შემცირება, კალციუმის გადატვირთვის თავიდან აცილების გზით [60]. ეს თვისება ასევე მოქმედებს გასწორებული QT ინტერვალის გაგრძელებაზე, რაც იწვევს ამ პრეპარატის უკუჩვენებას.

რანოლაზინს უსაფრთხოების კარგი პროფილი აქვს, არ აქვს რაიმე არასასურველი ჰემოდინამიკური ეფექტები, როდესაც გამოიყენება მონოთერაპიის სახით ან კომბინაციაში. როდესაც QT ინტერვალის დომანთან დამოკიდებული გაგრძელება პრობლემას არ წარმოადგენს, მინიმუმ, რეკომენდებული თერაპიული დოზებით.

რანოლაზინის საკვანძო წერტილები:

- რანდომიზებული, კონტროლირებადი კვლევების სისტემურმა მიმოხილვამ და კოჰრენის მეტა-ანალიზმა დაასკვნა, რომ 500 მგ ან 1,000 მგ

რანოლაზინის გახანგრძლივებული გამოშვების ფორმულა ეფექტურია ქრონიკული სტაბილური სტენოკარდიის სიმპტომების შესამცირებლად, სხვა ამჟამად გამოყენებადი ანტისტენოკარდიული აგენტების მსგავსად [60], და მისი ნეიტრალური ჰემოდინამიკური პროფილი შეიძლება სასარგებლო იყოს ბრადიკარდიის და/ან ჰიპოტენზიის შემთხვევაში.

- რანოლაზინი არ აუმჯობესებს ქრონიკული სტაბილური სტენოკარდიის მქონე პაციენტების გამოსავლებს, პარკუჭოვანი ფუნქციისგან დამოუკიდებლად. ბოლოდროინდელი RIVER-PCI კვლევა [63] მოიცავდა ქრონიკული სტაბილური სტენოკარდიისა და კანქვემა კორონარული ინტერვენციის შემდეგ არასრული რევასკულარიზაციის მქონე პაციენტებს. რანოლაზინი არ აუმჯობესებდა სიკვდილის, მოკარდიუმის ინფარქტის, ან იმ რეკურენტული ქრონიკული სტაბილური სტენოკარდიის პირველად გამოსავლებს, რომლებიც შემდგომში რევასკულარიზაციას საჭიროებენ. ამის მსგავსად, არასასარგებლო ეფექტები (ძირითადი კარდიოვასკულარული მოვლენები, კარდიოვასკულარული სიკვდილისა და მოკარდიუმის ინფარქტის ჩათვლით) ნაჩვენებია იყო კვლევაში MERLIN [64], რომელიც მოიცავდა მწვავე კორონარული სინდრომის პაციენტებს, ST სეგმენტის მომატების გარეშე.
- რანოლაზინი შეიძლება ეფექტური იყოს მიკროვასკულარული სტენოკარდიის მქონე პაციენტებში. შემდგომში ჩატარებული ზოგიერთი მცირე, კონცეფციის დადასტურების კვლევები გვთავაზობს შესაძლო სარგებელს, უფრო დიდი ზომის კვლევა ჩატარდა პაციენტთა ამ სპეციფიკურ პოპულაციაში. შედეგებმა არ აჩვენა რანოლაზინის უპირატესობა პლაცებოსთან შედარებით, ქრონიკული სტაბილური სტენოკარდიის ან მოკარდიუმის იშემიის სიხშირესთან შედარებით, რაც შევასდა ერთმაგი ფოტონური ემისიის კომპიუტერული ტომოგრაფიით [65].
- ნატრიუმის ძაბვისა და კალციუმის ჰომესტაზზე ეფექტებით, რანოლაზინი უფრო ეფექტური უნდა იყოს სხვა პრეპარატებთან შედარებით, მარცხენა პარკუჭოვანი ჰიპერტროფიის მქონე პაციენტებში.
- კვლევაში MERLIN [64] ჩართულ პაციენტებში, რანოლაზინი მნიშვნელოვნად ამცირებდა გლიკირებული ჰემოგლობინის (HbA1c) დონეებს. აქედან გამომდინარე, დიაბეტის და ქრონიკული სტაბილური სტენოკარდიის მქონე პაციენტებმა შეიძლება სარგებელი მიიღონ რანოლაზინით მკურნალობისგან.
- რანოლაზინი უკუნაჩვენებია ღვიძლის პრობლემების ან ღვიძლის ციროზის მქონე პაციენტებში. ეს სიფრთხილე მიმართულია დაკორექტირებული QT ინტერვალის გახანგრძლივებისკენ. უნდა მოხდეს რანოლაზინის ნებისმიერი აკუმულირების თავიდან აირდება, ვინაიდან მისი ეფექტები QT ინტერვალის გახანგრძლივებაზე, დოზა დამოკიდებულია [60].
- რანოლაზინი ზრდის დიგოქსინის კონცენტრაციას და სიფრთხილით უნდა დაინიშნოს პაციენტებში, რომლებიც დიგოქსინს იღებენ.

ტრიმეტაზიდინი. ტრიმეტაზიდინი პიპერაზინის დერივატია. როგორც რანოლაზინის შემთხვევაში, ტრიმეტაზიდილის მუსკილ ანტისტენოკარდიული მოქმედების მექანიზმი სრულყოფილად არაა გაგებული. ტრიმეტაზიდინი ზრდის უკრედოვან ამტანობას იშემიის მიმართ, ახდენს რა მიტოქონდრიული 3-კეტოაცილ-CoA თიოლამას ინჰიბირებას და, შედეგად, ზრდის გლუკოზის მეტაბოლიზმს. ამგვარი მოქმედებით, ტრიმეტაზიდინი მიმართავს პირუვატს მიტოქონდრიაში, იწვევს რა პროტონებისა და რძემჟავას ნაკლებ წარმოებას იშემიურ მიოკარდიუმში, და უფრო მეტი ანაერობული ატფ-ის წარმოებას ციტოზოლში. ამ ეფექტების ქსელურ შედეგებს წარმოადგენს თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების ოქსიდაციის შემცირება და გლუკოზის უტილიზაციის გაზრდა იშემიური მიოკარდიუმის მიერ [66].

ეს მეტაბოლური ეფექტები დადასტურდა კლინიკურად, სადაც ტრიმეტაზიდინი 3-თვიანი მკურნალობა აჩვენებდა მაღალენერგიული ფოსფატების მიოკარდიული დონეების ზრდას 33%-ით, გულის უკმარისობის მქონე პაციენტებში [67]. ტრიმეტაზიდილის კლინიკური ანტისტენოკარდიული ეფექტები შემონაშნა მცირე და ისტორიულ კვლევებში, ქრონიკული იშემიის მქონე პაციენტებში, როგორც მონოთერაპიის, ისე კომბინაციური სქემის ნაწილის სახით, ასევე, კალციუმის არხების ბლოკატორებთან ან β-ბლოკერებთან ერთად [68–70]. ზოგადად, მკურნალობასთან დაკავშირებული არასასურველი ეფექტები მსუბუქი და კარგად ასატანია, ძირითადად მოიცავს რა გასტროინტესტინურ გაღიზიანებებს, როგორებიცაა გულისრევა, ღებინება და მცირე თავის ტკივილი. თუმცა, ტრიმეტაზიდინი არაა რეკომენდებული პაციენტებში პარკინსონის დაავადებით, პარკინსონიზმით, და მოძრაობასთან დაკავშირებული სხვა აშლილობებით, ან თირკმლის მძიმე დაზიანების მქონე პაციენტებში (კრეატინინის კლირენსი <30 მლ/წთ).

სახელმძღვანელო რეკომენდაციები

ყველა გაიდლაინი ითვალისწინებს მტკიცებულებას, რომელიც მონოდებულია გამოქვეყნებული კვლევების მონაცემების და სხვადასხვა კვლევის მეტა-ანალიზების მიერ. თუმცა, ამ მონაცემების არარსებობისას, რაც, სამწუხაროდ, არაა ჩვეულებრივი, რეკომენდაციები გაცემულია ადრე მოხსენებული გაიდლაინების, ტრადიციულად მიღებული რწმენებისა და გაიდლაინების კომიტეტთა ექსპერტთა მოსაზრებების მიხედვით. ზოგიერთი გაიდლაინის შემოთავაზება გარდაუვალია, აქედან გამომდინარე, არაა მტკიცებულებებზე დაფუძნებული. სანდო, ობიექტური მონაცემების ნაკლებობა ასახულია რეკომენდაციის დაბალი კლასით.

ობიექტური მონაცემების არარსებობა განსაკუთრებით აქტუალურია ანტისტენოკარდიული პრეპარატებით თერაპიის გაიდლაინებისთვის [5–8]. AHA/ACC2, ESC1, და NICE4 რეკომენდაციას უწევს, რომ პირველადი არჩევანის თერაპია უნდა იყოს სუბლინგუალური ან მოკლევადიანი მოქმედების ნიტროგლიცერინი, β-ბლოკერები, და კალციუმის არხების ბლოკატორები. ივარბადინი, ნიკორანდილი, რანოლაზინი, დაა ტრიმეტაზიდინი სარეზერვოდ უნდა შეინახოს პაციენტებისთვის, რომლებსაც უკუჩვენება აქვთ პირველადი არჩევანი აგენტების მიმართ, ვერ იტანენ მათ, ან მაინც სიმპტომურები რჩებიან, მიუხედავად იმისა, რომ უფრო თანამედროვე მტკიცებულებებზე დაფუძნებული კლინი-

კური მონაცემები, ხელმისაწვდომია მათთვის, პირველადი არჩევანის პრეპარატებთან შედარებით.

არაა ჩატარებული პირდაპირი შედარება პირველადი არჩევანის და მეორეული არჩევანის მკურნალობებს შორის არაა ხელმისაწვდომი, რომელიც ახდენს რომელიმე უპირატესობის დემონსტრირებას ანტისტენოკარდიულ ეფექტებთან მიმართებაში. აგრეთვე, ორმაგი და ზოგჯერ სამმაგი თერაპია ანტისტენოკარდიული პრეპარატების სხვადასხვა კლასით ხშირადაა საჭირო და გაიდლაინები არ გვანდის ოპტიმალური კომბინაციის ჩვენებას. მიუხედავად ამისა, ლიტერატურა და ჩვენი დისკუსია ნათლად აჩვენებს, რომ ზოგიერთ აგენტს სპეციფიკური მახასიათებლები აქვთ (მათ ანტისტენოკარდიულ ეფექტთან ერთად), რაც საშუალებას იძლევა, შერჩეულ იქნებას საუკეთესო მკურნალობა კონკრეტული ფიზიოპათოლოგიისთვის ან თანამხლები დაავადების და/ან რისკის ფაქტორებისთვის. ჩვენი „ბრილიანტის“ მიდგომა წარმოადგენს შესაძლო ჩარჩო პროგრამას ინდივიდუალური თერაპიისთვის, დამტკიცებული ანტისტენოკარდიული პრეპარატების გამოყენებით, რომელიც შესაძლოა დაეხმაროს კლინიკოსებს, გააკეთონ საუკეთესო არჩევანი თავიანთი პაციენტებისთვის პრეპარატებთან მიმართებაში.

„ბრილიანტის“ მიდგომა მკურნალობისადმი

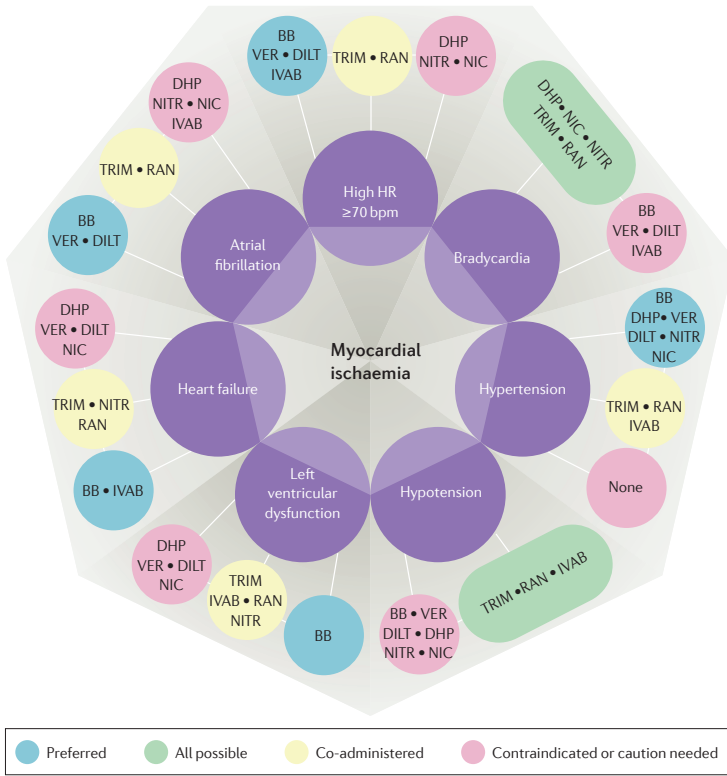
კონკრეტული პრეპარატები ან პრეპარატების კომბინაცია უპირატესია სპეციფიკური ფიზიოპათოლოგიების ან თანამხლები დაავადების დროს (ნახატები 4, 5).

გულისცემის მაღალი სიხშირე.

გულისცემის სიხშირის დამაქვეითებელი აგენტები, როგორებიცაა β-ბლოკერები, არადიჰიდროთირიდინ კალციუმის არხის ბლოკერები (დილთიაზემი და ვერაპამილი), და ივარბადინი უპირატესი პრეპარატებია, როდესაც გულისცემის სიხშირე არის >70 დარტყმა/წთ. ივარბადინი უსაფრთხოდ და წარმატებით შეიძლება დაემატოს β-ბლოკატორებს, როდესაც გულისცემის სიხშირე მომატებულია (≥ 70 დარტყმა/წთ) [29], მაგრამ ივარბადინის კომბინირება დილთიაზემთან ან ვერაპამილთან, ნათლადაა უკუნაჩვენები [39]. ვაზოდილატატორები, როგორებიცაა დიჰიდროთირიდინის კალციუმის არხების ბლოკატორები და ნიტრატები, ნაკლებად მიმზიდველია, ვინაიდან მათ შეიძლება გაზარდონ გულისცემის სიხშირე. შესაძლებელია სხვა ანტისტენოკარდიულ პრეპარატის თანაგამოყენება, საჭიროების შემთხვევაში. თუმცა, β-ბლოკერების კომბინირება დილთიაზემთან ან ვერაპამილთან არაა რეკომენდებული, მაღალი ხარისხის ატროვენტრიკული ბლოკის რისკის გამო. არ არსებობს კონსენსუსი გულისცემის სამიზნე სიხშირის ოპტიმალურ მაჩვენებელთან დაკავშირებით. მედიკამენტების ევროპული სააგენტო რეკომენდაციას იძლევა, რომ გულისცემის სიხშირის დამაქვეითებელი აგენტების გამოყენება უნდა მოხდეს, როდესაც გულისცემის სიხშირე არის >70 დარტყმა/წთ, მაგრამ დოზა უნდა შემცირდეს, თუკი გულისცემის სიხშირე წარჩუნდება 50–55 დარტყმა/წთ-ზე დაბლა (ნახ. 4).

გულისცემის დაბალი სიხშირე.

როდესაც გულისცემის სიხშირე დაბალია (≤50–55 დარტყმა/წთ), გულისცემის სიხშირის შემანელებელი აგენტე-



ნახატი 4: ანტიტენოკარდიულ პრეპარატების კლასების შესაძლო კომბინაციები, სხვადასხვა თანმხლები დაავადების თანახმად.

BB, β-ბლოკერები; DHP, დიჰიდროპირიდინ კალციუმის არხების ბლოკატორები; DILT, დილთიაზემი; HR, გულისცემის სიხშირე; IVAB, ივაბრადინი; NIC, ნიკორანდილი; NITR, ნიტრატები; RAN, რანოლაზინი; TRIM, ტრიმეტაზიდინი; VER, ვერაპამილი.

ბი მკვეთრად უკუნაჩვენები. უპირატესობა უნდა მიენიჭოს დიჰიდროპირიდინის კალციუმის არხის ბლოკატორებსა და ნიტრატებს ან ნიკორანდილს, ვინაიდან ისინი შეიძლება ზრდიდეს გულისცემის სიხშირეს, სიმპათეტიკური რეფლექსის აღძვრის გზით. შეიძლება მოაზრებულ იქნას სხვა ანტიტენოკარდიული აგენტები, როგორებიცაა რანოლაზინი და ტრიმეტაზიდინი (ნახ. 4).

ჰიპერტენზია. β-ბლოკერებსა და დიჰიდროპირიდინის კალციუმის არხის ბლოკატორებს უპირატესობა ენიჭება ჰიპერტენზიის დროს. სისხლის წნევა არ უნდა შემცირდეს სისტოლურად 130 მმ.ვრცხ.სვ. და დიასტოლურად 80 მმ.ვრცხ.სვ.-ზე დაბლა, ვინაიდან კორონარული არტერიების დაავადების მქონე პაციენტებში, მოხდა J-მრუდის ფენომენის მკვეთრი დემონსტრირება [72]. დიაბეტისა და სხვა რისკის ფაქტორების არსებობის პირობებშიც კი, არ არსებობს მიზეზი, გამოყენებულ იქნას სისხლის წნევის დამწვევი აგრესიული მკურნალობა, როგორც ხდებოდა ამის შეთავაზება ადრე. მეტა-ანალიზმა აჩვენა, რომ დიაბეტის მქონე პაციენტებში, სისხლის საწყისი დიასტოლური წნევით <140 მმ.ვრცხ.სვ., შემდგომში სისხლის წნევის დაწვევა იწვევდა კარდიოვასკულარული სიკვდილის რისკს [73] (ნახ. 4).

ჰიპოტენზია. კალციუმის არხების ბლოკატორების, ნიტრატების, და β-ბლოკერების მსგავსი აგენტები, რომლებიც მნიშვნელოვნად ამცირებენ სისხლის წნევას, არ უნდა იყოს გამოყენებული სტენოკარდიის და სისხლის დაბალი წნევის მქონე პაციენტებში, ვინაიდან მათ შეიძლება დაარღვიონ კორონარული პერფუზია. არ არსებობს ვალიდური ზღვარი სისხლის მაღალი და დაბალი წნევისთვის, კორონარული არტერიების დაავადების მქონე პაციენტებში. ხელმისაწვდომი მონაცემების გათვალისწინებით, სისტოლური წნევის 130 მმ.ვრცხ.სვ. და დიასტოლური წნევის 80 მმ.ვრცხ.სვ. ზღვარი გონივრულია [72, 73]. სისხლის უფრო დაბალი წნევის მქონე პაციენტებში, ივაბრადინის (თუკი უკავშირდება გულისცემის სიხშირის თანმხლებ მატებას), რანოლაზინის, ან ტრიმეტაზიდინის გამოყენება უპირატესი (ნახ. 4).

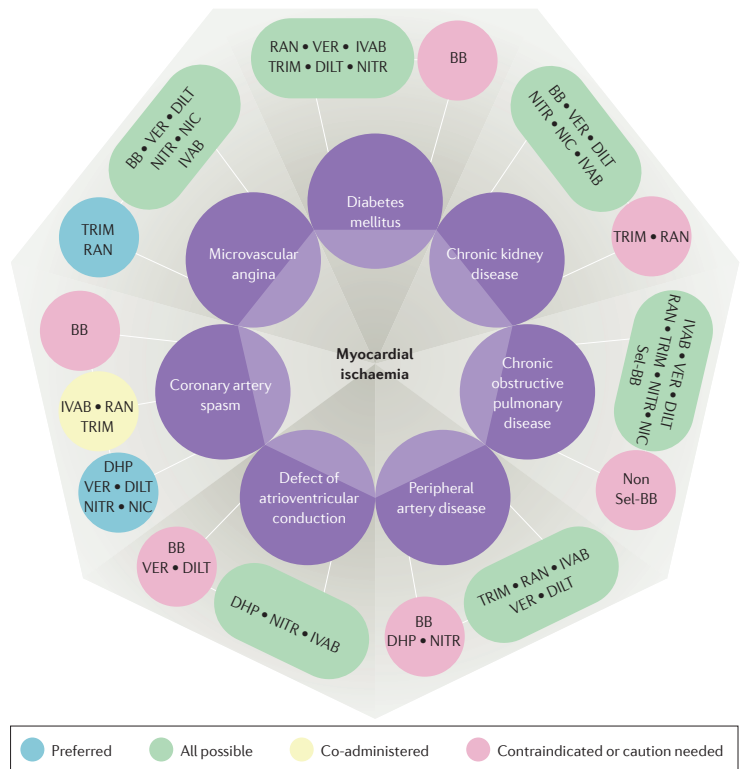
მარცხენა პარკუჭოვანი დისფუნქცია და გულის უკმარისობა. როდესაც ქრონიკული სტაბილური სტენოკარდიის გვხვდება მარცხენა პარკუჭოვანი სისტოლური დისფუნქციის მქონე პაციენტებში, აშკარა გულის უკმარისობით, ჭარბი, მტკიცებულებებზე დაფუძნებული ჩვენებაა, გამოყენებულ იქნას β-ბლოკერები, რომლებსაც შეუძლია ქრონიკული სტაბილური სტენოკარდიის შემცირება და ამავდროულად, ეფექტურად შეამციროს კარდიოვასკულარული ავადობა და სიკვდილობა ამ სახის პაციენტებში [30, 31]. ეს სასარგებლო ეფექტები თითქმის პირდაპირ კორელირებს β-ბლოკერების გულისცემის სიხშირის შემამცირებელ ეფექტებთან; ამგვარად, ჩვეულებრივი სიმპათეტიკური მოქმედების β-ბლოკერები თავიდან უნდა იყოს აცილებული. თუკი გულისცემის სიხშირე მომატებულია (>70 დარტყმა/წთ), მიუხედავად ოპტიმალური β-ბლოკადისა, მთაზრებული უნდა იყოს ივაბრადინი. კვლევამ SHIFT [50] აჩვენა ივაბრადინის დამატების შემდგომი პროგნოსტული სარგებელი მტკიცებულებებზე დაფუძნებული ოპტიმალურ თერაპიაზე, აშკარად გულის უკმარისობის და შემცირებული განდევნის ფრაქციის მქონე პაციენტებში. მსგავსი სარგებელი იყო ნაჩიხ ქრონიკული სტაბილური სტენოკარდიის მქონე ქვეჯგუფში [59]. დილთიაზემი და ვერაპამილი სიფრთხილით უნდა იყოს გამოყენებული პაციენტთა ამ ქვეჯგუფში, ვინაიდან მათ შეიძლება გააუარესონ მარცხენა პარკუჭოვანი დისფუნქცია [74]. და ბოლოს, მარცხენა პარკუჭოვანი დისფუნქცი და/ან გულის უკმარისობის მქონე პაციენტების მცირე კვლევების მეტა-ანალიზი გვთავაზობს, რომ ტრიმეტაზიდინი შეიძლება სასარგებლო იყოს, რეკომენდებულ თერაპიასთან ერთად [75] (ნახ. 4).

წინაგულოვანი ფიბრილაცია. წინაგულოვანი ფიბრილაციამ შეიძლება დაამძიმოს სტენოკარდიული სიმპტომები, გულისცემის გაზრდილი სიხშირის გამო. აქედან გამომდინარე, უპირატესობა უნდა მიენიჭოს β-ბლოკატორებისა და არადიჰიდროპირიდინ კალციუმის არხების ბლოკატორების მსგავს აგენტებს, როდესაც არსებობს ეს თანხმლები დაავადება. ამის საპირისპიროდ, If არხების მიმართ მისი სელექტიურობის გამო, ივაბრადინი არაეფექტურია წინაგულოვანი ფიბრილაციის მქონე პაციენტებში, და შეიძლება გაზარდოს კიდევაც არითმიის ინციდენტობა. მეტა-ანალიზმა აჩვენა, რომ ივაბრადინით მკურნალობა უკავშირდება წინაგულოვანი ფიბრილაციის ფარდობით

რისკს 1.15 (იხ. 76). კვლევამ SIGNIFY [39] აჩვენა, რომ წინაგულოვანი არითმიების მქონე პაციენტებში მნიშვნელოვნად ხშირად ხდებოდა ივარადინის მკურნალობა (5.3%), პლაცებოსთან შედარებით (3.8%). ამ მიზეზებით, ივარადინი უკუნაჩვენებია ქრონიკული სტაბილური სტენოკარდიის და წინაგულოვანი ფიბრილაციის მქონე პაციენტებში. უნდა მოხდეს დიჰიდროპირიდინ კალციუმის არხის ანტაგონისტებისთვის და ნიტრატების ან ნიკორანდილისთვის თავიდან არიდება, ვინაიდან ისინი ზრდიან გულისცემის სიხშირეს, მაშინ როცა, სხვა აგენტები შეიძლება დაემატოს β-ბლოკერებს, რათა მოხდეს ქრონიკული სტაბილური სტენოკარდიის სიმპტომების შემდგომი გავლენით. რანოლაზინის დამატება შეიძლება სასარგებლო იყოს, რომელიც ახდენს სუპრავენტრიკულური არითმიების და წინაგულოვანი ფიბრილაციის სუპრესიას [77, 78] (ნახ. 4).

შაქრიანი დიაბეტი. დიაბეტი ხშირად ასოცირდება კორონარულ ათეროსკლეროზთან და იშვიათად ექვივალენტადაა მიჩნეული. დიაბეტის მქონე პაციენტებს მძიმე იშემიური ტვირთი აქვთ, როგორც სიმპტომურად, ისე ჩუმად. ქრონიკული სტაბილური სტენოკარდიის მკურნალობა ამ პაციენტებში საჭიროებს პრეპარატებს დადებითი ან ნეიტრალური მეტაბოლური მოქმედებით. თეორიულად, ტრიმეტაზიდინს უნდა ჰქონდეს დადებითი მოქმედება, იშემიურ პირობებში გლუკოზის უტილიზაციის გაუმჯობესებით. ზოგიერთი დადებითი მონაცემი ხელმისაწვდომია დიაბეტის მქონე პაციენტების ქვეჯგუფში, რომლებიც ჩართულნი არიან ტრიმეტაზიდინის კვლევებში [79]. თუმცა, ეს კვლევები ისტორიულია, მოიცავს დიაბეტის მქონე პაციენტების მცირე რაოდენობას და ხშირად არის ღია-ეტეტიკიანი დიზაინის მქონე. მტკიცებულებებზე დაფუძნებული მეტი კლინიკური მონაცემები, რომლებიც ასევე უფრო თანამედროვეა, ხელმისაწვდომია რანოლაზინისთვის, რომელსაც სასარგებლო ეფექტები აქვს გლიკირებული ჰემოგლობინის დონეებზე [80]. რანოლაზინის ეფექტურობა ტიპი 2 დიაბეტისა და ქრონიკული სტაბილური სტენოკარდიის მქონე პაციენტებში შესწავლილი იყო ორმაგად ბრმა, პლაცებოთი კონტროლირებულ კვლევაში. რანოლაზინმა მნიშვნელოვნად შემცირა გლიკირებული ჰემოგლობინის დონეები, გამოიწვია უმომხერ და ჰამიდან 2 საათის შემდეგ გლუკოზის დონეების მნიშვნელოვანი შემცირება და შეამსუბუქა სტენოკარდიული ტკივილის გამოვლინება, ამასთან, ზრდიდა ვარჯიშის მიმართ ტოლერანტობას [81]. აქედან გამომდინარე, რანოლაზინი უპირატეს მდგომარეობაში უნდა წარმოადგენდეს პაციენტთა ამ ქვეჯგუფისთვის.

ტრადიციულად, β-ბლოკერები განხილული უნდა იყოს ახლადდანიშნული დიაბეტისა და დამძიმებული გლიკემიური კონტროლის შემთხვევაში. ამ მიზეზების გამო, β-ბლოკადისთვის თავის არიდება ხდება დიაბეტის და ქრონიკული სტაბილური სტენოკარდიის მქონე პაციენტებში. თუმცა, უფრო ახალი ვამოდილატაციური β-ბლოკერები, როგორცაა კარვედილოლი და ნებივოლოლი, აუმჯობესებს ინსულინის მგრძობელობას, თავს აღწევს რა ტრადიციული β-ბლოკერების მეტაბოლურ შემლუდვას [82]. ყველა სხვა ანტისტენოკარდიული პრეპარატის გამოყენება შეიძლება მოხდეს იშემიური ტვირთის გასაუმჯობესებლად (ნახ. 5).



ნახატი 5: ანტისტენოკარდიულ პრეპარატების კლასების შესაძლო კომბინაციები, სხვადასხვა თანმხლები დაავადების მიხედვით. BB, β-ბლოკერები; DHP, დიჰიდროპირიდინ კალციუმის არხების ბლოკატორები; DILT, დილთიაზემი; IVAB, ივარადინი; NIC, ნიკორანდილი; NITR, ნიტრატები; არა Sel-BB, არასელექტიური β-ბლოკერები; RAN, რანოლაზინი; Sel-BB, β1-სელექტიური ბლოკატორები; TRIM, ტრიმეტაზიდინი; VER, ვერაპამილი.

თირკმლის ქრონიკული დაავადება. თირკმლის თანმხლები ქრონიკული დაავადება წარმოადგენს რისკის ფაქტორს, რომელიც ხშირად ასოცირდება კორონარული არტერიების დაავადებასთან და ძირითადი ეფექტი აქვს გამოსავალსა და თერაპიული გადანყვეტილებების მიღებაში. სამწუხაროდ, პაციენტთა ამ ჯგუფის გამოკვლევა სუსტად ხდება კლინიკურ კვლევებში, ვინაიდან თირკმლის ქრონიკული დაავადება, როგორც წესი, გამოიციხვის კრიტერიუმს წარმოადგენს. აქედან გამომდინარე, მტკიცებულება გვაკლია. რანოლაზინი და ტრიმეტაზიდინი არ უნდა დაინიშნოს, როდესაც გლომერულური ფილტრაციის სიხშირე <30 მლ/წთ/ლ 73 მ2-ია. რანოლაზინი ექვემდებარება ჯარბ პეპატურ მეტაბოლიზმს ციტოქრომი P450-ის მიერ და პირველად, გამოიყოფა თირკმლით. პლაზმის დონეები იზრდება 50–60%-ით, ღვიძლის ან თირკმლის ზომიერი პრობლემის მქონე პაციენტებში [83]. იმის გათვალისწინებით, რომ ისინი იმავე ფარმაკოლოგიურ კლასს მიეკუთვნებიან, არაა გასაკვირი, რომ რანოლაზინის შემლუდვები ტრიმეტაზიდინისთვისაც იგივეა. აქედან გამომდინარე, ამ პრეპარატების გამოყენება არ უნდა მოხდეს ქრონიკული სტაბილური სტენოკარდიის

და თირკმლის ქრონიკული დაავადების მქონე პაციენტებში, მათ აქვთ შემდგომი გართულებების რისკი. არ არსებობს რაიმე უკუჩვენება სხვა ანტიტენოკარდიული პრეპარატების გამოყენებისთვის (ნახ. 5).

ფილტვის ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადება.

ფილტვის ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადება გავრცელებულია, იზიარებს კორონარული არტერიების დაავადების რისკის ფაქტორების უმრავლესობას, და წარმოადგენს სიკვდილობის სამი წამყვანი მიზეზიდან ერთ-ერთს [84]. ობსტრუქციულ კვლევებში აღმოჩნდა, რომ ფილტვის ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადების მქონე პაციენტებს სამჯერ მომატებული აქვთ გულის უკმარისობის რისკი და ორმაგად მომატებულია კორონარული არტერიების დაავადების რისკი [84]. ისტორიულად, β-ბლოკატორები არ არის რეკომენდებული, პოტენციური რესპირატორული არასასურველი ეფექტების გამო; β2-ადრენორეცეპტორების ბლოკირებამ შეიძლება გამოიწვიოს ბრონქოკონსტრიქცია და გაუარესოს ფილტვის ფუნქცია. მტკიცებულება გვატყობინებს, რომ β1-სელექტიური ბლოკატორები, როგორც წესი, კარგად აიტანება ფილტვის ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადების მქონე პაციენტებში და შესაძლოა აუმჯობესებდეს გადარჩენადობას და პარადოქსულად, ბრონქიალურ საპასუხო რეაქციას [85]. მისი β1-სელექტიურობის წყალობით, ბისოპროლოლი ერთადერთი β-ბლოკატორია, რომელიც არაა უკუნაჩვენები ფილტვის ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადების დროს.

მიუხედავად იმისა, რომ ასთმის თანაარსებობა წარმოადგენს β-ბლოკერების გამოყენების მკვეთრ უკუჩვენებას, ვინაიდან ფილტვის ქრონიკულ ობსტრუქციულ დაავადებას აქვს დადებითი ბრონქორეაქტიულობა. ამ პაციენტებში, როდესაც ქრონიკული სტაბილური სტენოკარდიის მკურნალობა მოითხოვს გულისცემის სისხშირის შემცირებას, უპირატესობა ენიჭება ივაბრადინს, დილთიაზემს, ან ვერაპამილს. ქრონიკული სტაბილური სტენოკარდიის და შენახული ვენტრიკულური ფუნქციის მქონე პაციენტებში, კალციუმის არხების ბლოკატორების ან ნიტრატების ვარიანტს ენიჭება უპირატესობა, ვინაიდან β-ბლოკერები ვერ დაამატებენ პროგნოზულ სარგებელს. თანმხლები პულმონარული ჰიპერტენზიის დროს, მარტავენა ვენტრიკულურ დისფუნქციასთან ერთად, არადიჰიდროპირიდინის კალციუმის არხების ბლოკატორები და არასელექტიური β-ბლოკერები არ არის რეკომენდებული (ნახ. 5).

პერიფერიული არტერიების დაავადება.

ხანგრძლივებითი კოჭლობა წარმოადგენს პერიფერიული ათეროსკლეროზული დაავადების ყველაზე გავრცელებულ სიმპტომს და ხშირად ასოცირდება ქრონიკულ სტაბილურ სტენოკარდიასთან, უფრო ხშირად, დიაბეტის მქონე პაციენტებში [86]. ხშირად, ხანგრძლივებითი კოჭლობა, რომელიც მლუდავს ვარჯიშის დროს, ნიღბავს ქრონიკული სტაბილური სტენოკარდიის არსებობას. პერიფერიული არტერიების დაავადებისა და ქრონიკული სტაბილური სტენოკარდიის მქონე პაციენტებს აქვთ მომატებული სიკვდილობა და, აქედან გამომდინარე, საჭიროებენ აგრესიულ მკურნალობას.

ტრადიციულად, მოიაზრება, რომ β-ბლოკერები აუმჯობესებენ ძირითად კარდიოპროტექციას იშემიის წი-

ნალმდე და ამგვარად, ეფექტური იქნება თანმხლები პერიფერიული არტერიების დაავადების მქონე პაციენტებში. ეს ვარაუდი კითხვის ნიშნის ქვეშ დადგა, β-ბლოკერების ნავარაუდევო უარყოფითი პერიფერიული ჰემოდინამიკური შედეგების გამო, კარდიალური გამოსავლისა და არასაპირისპირო α-ადრენერგული დრავები ინვევს ვაზოკონსტრიქციას [86, 87]. 2013 წელს, ბრიტანეთის სამედიცინო ასოციაციამ განაცხადა, რომ β-ბლოკერებ უკუნაჩვენებია პერიფერიული არტერიების მიმე დაავადების დროს [88]. იმავე წელს, კოპრენინის სისტემურმა მიმოხილვამ წარადგინა არც ისე ძლიერი მტკიცებულება β-ბლოკერების გამოყენებაზე პერიფერიული არტერიების დაავადების დროს [89]. სანდო და თანამედროვე მონაცემების სიმშრის გამო, ჩვენი ჯგუფის შეთანხმებაა, რომ უნდა მოხდეს β-ბლოკერებისთვის თავის არიდება ან მათი სიფრთხილით გამოყენება ქრონიკული სტაბილური სტენოკარდიის და პერიფერიული არტერიების დაავადების მქონე პაციენტებში. ამის მსგავსად, (და განსაკუთრებით, კრიტიკული იშემიის შემთხვევებში), უნდა მოხდეს ვაზოდilatატორებისთვის, როგორებიცაა კალციუმის არხების ბლოკატორები და ნიტრატები, თავის არიდება, ვინაიდან, სისხლის წნევის მკვეთრი დანევა გამანადგურებელია. უპირატესობა ენიჭება დარჩენილ ანტიტენოკარდიულ პრეპარატებს (ივაბრადინი, რანოლაზინი, და ტრიმეტაზინი) (ნახ. 5).

ატრიოვენტრიკულური გამტარობის დეფექტები.

ქრონიკული სტაბილური სტენოკარდიის მქონე პაციენტებში ხშირად გვხვდება სხვადასხვა ხარისხის ატრიოვენტრიკულური გამტარობის დეფექტები. β-ბლოკერები და არადიჰიდროპირიდინის კალციუმის არხების ბლოკატორები ამცირებენ ატრიოვენტრიკულურ გამტარობას და შეიძლება სრული ატრიოვენტრიკულური ბლოკი და ინტრავენტრიკულური დისინქრონია კი გამოიწვიონ [90]. აქედან გამომდინარე, არსებობს მათი გამოყენების მკვეთრი უკუჩვენება მეორე ხარისხის ატრიოვენტრიკულური ბლოკის მქონე პაციენტებში. ქრონიკული სტაბილური სტენოკარდიის სიმპტომების კონტროლირებისთვის, უპირატესობა ენიჭება სხვა ანტიტენოკარდიულ აგენტებს (ნახ. 5).

ჰიპერთირიოდოზი.

ჰიპერთირიოდოზი პათოლოგიური მდგომარეობაა, რომელის დროსაც ხდება ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონების ჭარბი სინთეზირება და სეკრეცია. ჰიპერთირიოდოზსა და კარდიოვასკულარულ პათოლოგიას შორის კავშირი კარგადაა ცნობილი. ჰიპერთირიოდოზის მქონე პაციენტებს სამჯერ მომატებული აქვთ წინაგულოვანი ფიბრილაციისა და თანმხლები გულის უკმარისობის რისკი [91]. თირიოდულ ჰორმონს პირდაპირ შეუძლია გავლენის მოხდენა იმ ფაქტორებზე, რომლებიც განსაზღვრავენ მიოკარდიუმის უანგბადის მოხმარებას, ინვევს რა ქრონიკული სტაბილური სტენოკარდიის განვითარებას კორონარული არტერიების დაავადების მქონე პაციენტებში ან ანგიოგრაფიულად ნორმალური კორონარული არტერიების მქონე მპაციენტებშიც კი. თირიოდულმა ჰორმონმა შეიძლება ასევე გამოიწვიოს კორონარული არტერიის სპაზმი [92]. ამ პაციენტებში უპირატეს მკურნალობას არასელექტიური β-ბლოკერები (პროპანოლოლი), ან დილთიაზემი, ვერაპამილი ან ივაბრადინი წარმოადგე-

ნს, თუკი β-ბლოკერები უკუნაჩვენებია. ვაზოდilatატორების გამოყენება არ უნდა მოხდეს, რეფლექსური ტაქიკარდიის რისკის გამო (ნახ. 5).

ვაზოსპაზმური სტენოკარდია. კორონარული არტერიის სპაზმის პრევენციის და/ან მკურნალობისთვის უპირატეს პრეპარატებს კალციუმის არხების ბლოკატორები და გრძელვადიანი მოქმედების ნიტრატები წარმოადგენენ. კალციუმის არხების ყველა ბლოკატორიმა შეიძლება მოახდინოს სპაზმის პრევენცია პაციენტთა დაახლოებით 90%-ში. გრძელვადიანი მოქმედების ნიტრატები ეფექტიანია, მაგრამ მნიშვნელოვანია ხანგამოშვებით მიღება, რათა მოხდეს ნიტრატების მიმართ ტოლერანტობის თავიდან აცილება. β-ბლოკერები უკუნაჩვენებია, ვინაიდან მათ შეიძლება სპაზმი შეინარჩუნონ, დაყოველწლიურად იმედიირებულ ვაზოკონსტრიქციას, β-მედიირებული ვაზოდilatაციის საპირისპიროდ. რეფრაქტორული სტენოკარდიის მქონე პაციენტებში, შეიძლება კალციუმის არხების ბლოკატორების მაღალი დოზების მოსინჯვა. იშვიათ პაციენტებში, რომლებსაც რეფრაქცია აქვთ და მაქსიმალურად იტანენ კალციუმის არხების ბლოკატორების დოზებს, სიმპათეფომია წარმოადგენს თერაპიულ ვარიანტს [93] (ნახ. 5).

მიკროსისხლძარღვოვანი სტენოკარდია. არ არსებობს რაიმე დასკვითი მტკიცებულება, რომლებიც მხარს უჭერს პრეპარატების რაიმე სპეციფიკურ კლასს, სავარაუდოდ იმიტომ, რომ არსებობს მიკროსისხლძარღვოვანი სტენოკარდიის მიზეზების შესახებ შემლუღელი ცოდნა და სხვადასხვა საპასუხო რეაქცია სხვადასხვა პრეპარატებით მკურნალობაზე. მრავალი წლის მანძილზე, ტრადიციული ანტისტენოკარდიულ პრეპარატები, როგორებიცაა β-ბლოკერები, კალციუმის არხის ბლოკატორები, და ნიტრატები, მიიჩნეოდა ერთადერთ ვარიანტად, მიუხედავად იმისა, რომ პაციენტების დაახლოებით 20–30% კვლავ სიმპტომური რჩებოდნენ. β-ბლოკერები შეიძლება წარმოადგენდეს უპირატეს პრეპარატებს იმ პაციენტებში, რომლებსაც აქვთ მტკიცებულება მომატებული ადრენერგული აქტივობის შესახებ [1]. რანოლაზინი შემოთავაზებულია, რათა მოხდეს კორონარულ მიკროცირკულაციაზე მექანიკური კომპრესიის შემცირება [94, 95]. ამასთან ერთად, რანოლაზინი შეიძლება ასევე აუმჯობესებდეს კორონარულ თვითრეგულაციას [96]. რანოლაზინის მცირე კვლევა გვთავაზობს სტენოკარდიუმის სიმპტომების გაუმჯობესებას მიკროსისხლძარღვოვანი სტენოკარდიის მქონე ქალებში [97]. შედეგად, ორმაგად ბრმა, პლაცებოთი კონტროლირებულ, ჯვარედინ კვლევაში სტენოკარდიის, მაგრამ არა ობსტრუქციული კორონარული არტერიების დაავადების, მქონე ქალებში, რანოლაზინი არ გვაძლევდა რაიმე მნიშვნელოვან სარგებელს, გარდა ზოგიერთი პაციენტისა, რომლებსაც კორონარული ნაკადის გაუმართავი რემერვი ჰქონდათ [65]. ანალოგიურად, ივარბადინი აუმჯობესებს კორონარულ კოლატერალურ ნაკადსა და კორონარული ნაკადის რემერვს მიკროსისხლძარღვოვანი

სტენოკარდიის მქონე პაციენტებში [47, 48]. ივარბადინის ეფექტებს ბისოპროლოლის ეფექტებს ჯობდა, მიუხედავად გულისცემის სიხშირის შემცირების მსგავსი დონეებისა [48]. აქედან გამომდინარე, მიკროვასკულარული სტენოკარდიის მკურნალობა უკიდურესად დიდ გამოწვევას წარმოადგენს და საჭიროების შემთხვევაში, ემპირიულია. გულისცემის სიხშირის შემცირება β-ბლოკერებით, დილთიაზემით, ვერაპამილით, ან ივარბადინით, შეიძლება გათვალისწინებული იყოს, გაზრდილი დიასტოლური დროისა და კორონარული პერფუზიის გამო. რანოლაზინის ან ტრიმეტაზიდინის თანამოქმედება ასევე შეიძლება სასარგებლო აღმოჩნდეს. ტკივილისადმი მომატებული მგრძობელობის მქონე პაციენტებში, ადენოზინის ანტაგონისტები და ისეთი პრეპარატებია ეფექტური ქრონიკული ტკივილის სინდრომის მართვისთვის, როგორებიცაა იმიპრამინი (ტრიციკლური ანტიდეპრესანტი).

დასკვნები

იმის გათვალისწინებით, რომ ყველა ანტისტენოკარდიულ პრეპარატს მსგავსი ეფექტურობა და მტკიცებულების დონე აქვს და არ აქვს უპირატესობა გადარჩენადობის მხრივ, იმის თქმა, რომ ზოგიერთი პრეპარატი და არა სხვები, უნდა იყოს „პირველადი არჩევანის“ რთულია. აგრეთვე, გულის სტაბილური იშემიური დაავადებისა და ქრონიკული სტაბილური სტენოკარდიის მქონე პაციენტებს შეიძლება ჰქონდეთ რამდენიმე თანმხლები დაავადება და გულის იშემიური ტკივილი შეიძლება გამოწვეული იყოს სხვადასხვა თანმხლები პათოფიზიოლოგიური მექანიზმით. ზოგიერთ აგენტს, თავიანთ ანტისტენოკარდიულ ეფექტთან ერთად, აქვს დამხმარე თვისებები, რომლებიც შეიძლება სასარგებლო იყოს, რაც დამოკიდებულია თანმხლებ დაავადებაზე და ქრონიკული სტაბილური სტენოკარდიის მექანიზმზე. ჩვენი დისკუსიის დროს, ჩვენ შევთანხმდით, რომ დრო მოვიდა, შევთავაზოთ განსხვავებული, უფრო ინდივიდუალური მიდგომა პაციენტების, მათი თანმხლები დაავადებებისა და ქრონიკული სტაბილური სტენოკარდიის მექანიზმების მიმართ: „ბრილიანტის“ მიდგომა. ჩვენ ვაღიარებთ, რომ ქრონიკული სტაბილური სტენოკარდიის მქონე პაციენტების მართვა პრეპარატებით საკმაოდ ბევრ გამოწვევას უკავშირდება, განსაკუთრებით მათში, ვისაც ქრონიკული სტაბილური სტენოკარდია და ნორმალური კორონარული არტერიები აქვთ, მდგომარეობა, რომლის დროსაც მნიშვნელოვანი სამუშაო ჩასატარებელია ოპტიმალური თერაპიის მისაღწევად. ასევე, საქმის კურსში ვართ, რომ რეპერფუზიის პრობლემა არ განხილულა და რომ მკითხველებს შესაძლოა დარჩეთ პასუხაუცემელი კითხვები, მაგრამ, ვიმედოვნებთ, რომ ჩვენი მიდგომა დაეხმარება კლინიკოსებს, გააკეთონ საუკეთესო შესაძლო არჩევანი, იმის მიუხედავად, პრეპარატები პირველადი არჩევანისაა თუ მეორეული არჩევანის.

Nat Rev Cardiol 15, 120–132 (2018). <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2017.131>.

მეიერ-როკიტანსკი-კუსტერ-ჰაუზერის სინდრომის იშვიათი ფორმა: შემთხვევის შესახებ მოხსენება და ლიტერატურის მიმოხილვა

ომრან ალ დანდან, ალი ჰისან, ამნა ალსაიჰატი, ლუჯინ ალჯავად, ფათიია ალმეიჰიმ
იმამ აბულრაჰმან ბინ ფაიზალის უნივერსიტეტი, მეფე ფაჰდის საუნივერსიტეტო საავადმყოფო,
ალ-ხობარი, საუდის არაბეთი
Omran Al Dandan, Ali Hassan, Amna Alsaihati, Lujain Aljawad, Fathiya Almejhim

აბსტრაქტი

შესავალი: პირველადი ამენორეა მენარხეს არ არსებობს. მეიერ-როკიტანსკი-კუსტერ-ჰაუზერის (MRKH) სინდრომი პირველადი ამენორეას მეორე ყველაზე გავრცელებული მიზეზია, გონადური დისგენეზის შემდეგ. ამგვარად, ჩვენ მოგახსენებთ MRKH სინდრომის არასტანდარტული სუბტიპის შემთხვევის შესახებ.

შემთხვევის შესახებ მოხსენება: მოცემული ანგარიში აღწერს პირველადი ამენორეისა და კოიტალური სირთულეების მქონე 28 წლის ქალის შესახებ. შემონიშნებისას, მას მეორეული სასქესო ორგანოები ნორმაში ჰქონდა, მაგრამ საშო დახურული იყო; მისი ჰორმონალური პროფილი კი - ნორმის ფარგლებში; ულტრაბგერითმა კვლევამ ვერ დადო დასკვნა ტექნიკური სირთულეების გამო. შედეგად, მას ჩაუტარდა მენჯის ღრუს მაგნიტურ-რეზონანსული ტომოგრაფია, რომელმაც აჩვენა საშვილოსნოს ორმხრივი რუდიმენტული რქები, ნორმალური საკვერცხეებისა და დახურული ვიწრო საშოს ნორმალური სიგრძის არსებობის პირობებში.

დასკვნა: MRKH სინდრომი საშვილოსნოს ორმხრივი რუდიმენტული რქებითა და ნორმალური სიგრძის საშო მიუღწერის აგენეზიის უჩვეულო ფორმას წარმოადგენს.

© 2019 ავტორ(ებ)ი. გამოქვეყნებულია Elsevier B.V.-ის მიერ. ეს არის ღია წვდომის სტატია, CC BY-NC-ND ლიცენზიის ფარგლებში (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

1. შესავალი

პირველადი ამენორეა განისაზღვრება როგორც მენარხეს არარსებობა 13 წლის ასაკში, მეორეული სასქესო ნიშნების არარსებობასთან ერთად ან 15 წლის ასაკში, მეორეული სასქესო ნიშნების არსებობის პირობებში [1]. არსებობს პირველადი ამენორეის მრავალი მიზეზი: საკვერცხეების ნაკლებობის, ქალის გენიტალური ტრაქტის გამოდენასთან დაკავშირებული დარღვევების, ჰიპოთალამუსისა და ჰიპოფიზის დაავადებების და რეცეპტორების პათოლოგიების ან ფერმენტების ნაკლებობის ჩათვლით. თუმცა, ამენორეის ნებისმიერი მეორეული მიზეზი (მაგ. პოლიციტური საკვერცხის სინდრომი) შეიძლება ასევე იყოს წარმოდგენილი როგორც პირველადი ამენორეა [1]. ამგვარად, წარმოგიდგენთ 28 წლის ქალის შემთხვევას, რომელმაც მიმართა ჩივილებით პირველად ამენორეასა და კოიტალური სირთულეების შესახებ. დეტალური ანამნეზის შეგროვებისა და კლინიკური შემონიშნების შემდეგ, ჩატარდა მენჯის ღრუს მაგნიტურ-რეზონანსული ტომოგრაფია (MRI), რომელმაც გამოავლინა საშვილოსნოს იზოლირებული ორმხრივი რუდიმენტული რქები, ვიწრო, მაგრამ ნორმალური სიგრძის საშოსთან და ნორმალურ საკვერცხეებთან ერთად. ეს არის მიუღწერის აგენეზიის იშვიათი ფორმა.

2. შემთხვევის პრეზენტაცია

28 წლის ასაკის ნულიპარიული ქალი შევიდა გინეკოლოგიურ კლინიკაში პირველადი ამენორეითა და სექსუალური კავშირის დროს სირთულეებით, რომლებიც გამოიხატებოდა ტკივილსა და რეზისტენტობაში. იგი

სამი წლის მანძილზე იყო გათხოვილი. მისი პუბერტალური განვითარების მიმოხილვისას გაირკვა, რომ მას მკერდის განვითარება (მელარხე) დაეწყო 11 წლის ასაკში, ხოლო საზარდულზე თმინობა (პუბარხე) – 12 წლის ასაკიდან. მას არ ჰქონია ციკლური ტკივილი მენჯის ღრუში. მას არ ჰქონდა რაიმე მნიშვნელოვანი სამედიცინო, ქირურგიული და სოციალური ისტორია. იგი არ იღებდა რაიმე პრეპარატს. ამასთან, ოჯახის წევრებს არ ჰქონიათ რაიმე თანდაყოლილი ანომალიები. დედამისის სამედიცინო ისტორიაც ჩვეულებრივი იყო, რაიმე ჰორმონალური თერაპიის ან რადიაციის გავლენის გარეშე, ორსულობა - დროული, ვაგინალური მშობიარობით. პაციენტი საშუალო სიმაღლის იყო, მხრების ზომიერი სიგანით. მკერდი ნორმალურად ჰქონდა განვითარებული და ილღის და საზარდულის თმინობაც ნორმაში იყო (ტანერის სტადია 5), საკმაოდ ნორმალური ქალის გარე სასქესო გენიტალიებით. მენჯის ღრუს ბიძანულურმა შემონიშნებამ გამოავლინა საშოს ვიწრო არხი, დახურული ბოლოთი. მისი სისხლის საერთო ანალიზი ნორმის ფარგლებში იყო. ფოლიკულის მასტიმულირებელი ჰორმონის, მალუთეიზინგული ჰორმონის, თიროიდის მასტიმულირებელი ჰორმონის, ესტრადიოლის, პროგესტერონის, ტესტოსტერონისა და პროლაქტინის ანალიზები ნორმალური დიაპაზონის ფარგლებში იყო. ადასტურებდა რა, ქალის რეპროდუქტიული ჰორმონების ნორმალურ დონეებს (ცხრილი 1). ტრანსაბდომინალურ ულტრაბგერით კვლევაზე ვერ მოხერხდა საშვილოსნოსა და საკვერცხეების ვიზუალიზაცია. შედეგად, ჩატარდა მენჯის ღრუს MRI, კონ-

ცხრილი 1. პაციენტის ჰორმონალური პროფილის შედეგები.

ჰორმონი	დონე	სე/ლ	ნორმალური დიაპაზონი	სე/ლ
FSH	4.7	სე/ლ	4.5–21.5	სე/ლ
LH	3.2	სე/ლ	1–9	სე/ლ
TSH	0.79	ნსე/მლ	0.4–4	ნსე/მლ
პროგესტერონი	1.0	ნგ/მლ	0.1–1.0	ნგ/მლ
ესტრადიოლი	53.6	პგ/მლ	15–350	პგ/მლ
ტესტოსტერონი	41	ნგ/დლ	15–70	ნგ/დლ
პროლაქტინი	12.3	ნგ/მლ	2–29	ნგ/მლ

FSH; ფოლიკულის მასტიმულირებელი ჰორმონი, LH; მალუთეიზინგებელი ჰორმონი, TSH; თიროიდის მასტიმულირებელი ჰორმონი.

ტრასტიტა და მის გარეშე (ნახ. 1), რამაც გამოავლინა, რომ საშო დახურული იყო, ვინრო სანათურითა და სიგრძით 9 სმ. საშოში მემბრანის არსებობის შეფასება რთული იყო, მისი განვლილი სანათურის გამო. საშვილოსნოს ყელი არ იყო. იყო საშვილოსნოს ორმხრივი რუდიმენტული რქები, რომლებიც შუახაზზე ერთდებოდა ფიბროზული მემბრანით, ენდომეტრიული ღრუების გარეშე. ამასთან, ნანახი იყო მარჯვენა და მარცხენა საკვერცხეები, შესაბამისად, მოცულობით 6,5 და 3,5 მლ. და ჰქონდათ ნორმალური შესახედაობა, მრავლობითი ფოლიკულებით. არ გამოვლინდა საშარდე ტრაქტის პათოლოგიები. არ ჩატარებულა ინტრავენური უროგრაფია, ვინაიდან ჩვენს დაწესებულებაში, MRI-ის სტანდარტული პროტოკოლი მიუღერის არსების პათოლოგიებისთვის, მოიცავს თირკმელებისა და თირკმელზედა ჯირკვლების უბნებს. აღმოჩენილის საფუძველზე, დაისვა I ტიპის მეიერ-როკიტანსკი-კუსტერ-ჰაუზერის (MRKH) სინდრომის დიაგნოზი.

პაციენტს ჩაუტარდა გაძლიერებული კონსულტირება მოცემულ დიაგნოზთან და მის გავლენებთან დაკავშირებით, უშვილობასთან და შვილოსნობასთან დაკავშირებით, კონსულტანტ-ფსიქოლოგის ჩარევით, რათა პაციენტს დახმარებოდა, ამ მდგომარეობის ემოციურ ტვირთთან გამკლავებაში.

3. დისკუსია

მიუღერის აგენეზია, რომელსაც ეკონიმურად უწოდებენ მეიერ-როკიტანსკი-კუსტერ-ჰაუზერის (MRKH) სინდრომს, წარმოადგენს უცნობი ეტიოლოგიის მქონე მთელ რიგ თანდაყოლილ ანომალიებს, რომლებსაც ახასიათებს საშვილოსნოსა და საშოს აგენეზიების სხვადასხვა დონეები ქალებში, რომლებსაც აქვთ ნორმალური მეორეული სასქესო ნიშნები და 46, XX კარიოტიპი. ამ მდგომარეობის მოხსენებული პრევალენტობა არის 1 ყოველ 5000 ქალში და იგი წარმოადგენს პირველადი ამენორეის მეორე ყველაზე გავრცელებულ მიზეზს, გონადური დისგენეზიის შემდეგ [2].

ეს მდგომარეობა პირველად აღწერა გერმანელმა ანატომმა და ფიზიოლოგმა მეიერმა 1829 წელს. ასევე, მის შესახებ ნახსენები იყო როკიტანსკის (1838), კუსტერის (1910), და ჰაუზერისა და შრეინერის (1961) სხვადასხვა კვლევაში და მოგვიანებით ეწოდა MRKH სინდრომი [3]. იგი გამოწვეულია მიუღერის სადინროვანი სისტემის განვითარების შეფერხებით, რომელიც, ნორმაში გესტაციის მეხუთე და მეექვსე კვირებზე ახდ-

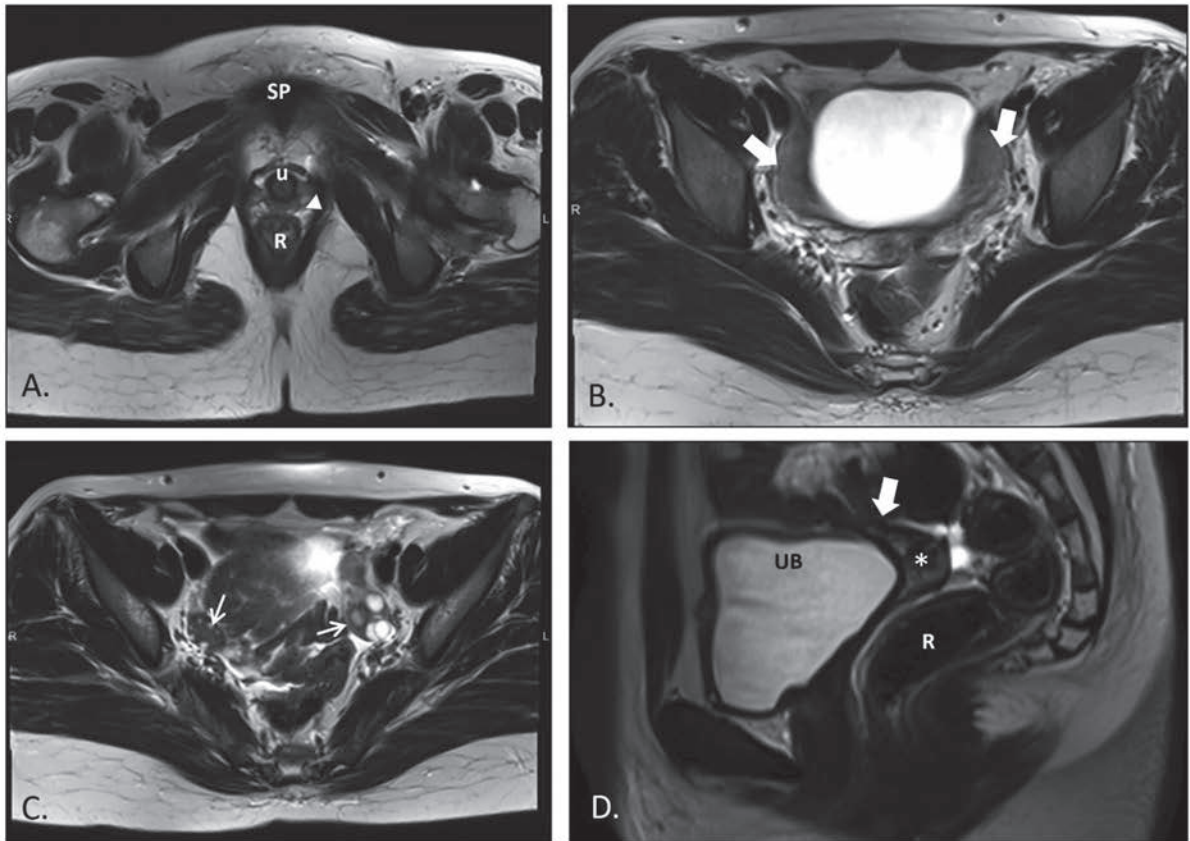
ნს საშვილოსნოს, საშოს ყელისა და საშოს ზედა ორი მესამედის ფორმირებას [3].

MRKH სინდრომი, როგორც წესი, კლასიფიცირდება ორ ტიპად, რომლიდანაც I ტიპში ნანახია საშვილოსნო-საშოს აგენეზიების იზოლირებული შემთხვევები, როდესაც უფრო გავრცელებულია II ტიპი, სადაც საშვილოსნო-საშოს აგენეზიები უკავშირდება ექსტრაგენიტალურ ანომალიებს, უროლოგიური (მაგ. თირკმლის აგენეზიები, მენჯისმიერი თირკმელი და ნალისებური თირკმელები), ჩონჩხოვანი, სმენითი და კარდიალური პათოლოგიების ჩათვლით. ვგრედ წოდებული მიუღერული ჰიპოპლაზია, რენალური აგენეზიები, ცერვიკო-თორაკალური სომიტური დისპლაზია (MURCS) წარმოადგენს II ტიპის MRKH სინდრომის ყველაზე მძიმე ფორმას [4].

გენიტალური და მასთან დაკავშირებული ანომალიების სპექტრი, რომლებიც ქმნის MRKH სინდრომს, მოხსენდა 2012 წელს Oppelt et al.-ის მიერ, 284 პაციენტისგან შემდგარ კოჰორტაში. ამ კვლევაში მოახდინა იმის დემონსტრაცია, რომ ყველა შემთხვევაში წარმოადგენილი იყო როგორც საშოს, ისე საშვილოსნოს ყელის სრული აგენეზია. საშვილოსნოს მალფორმაციები განსხვავდებოდა, თუმცა, ყველაზე ხშირი საშვილოსნოს ორმხრივი რუდიმენტული რქები იყო [5]. ასოცირებული ექსტრა-გენიტალური მალფორმაციების მქონე პაციენტებს შორის, ყველაზე ხშირი იყო რენალური ანომალიები. საინტერესოა, რომ ამ 284 პაციენტს შორის არ ყოფილა იზოლირებული საშვილოსნოს ანომალია, რაც გამოჩნდა ჩვენს შემთხვევაში [5].

ულტრაბგერითი კვლევა, ხშირად, პირველ სადიაგნოსტიკო ტესტს წარმოადგენს MRKH სინდრომის მქონე პაციენტების შესაფასებლად და შეიძლება დაადასტუროს საკვერცხეების არსებობა, საშვილოსნოს არარსებობის ფონზე [6]. თუმცა, ტექნიკური სირთულეების გამო, შედეგები შეიძლება არ იყოს საკმარისი [6]. MRI მოდალობის ის არჩევანია, რომელიც დაადასტურებს დიაგნოზს და ასევე სასარგებლოა კავშირში მყოფი ნებისმიერი მალფორმაციის გამოვლენისთვის [7,8]. უნდა აღინიშნოს, რომ Preibsch et al.-მა შესანიშნავი კორელაცია აჩვენეს MRKH სინდრომის მქონე პაციენტების MRI-ისა და ლაპარასკოპიულ შედეგებს შორის [9]. ამ მდგომარეობისთვის MRI-ის მაღალი მგრძობელობის კუთხით, მოცემულ შემთხვევაში, ჩვენ მხოლოდ ამ ვიზუალიზაციით დავკმაყოფილდით და გადავწყვიტეთ არ ჩაკვეტარებინა დიაგნოსტიკური ლაპარასკოპია.

მოცემული მდგომარეობის დიფერენციალური დიაგნო-



ნახატი 1: მენჯის MRI-ის T2-შენიშნული TSE სურათები: აქსიალური (A); ბოქვენის სიმფიზის დონეზე, B და C; გავის ძვლის ქვედა ნაწილი, და შუა-საგიტალური (D), რომელიც გვიჩვენებს საშილოსნოს ყელის არ არსებობას, ნაწლავების მარყუქის გადანაცვლებით, საშილოსნოს ყელის ადგილას (სქელი ისარი D-ზე). რუდიმენტული საშილოსნო (სქელი ისარი B-ზე) უკავშირდება შუა ხაზზე. ქვედა საშო მცირე მოზისაა (ისარი მიუთითებს A-ზე). არის საშოს თალი (ასტერიქსი D-ზე). ორივე საკვერცხე ნორმაშია (თხელი ისრები B-ზე). R: სწორი ნაწლავი. SP: ბოქვენის სიმფიზი. TSE: turbo spin echo U: ურეთრა. UB: შარდის ბუშტი.

სტიკა მოიცავს ანდროგენულ უგრძობლობას, გრძივ, ვაგინალურ მემბრანასა და დახურულ საქალწულე აპკს. ანდროგენული უგრძობლობის სინდრომი MRKH სინდრომისგან განსხვავდება საზარდულსა და ილღიის ფოსოში ნაკლები თმინობით, 46, XY კარიოტიპი, ტესტოსტერონის მამაკაცური დონითა და მაგნიტურ-რეზონანსულ ტომოგრაფიაზე რუდიმენტული სათესლეების არსებობით [2, 6].

MRKH სინდრომის დიაგნოზი პაციენტისთვის მნიშვნელოვანი ტვირთია მასთან დაკავშირებული უშილობის გამო [6]. დისტრესის შემსუბუქება შესაძლებელია ფსიქოლოგიური დახმარებისა და მხარდაჭერ ჯგუფებში მუშაობის შედეგად. მკურნალობა მოიცავს პროგრესულ ვაგინალურ დილატატორებსა და ნეოვაგინის ქირურგიულ შექმნას. უშილობის პრობლემის გადასატრელად, შესაძლებელია დამხმარე რეპროდუქციული ტექნიკებისა და სუროგაციის ვარიანტების გამოყენება [2, 10].

თანაავტორები

ომრან ალ დანდანმა [Omran Al Dandan] დაარედაქტირა და დაასრულა ხელნაწერი. ალი ჰისანმა [Ali Hassan] დაწერა ხელნაწერის პროექტი და მიმოიხილა ლიტერატურა. ამნა ალსაიჰატი, [Amna Alsaihati] დაწერა ხელნაწერის პროექტი და მიმოიხილა ლიტერატურა. ლუჯან ალიავადმა [Lujain Aljawad] მოიპოვა მონაცემები პაციენტის შესახებ და დაწერა ხელნაწერის პროექტი. ფათიია ალმეჰიმმა [Fathiya Almejhim] და-

არედაქტირა ხელნაწერი. ყველა ავტორმა წაიკითხა და დაამტკიცა ხელნაწერის საბოლოო ვარიანტი.

დაფინანსება

ამ კვლევას არ მიუღია რაიმე კონკრეტული გრანტი საჯარო, კომერციული ან არამომგებიანი სექტორების დაფინანსებელი რომელიმე სააგენტოდან.

პაციენტის თანხმობა

პაციენტისგან მიღებულ იქნა წერილობითი ინფორმირებული თანხმობა, შემთხვევის შესახებ მოცემული ანგარიშისა და თანხმლები სურათების გამოქვეყნებასთან დაკავშირებით.

წარმომბობა და რეცენზია

შემთხვევის შესახებ მოცემული ანგარიში რეცენზირებულია.

განაცხადი ინტერესთა კონფლიქტის შესახებ

ავტორებმა განაცხადეს, რომ მათ არ აქვთ რაიმე ინტერესთა კონფლიქტი, შემთხვევის შესახებ მოცემული ანგარიშის გამოქვეყნებასთან დაკავშირებით.

ლიტერატურის ნუსხა იმყოფება რედაქციაში

Case Reports in Women's Health. Volume 24, October 2019, e00137

5 წლის ბიჭი, ქრონიკული ხველით, რომელიც გამოწვეულია ECHINOCOCCUS GRANULOSUS-ით

ნასენიენ ნურკამი-ტუტდები, არნე საიმონი, პიტერ ფრაისი, სორენ ლ. ბეკერი, პეტრა ეკერი, მაიკლ ზემლინი, საშა მეიერი

Nasenien Nourkami-Tutdibi, Arne Simon, Peter Fries, Sören L. Becker, Petra Ecker, Michael Zemlin, Sascha Meyer

5 წლის მიგრანტმა ბიჭმა სირიიდან მომართა ჩვენს კლინიკას, რომელიც უჩიოდა 6 თვის წინ დაწყებული ხველების გაუარესებას. კლინიკური შემონგებისას აღმოვაჩინეთ, რომ მას ჰქონდა ჰიპერპირექსია და ტაქიპნოე, სტერნალური რეცესითა და მარჯვენა მხარეს ჰაერის დაქვეითებული შედინებით. ლაბორატორიულმა კვლევებმა აჩვენა C-რეაქტიული ცილის მომატებული დონე 247 მგ/ლ-მდე (ნორმალური მაჩვენებელი <5.0 მგ/ლ) და ლეიკოციტოზი (28.4 × 10⁹ ლ-ზე) ეოზინოფილიის გარეშე. გულმკერდის რენტგენმა აჩვენა გადიდებული, ავადმყოფური ფორმის, რენტგენოგამჭვირვალე, კავერნოზული დაზიანება მარჯვენა ზედა წილში, რენტგენოკონტრასტული მასით მის ქვედა ნაწილში (იხ. სურათი). ჩვენი თავდაპირველი დიფერენციალური დიაგნოზი მოიცავდა შესაძლო ბაქტერიულ ინფექციას, რომელიც თანდათანობით გადაიზარდა აბსცესში, ინფექციას Mycobacterium tuberculosis-ით ან კისტურ ექინოკოკოზს. პაციენტმა დაიწყო ანტიბიოტიკების მიღება - თავდაპირველად, პიპერაცილინისა და ტაზოპეტამის, ლინეზოლიდის დამატებით, რათა გადაფარულიყო საზოგადოებასთან დაკავშირებული მეთიცილინის მიმართ რეზისტენტული ნებისმიერი ინფექცია ოქროსფერი სტაფილოკოკით (MRSA). გულმკერდის კონტრასტულმა CT სკანირებამ (კორონარული რეკონსტრუქციით) აჩვენა დიდი ზომის კისტური მასა სქელი, გაძლიერებული კონტრასტის მქონე კედლით, ზედა მარჯვენა წილში (სურათი). შესაბამისი ფილტვის ფანჯრის CT სკანირების რეკონსტრუქციამ აჩვენა ფილტვის მომიჯნავე პარენქიმის მონიშნული შერწყმა, დაზიანების შიგნით მრუდის ფორმის ტიხრებით - ეგრეთ წოდებული, წყლის შროშანის ნიშანი (სურათი). ეს აღმოჩენები მაღალი ალბათობით მიუთითებდნენ Echinococcus granulosus-ის გახეტილ კისტაზე, ფილტვის მარჯვენა ზედა წილში.

ბრონქიალურ-ალვეოლური ლავაჟის ნიმუშების მიკრობიოლოგიური კვლევის შედეგად, გაიზარდა Haemophilus influenzae, თუმცა, არა MRSA. ამგვარად, ლინეზოლიდის

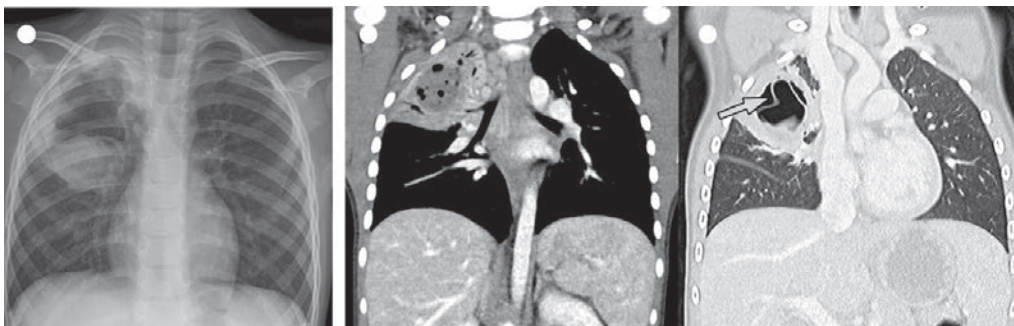
მიცემა შეწყდა. გარდა ამისა, არ არსებობდა მტკიცებულება მიკობაქტერიულ ინფექციაზე. თუმცა, საავადმყოფოში მიღებიდან 1 კვირაში, ექინოკოკოზზე თავდაპირველად უარყოფითი სეროლოგია მკვეთრად დადებითი გახდა და პაციენტს განუვითარდა ეოზინოფილია. დამატებითმა კვლევებმა აჩვენა ერთეული ექინოკოკური კისტა პაციენტის ღვიძლში. ამგვარად, მოხდა კისტური ექინოკოკოზის დიაგნოსტიკა, როგორც ფილტვის, ისე ღვიძლის მანიფესტაციებით. ვინაიდან სკანირება და სეროლოგია წარმოადგენდა კისტის უახლესი გახეტივის კარგ მტკიცებულებას, კისტის შიგთავსის შემდგომი გადაღვრის რისკი მაღალი იყო, ასე რომ, პაციენტს დაუწყეს ანტიჰელმინთური თერაპია - პერორალური ალბენდაზონი - ქირურგიულ რეზექციამდე. საბოლოოდ, პაციენტი სახლში დაბრუნდა გამოჯანმრთელებული, აგრძელებდა ალბენდაზონის მიღებას.

E. granulosus-ის კისტების მწვავე გახეტივა, ბაქტერიულ სუპერინფექციასთან ერთად, ან მის გარეშე, შეიძლება დაემსგავსოს ფილტვის ინფექციებს. დაავადებისთვის ენდემური რეგიონებიდან ადამიანების ბოლოდროინდელი და განგრძობითი მიგრაციის გათვალისწინებით, მნიშვნელოვანია გავითვალისწინოთ ეს იმეოთი კლინიკური საგანი ბავშვებსა და მოზრდილებში. აღსანიშნავია, რომ სეროლოგია ხშირად უარყოფითია დიდი ზომის, გაუხეტილი ექინოკოკური კისტების არსებობისასაც კი და ალბენდაზონალით მკურნალობის დაწყების ოპტიმალური გაურკვეველი რჩება.

თანავტორები

ყველა ჩვენგანი ჩართულია ამ პაციენტის მოვლაში, მკურნალობაში, დიაგნოსტიკაში და დინამიკაში დაკვირვებაში. პაციენტის ორივე მშობლისგან მოხდა წერილობითი თანხმობის მიღება ამ პუბლიკაციის გამოქვეყნებაზე.

© 2019 Elsevier Ltd. ყველა უფლება დაცულია.



სურათი: Echinococcus granulosus 5 წლის ასაკის ბიჭში

(ა) გულმკერდის რენტგენმა აჩვენა ავადმყოფური ფორმის, რენტგენოგამჭვირვალე, კავერნოზული დაზიანება ფილტვის მარჯვენა ზედა წილში, რენტგენოკონტრასტული მასით მის ქვედა ასპექტებში და პნევმონიული ინფილტრაციებით მომიჯნავე ფილტვში. (ბ) გულმკერდის CT სკანირება კონტრასტით (კორონარული რეკონსტრუქცია) აჩვენებს დიდი ზომის, კისტურ, სითხის შემცველ მასას, სქელი, ძლიერად კონტრასტირებადი კედლით, მარჯვენა ზედა წილში. (გ) შესაბამისი ფილტვის ფანჯრის CT სკანირების რეკონსტრუქცია აჩვენებს მნიშვნელოვან მომიჯნავე ფილტვის პარენქიმის შეხორცებას, მრუდი ძვიდებებით დაზიანების გასწვრივ - ე.წ. წყლის ლილის ნიშანი (იხ. ისარი).

სხეულის აღნაგობისა და ენერჯის ხარჯვის ცვლილებები, წონაში კლების დროს: კვლევა

ადრიენ ს. ტომასი

სამიზნე მეტაბოლიზმი, ეივონი [Avon], აშშ;

ჯოსლინ ე. პოლდენი

საგანმანათლებლო ფსიქოლოგიის დეპარტამენტი, ბოლის სახელმწიფო უნივერსიტეტი [Ball State University], მიუნსი [Muncie], აშშ;

ჯო ქეროლ ჩეზემი

ოჯახისა და მომხმარებლის კვლევის დეპარტამენტი, ბოლის სახელმწიფო უნივერსიტეტი [Ball State University], მიუნსი [Muncie], აშშ.

Adrienne S. Thomas, Jocelyn E. Holden, Jo Carol Chezem

ელ-ფოსტა: 00jccchezem@bsu.edu

მიღებულია 2011 წლის 16 თებერვლს; გადახედულია 2011 წლის 26 ნოემბერს; დამტკიცებულია 2011 წლის 3 დეკემბერს

აბსტრაქტი

მოცემული კვლევის მიზანი იყო, აღგვეჩერა სხეულის აღნაგობის ცვლილებები და ენერჯის ხარჯვა მოსვენებისას (REE) ზრდასრულ ქალებში, წონის კლების დროს. სულ, რეტროსპექტულად, შეგროვდა ჩანაწერები 69 კლიენტის შესახებ, წონის კლების 25-კვირიანი კომერციული პროგრამიდან, რომელიც 90%-მდე ზღუდავდა კალორიებს 90%, გაზომილი REE-დან. გაანალიზებული მონაცემები მოიცავდა სხეულის მთლიან მასას (TBM), ცხიმის მასას (FM) და ცხიმისგან თავისუფალ მასას (FFM), ჰაერის მოცილების ფლეთისმოგრაფიიდან; გაზომილ REE-ს არაპირდაპირი კალორიმეტრიიდან; და სავარაუდო REE-ს, წრფივი რეგრესიიდან. საწყისიდან 25 კვირამდე, დაფიქსირდა მნიშვნელოვანი შემცირება TBM-სა (95.0 ± 24.1 კგ-დან 87.2 ± 22.9 კგ-მდე; $P < 0.001$) და FM-ში (47.5 ± 18.5 კგ-დან 39.9 ± 17.6 კგ-მდე; $P < 0.001$). დროის იმავე პერიოდში, FFM უცვლელი რჩებოდა (47.5 ± 7.3 კგ-დან 47.2 ± 7.0 კგ-მდე; $P \geq 0.05$). REE მნიშვნელოვნად დაბალი იყო მე-13 (6595.2 ± 1312.1 კჯ) და 25-ე კვირებზე (6608.2 ± 1404.6 კჯ), საწყის დონესთან შედარებით (7117.4 ± 1471.5 კჯ) ($P < 0.001$); თუმცა, REE მე-13 და 25-ე კვირებზე იგივე იყო ($P \geq 0.05$). მე-13 და 25-ე კვირებზე, სავარაუდო REE (6992.7 ± 1065.7 და 6939.2 ± 1056.0 კჯ, შესაბამისად) გაზომილ REE-ზე მნიშვნელოვნად მაღალი იყო (6595.2 ± 1312.1 და 6608.2 ± 1404.6 კჯ, შესაბამისად) ($P < 0.001$). ამ კვლევის შედეგები გვატყობინებს, რომ TBM-ის მნიშვნელოვანი შემცირება შესაძლებელია FFM-ის დაკარგვის გარეშე და პროცესის დროს შეიძლება განვითარდეს მეტაბოლური ადაპტაცია.

საკვანძო სიტყვები: ენერჯის მეტაბოლიზმი; სხეულის აღნაგობა; კალორიების შეზღუდვა; წონის კლება

1. შესავალი

სიმსუქნე კვლავ წარმოადგენს შეერთებულ შტატებში ჯანმრთელობის ძირითად საფრთხეს. ჯანმრთელობისა და კვების კვლევითი გამოკითხვის (NHANES) შედეგებმა 2007-2008 წლებში გამოავლინა, რომ მოზრდილი მოსახლეობის დაახლოებით 68% ჯარბნონიანი ან მსუქანია [1]. გასაკვირი არაა, რომ ამერიკელების უმრავლესობა შემოფთებულია თავიანთი წონით, მათგან 54% ცდილობს წონის შემცირებას [2].

ჯარბნონიანი და მსუქანი პირები წონის კლების სხვადასხვა სტრატეგიას მიმართავენ. როგორც წესი, ეს მოიცავს მიღებული კალორიების შემცირებას, მირთმეული საკვების ტიპების მონაცვლეობა და ფიზიკური აქტივობა [2]. წინა კვლევები ასახავს, რომ ეს მეთოდები შეიძლება ეფექტური იყოს სხეულის მთლიანი მასის შემცირებაში (TBM) [3,4]. ვინაიდან TBM-ის უდიდესი კლება მომდინარეობს ცხიმის მასიდან (FM), ასევე, ადგილი აქვს ცხიმისგან თავისუფალი მასის (FFM) მნიშვნელო-

ვან შემცირებას [5,6]. მეტიც, ენერჯის ხარჯვა მოსვენებისას (REE) შეიძლება შემცირდეს, კალორიების შეზღუდვის და სხეულის აღნაგობაში ცვლილების შედეგად [7-9].

სამიზნე მეტაბოლიზმი არის წონის კლების კომპანია, რომელიც ოპერირებს შეერთებული შტატების შუა დასავლეთ ნაწილში. მისი სტრუქტურირებული 25-კვირიანი პროგრამის მიზანს წარმოადგენს TBM-ის შემცირება, FM-ის შემცირებით, ინდივიდუალიზირებული REE-ზე დაფუძნებული კალორიების შეზღუდვის (REE-ის სამიზნე 90%) და კოგნიტიური ქვეითი თერაპიის კომბინაციით. სამიზნე მეტაბოლიზმი მოიცავს ყველა კლიენტისთვის სხეულის აღნაგობის სერიულ გაზომვებს, ჰაერის მოცილების ფლეთისმოგრაფიითა და REE-ით, არაპირდაპირი კალორიმეტრიით. ტექნოლოგიაზე დაფუძნებული ეს შეფასებები წარმოადგენს უნიკალურ შესაძლებლობას, რათა მოხდეს წონის კლების პროცესის დროს მიმდინარე ცვლილებების

გამოკვლევა. მოცემული კვლევის მიზანია, ჩატარდეს სხეულის აღნაგობის ცვლილებების და REE-ის კვლევის ანალიზი მრეწველ ქალებში, წონის დაკლების დროს.

2. ექსპერიმენტული მეთოდები

2.1. ნიმუშები

კვლევაში გამოყენებული იყო წონის კლების კომერციულ პროგრამაში მანამდე შეგროვებული მონაცემები. ნარმოდგენილი იყო მდედრობითი სქესის, 18-დან 70 წლამდე 69 კლიენტის მონაცემები, რომლებმაც დაასრულეს 25-კვირიანი პროგრამა.

2.2. შეგროვილი მონაცემები

ყველა ინფორმაციის ამოღება მოხდა რეტროსპექტულად, კლიენტთა ჩანაწერებიდან, დე-საიდენტიფიკაციო ფორმით, სპონსორის სააგენტოს ინსტიტუციური განხილვის საბჭოს დასტურის საფუძველზე. პროგრამაში შესვლა (საწყისი), TBM და სხეულის აღნაგობა (FFM-ის, FM-ისა და სხეულის ცხიმის პროცენტის ჩათვლით) შეფასდა ჰაერის მოცილების ფლეთისმოგრაფის გამოყენებით (Bod Pod S/T, Life Measurement, Inc., კონკორდი [Concord], კალიფორნია [CA]), და REE განისაზღვრა არაპირდაპირი კალორიმეტრით (ReeVue არაპირდაპირი კალორიმეტრი, Korr Medical Technologies, სოლტ ლეიქ სიტი [Salt Lake City], იუტა [UT]), Weir-ის მეთოდის გამოყენებით [10]. პროგრამის განმავლობაში, TBM და სხეულის აღნაგობა იზომებოდა ორკვირიანი ინტერვალებით. მე-13 და 25-ე კვირებზე, მოხდა REE-ის ხელახალი შეფასება, კალორიების დღიურად მიღების დარეგულირებით, რათა მომხდარიყო 90%-იანი REE-ის შენარჩუნება. კლიენტთა ასაკი და სიმალე ამოღებული იყო სამედიცინო ისტორიის კითხვარიდან.

2.3. სტატისტიკური პროცედურები

მონაცემების ანალიზი მოხდა SPSS-ით, ვერსია 17.0 (SPSS Inc., ჩიკაგო [Chicago], ილინოისი [IL]). მნიშვნელობის დონე დადგინდა $P \leq 0.05$. ერთ მონაწილეს არ ჰქონდა REE 25-ე კვირაზე; მონაცემთა ნაკრების დასასრულებლად, მოხდა მისი მე-13 კვირის REE-ის გადმოტანა 25-ე კვირაზე. განმეორებითი გამოვლების ვარიანტის ანალიზი (ANOVA) იყო გამოყენებული, რათა მომხდარიყო აბსოლუტური მაჩვენებლებისა და TBM-ის, FFM-ის, FM-ის, სხეულის ცხიმის პროცენტის, და REE-ის ცვლილებების შედარება საწყისზე, მე-13 კვირასა და 25-ე კვირაზე. გამოყენებული იყო Mauchly-ის სფერულობის ტესტი, რათა მომხდარიყო ANOVA-ის განმეორებითი გამოვლების ვარაუდების შეფასება. წრფივი რეგრესული ანალიზი გამოყენებული იყო, რათა შემუშავებულიყო REE-ის საპროგნოზო განტოლება, FFM-ის, FM-ისა და საწყისზე ასაკის გამოვლების საფუძველზე. ამ განტოლების გამოყენებისას, მოხდა სავარაუდო REE-ების გამოთვლა FFM-ისა და FM-ის გამოთვლებიდან, მე-13 და 25-ე კვირებზე. შემდეგ მოხდა დაწყვილებული t-test-ის გამოყენება, რათა მომხდარიყო საპროგნოზო და გამოძილი REE-ის შესადარებლად, დროის ორ წერტილში.

3. შედეგები

ანალიზში ჩაერთო 69 მდედრობითი სქესის პაციენტის მონაცემები. პროგრამაში შეყვანის მომენტისთვის, საშუალოდ, სუბიექტები იყვნენ 44.5 ± 11.1 წლის ასაკის და 165.1 ± 6.1 სმ-ის სიმაღლის. ცხრილი 1 წარმოადგენს დამატებით ინფორმაციას სუბიექტების სხეულის

აღნაგობასა და REE-ზე საწყისსა და მე-13 და 25-ე კვირებზე.

TBM მნიშვნელოვნად დაბალი იყო მე-13 (89.7 ± 23.2 კგ, 5.6%) და 25-ე კვირებზე (87.2 ± 22.9 კგ, 8.4%) საწყის დონესთან შედარებით (95.0 ± 24.1 კგ) ($P < 0.001$). საშუალო TBM, ასევე, მნიშვნელოვნად დაბალი იყო 25-ე კვირაზე, მე-13 კვირასთან შედარებით (2.8% ; $P < 0.001$).

არ იყო მნიშვნელოვანი განსხვავება FFM-ში საწყისსა (47.5 ± 7.3 კგ) და მე-13 (47.3 ± 7.1 კგ, 0.4%) და 25-ე კვირებზე (47.2 ± 7.0 კგ, 0.6%) ($P > 0.05$). ამის საპირისპიროდ, FM მე-13 (42.5 ± 17.9 კგ, 10.5%) და 25-ე კვირებზე (39.9 ± 17.6 კგ, 16.6%) მნიშვნელოვნად დაბალი იყო საწყისთან შედარებით (47.5 ± 18.5 კგ) ($P < 0.001$). FM 25-ე კვირაზე, ასევე, მნიშვნელოვნად დაბალი იყო, მე-13 კვირასთან შედარებით (6.1% , $P < 0.001$). FM-ის ეს ცვლილებები იწვევდა სხეულის ცხიმის პროცენტულობის მნიშვნელოვან შემცირებას მე-13 ($47.4\% \pm 7.7\%$) და 25-ე კვირებზე ($45.8\% \pm 7.7\%$), საწყის დონესთან შედარებით ($50.0\% \pm 7.8\%$). სხეულის ცხიმის პროცენტი ასევე მნიშვნელოვნად დაბალი იყო 25-ე კვირაზე, მე-13 კვირასთან შედარებით (1.6% , $P < 0.001$).

გამომილი REE მნიშვნელოვნად დაბალი იყო მე-13 (6595.2 ± 1312.1 კჯ, 7.3%) და 25-ე კვირებზე (6608.2 ± 1404.6 კჯ, 7.3%), საწყის დონესთან შედარებით (95.0 ± 24.1 კგ) ($P < 0.001$). გამოძილი REE მე-13 და 25-ე კვირებზე მნიშვნელოვნად არ განსხვავდებოდა ($P \geq 0.05$). დასაწყისში, სუბიექტების გამოძილი REE მნიშვნელოვნად იყო კავშირში ასაკთან ($r = -0.255$, $n = 69$, $P = 0.017$), FFM-თან ($r = 0.728$, $n = 69$, $P < 0.001$) და FM-თან ($r = 0.612$, $n = 69$, $P < 0.001$). მოხდა განტოლების შექმნა, რათა მომხდარიყო REE-ის პროგნოზი სუბიექტებში მე-13 და 25-ე კვირებზე. REE = $422.8 + 24.4$ (FFM კგ-ში) + 4.8 (FM კგ-ში) - 3.2 (ასაკი წლებში). ამ განტოლების გამოყენებით, სავარაუდო REE მნიშვნელოვნად მეტი იყო გამოძილი REE-ზე, მე-13 (6992.7 ± 1065.7 კჯ, 6595.2 ± 1312.1 კჯ-ის საპირისპიროდ) და 25-ე კვირებზე (6339.2 ± 1056.0 კჯ, 6608.2 ± 1404.6 კჯ-ის საპირისპიროდ) ($P < 0.001$).

4. დისკუსია და დასკვნები

4.1. დისკუსია

სუბიექტებს, რომლებიც იყვნენ შეზღუდული კალორიების დიეტაზე, უმიზნებდნენ REE-ის 90%-ს, ჰქონდათ TBM-ის მნიშვნელოვანი შემცირება, 25-კვირიანი პროგრამის განმავლობაში. შედეგები დარდებოდა იმ მონაცემებს, რომლებიც მიღებული იყო წინა კვლევებიდან, მსგავსი ხანგრძლივობითა და პოპულაციებით. Kerkick et al.-ის კვლევაში [11], რომელიც შეისწავლიდა რეზისტენტული ვარჯიშებისა და მაკრონუტრიენტების შემადგენლობის ეფექტებს პრე-მენოპაუზურ მსუქან ქალებში, სუბიექტები, რომლებიც იყვნენ შეზღუდული კალორიების დიეტაზე, 5021 კჯ-ის ოდენობით, ვარჯიშთან ერთად, 14 კვირის განმავლობაში, საშუალოდ, კარგავდნენ 4 კგ-ს.

Redman et al.-მ [12], შეადარეს რა დიეტის ან დიეტისა და აერობული ვარჯიშის კომბინაციის გამო ენერჯის 25%-იანი დეფიციტის ეფექტები ჭარბწონიან მრეწველებში, ნახეს TBM-ის 8 კგ-იანი შემცირება ორივე ჯგუფში, ექვსი თვის განმავლობაში. Franz et al.-მ [3], მრეწველებში წონის კლების რანდომიზებული კვლევების სისტემურ მიმოხილვაში, მინიმუმ ერთწლიანი დინამიკაში

ცხრილი 1. სხეულის აღნაგობა და ენერჯის ხარჯვა მოსვენებისას.

პრეპარატი	ქსოვილოვანი ტროპიზმი	სადრენაჟე ფუნქცია	ელიმინაცია
სხეულის მთლიან მასა (კილოგრამები)	95.0 ± 24.1 ^ა	89.7 ± 23.2 ^ბ	87.2 ± 22.9 ^ა
ცხიმისგან თავისუფალ მასა (კილოგრამები)	47.5 ± 7.3 ^ბ	47.3 ± 7.1 ^ბ	47.2 ± 7.0 ^ბ
ცხიმის მასა (კილოგრამები)	47.5 ± 18.5 ^ბ	42.5 ± 17.9 ^ბ	39.9 ± 17.6 ^ბ
სხეულის ცხიმი (პროცენტი)	50.0 ± 7.8 ^ბ	47.4 ± 7.7 ^ბ	45.8 ± 7.7 ^ბ
ენერჯის ხარჯვა მოსვენებისას (კილოჯული)	7117.4 ± 1471.5 ^ა	6595.2 ± 1312.1 ^ბ	6608.2 ± 1404.6 ^ბ

წარმოდგენილი მაჩვენებლებია საშუალოები ± SD. თითოეული ცვლადისთვის, მაჩვენებლები, რომლებსაც ერთი და იგივე ასოები არ აქვთ, მნიშვნელოვნად განსხვავებული იყო. P < 0.001.

დაკვირვებით, მოახსენეს წონის საშუალო კლება 5 - 8.5 კგ-ით, პირველი ექვსი თვის განმავლობაში, კვლევებში, რომლებიც მოიცავდა კალორიების შეზღუდვის დიეტებსა და/ან წონის კლების პრეპარატებს. ამ კვლევასთან ერთად, კვლევები ახდენდნენ იმის ილუსტრირებას, რომ კალორიების შეზღუდვა, როდესაც გამოიყენება ერთდროვნად, ან გამოითვლება ინდივიდუალურად, შეიძლება წარმოადგინდეს ეფექტურ სტრატეგიას TBM-ის შემცირებისთვის. წონაში დაკლების დროს, ენერჯის ხარჯვის ადაპტაცია, გავრცელებულია; თუმცა, მოცემულ კვლევაში REE-ის ცვლილება (TBM-ის კლება 13.5 კკალ/კგ-ით) ნაკლები იყო, ვიდრე შეზღუდული კალორიებით დიეტების წინა კვლევებში იყო ნანახი (TBM-ის კლება 19.31 - 52.6 კკალ/კგ-ით) [13]. ნანახი შეუსაბამოა გამოიღო და სავარაუდო REE-ებს შორის, მხარს უჭერს მეტაბოლური ადაპტაციის ანგარიშებს, რომლებიც წარმოადგინეს Redman et al.-მ [9] და Tremblay & Chaput-მ [14] და ხაზს უსვამენ წონის კლების დროს გაზომვის სარგებელს, ენერჯის ხარჯვის გამოთვლასთან შედარებით. მოცემულ კვლევაში, კალორიების სამიზნე რაოდენობის მიღების დარეგულირება აისახება, პროგრამის განმავლობაში, სხეულის აღნაგობის ცვლილებებსა და მეტაბოლური ადაპტაციაში, რამაც შეიძლება აღკვეთოს TBM-ისა და FM-ის პლატირება, რაც ხშირადაა ნანახი კალორიების შეზღუდვის დროს [8,14].

მოცემულ კვლევაში, TBM-ის შემცირება განპირობებული იყო FM-ის დაკლებით, FFM-ის მნიშვნელოვანი შემცირების გარეშე. ეს აღმოჩენები უპირისპირდება წონის კლების წინა კვლევებს. Kersick-მა [11] აღნიშნა FFM-ის მნიშვნელოვანი შემცირება 14-კვირიან პერიოდში, კალორიების შეზღუდვის მქონე დიეტის გამოყენებისას, რომელშიც იყოს მრავალფეროვანი მაკრონუტრიენტული შემადგენლობა და რემისტენტული ვარჯიში. Redman-მა [12] ასევე აღნიშნა FFM-ის მნიშვნელოვანი შემცირება, კალორიების შეზღუდვის მქონე დიეტის გამოყენებისას, აერობულ ვარჯიშთან ერთად ან მის გარეშე. მოცემულ კვლევაში FFM-ის შენარჩუნების მიზნები შეიძლება უკავშირდებოდეს პროგრამის კალორიულ REE-ის სამიზნე 90%-ს. REE during წონის კლების დროს REE-ის ცვლილებების სისტემურ მიმოხილვაში, Schwartz-მა და Doucet-მა [13] მოახსენეს, რომ კალორიების მეტი შეზღუდვა იწვევდა ენერჯის დახარჯვის უფრო მეტ დაქვეითებას. მეტიც, ენერჯის ხარჯვის დაქვეითება უკავშირდებოდა FFM-ის დაკარგვას. ეს აღმოჩენები გვატყობინებს, რომ მოცემულ კვლევაში, FFM-ის დაცვა უკავშირდება კალორიების მსუბუქ შეზღუდვას და/ან REE-ის შეზღუდულ შემცირებას, წონის კლების დროს.

როდესაც კვლევა წარმოადგენს წარმოდგენას სხეულის აღნაგობის ცვლილებებსა და REE-ზე, წონის კლების დროს, არსებობს ამ მეთოდოლოგიის მთე-

ლი რიგი შეზღუდვები. პირველ რიგში, მხოლოდ ის პირები იყვნენ ამ კვლევაში ჩართულები, რომლებიც მანამდე მონაწილეობდნენ წონის კლების კომერციულ პროგრამაში, რაც პოტენციურად ზრდის შერჩევის მიკრობეზულობას. მეორე შეზღუდვა უკავშირდებოდა დოკუმენტაციის ნაკლებობას მიღებულ კალორიებთან და ფიზიკურ აქტივობასთან დაკავშირებით. მიუხედავად იმისა, რომ კლიენტები იტყობინებოდნენ და განიხილავდნენ მიღებულ კალორიებსა და ფიზიკურ აქტივობას პერსონალთან ერთად, მთელი პროგრამის განმავლობაში, ინფორმაცია არ იყო ხელმისაწვდომი ანალიზისთვის. შედეგად, წარმოდგენილი კვლევა ვერ აფასებდა ამ ფაქტორების გავლენას სხეულის აღნაგობასა და REE-ზე. და ბოლოს, კვლევა არ წარმოადგენდა წონის კლების სავარაუდო გრძელვადიან წარმატებას. თუკი კლიენტებს არ აურჩევიათ გაფართოებული ჩართვა, მათ არ ჰქონდათ პერსონალთან კომუნიკაცია, 25-კვირიანი პროგრამის დასრულების შემდეგ. ამ მიზეზებით, ეს კვლევა მხოლოდ საძიებო ხასიათისაა.

4.2. დასკვნა

ამ რეტროსპექტიული კვლევის აღმოჩენები ასახავს, რომ TBM-ის მნიშვნელოვანი შემცირება შესაძლებელია FFM-ის დაკარგვის გარეშე და რომ წონის კლების დროს შეიძლება განვითარდეს მეტაბოლური ადაპტაცია. მეტაბოლური ადაპტაცია გავრცელებული შემთხვევაა წონის კლების დროს, რაც პოტენციურად ანელებს TBM-ისა და FM-ის დაკარგვას. მოცემულ კვლევაში, სერიული REE-ის გაზომვების გამოყენება, რათა მოხდეს სამიზნე კალორიების დაცვა, რომლებმაც შესაძლოა ხელი შეუწყოს TBM-ისა და FM-ის დაკლებას, 25-კვირიანი პროგრამის მანძილზე. მეტიც, როდესაც ფაქტორები, რომლებიც წონის კლების დროს FFM-ის შენარჩუნებაზე არიან პასუხისმგებელნი, დაზუსტებით ვერ იდენტიფიცირდება, კვლევა განსაზღვრავს, რომ FFM-ის შენახვა, პირდაპირ ან არაპირდაპირ, უკავშირდება კალორიების ზომიერ შეზღუდვას და REE-ის შეზღუდულ დაქვეითებას. პრაქტიკული მოსაზრებით, FFM-ის შენარჩუნებამ, შესაძლოა შეზღუდოს კუნთის ძალის დაქვეითება და აერობული მოცულობა, რაც თან ხშირად ახლავს წონის კლებას [15,16]. ამჟამინდელი აღმოჩენების ჭრილობა, სხეულის აღნაგობისა და ენერჯის მეტაბოლიზმის მრავალმხრივი ურთიერთკავშირი მნიშვნელოვანი საკითხია სამომავლო კვლევებისთვის.

ლიტერატურის ნუსხა იმყოფება რედაქციაში

Food and Nutrition Sciences. Vol.3 No.2(2012), Paper ID 17509, 4 pages
DOI:10.4236/fns.2012.32023

მაგნიტურ-რეზონანსული ტომოგრაფიის როლი, დიაგნოზური ტერფის სინდრომის ადრეული გართულებების დიაგნოსტიკაში

გ. ცვიგუნი, ლ. ციბენკო, ნ. ხედა, ს. საპა

უკრაინის თავდაცვის სამინისტროს ეროვნული სამხედრო-სამედიცინო კლინიკური ცენტრი „მთავარი სამხედრო კლინიკური ჰოსპიტალი“, კიევი, უკრაინა

G. Tsvigun, L. Tsiben, N. Kheda, S. Sapa

შაქრიანი დიაბეტის (შდ) მქონე ავადმყოფების სიცოცხლის ხანგრძლივობა მნიშვნელოვნად გაიზარდა გლიკემიის კონტროლის მეთოდების სრულყოფისა და ამ დაავადების გართულებების მკურნალობის გაუმჯობესების წყალობით [1, 2, 8, 9]. დიაბეტის მსოფლიო ფედერაციის (IDF) მონაცემებით, შდ-ის მქონე პაციენტების რიცხვი 2014 წელს 387 მლნ-ს შეადგენდა [4]. ჯანმრთელობის მონაცემების თანახმად, 2012 წელს მსოფლიოში სიკვდილის შემთხვევებიდან 1,5 მლნ შდ-ს უკავშირდებოდა, ხოლო 2014 წელს ამ მაჩვენებელმა 4,9 მლნ-ს მიაღწია [4, 7, 10].

დიაბეტური ტერფის სინდრომი (დტს) — ნეიროპათიული ტერფი, შარკოს ტერფი, მაინც ერთ-ერთ ყველაზე მძიმე გართულებას წარმოადგენს, რომელიც შდ-ის მქონე პაციენტების 30–80%-ში ვითარდება [1, 5–7]. დტს წარმოადგენს ქვედა კიდურების ამპუტაციის მიზეზის 50–70%-ს, რომელსაც წინ ახლავს ტერფის ტროფიკული წყლულის არსებობის ხანგრძლივი პერიოდი [3, 5, 7, 9]. დტს 10-ჯერ უფრო ხშირად ვითარდება შდ ტიპი 2-ის მქონე პაციენტებში [1].

დიაგნოსტიკის სრულყოფა, დტს-ის გართულებების ადრეული გამოვლენა, ადექვატური მკურნალობა და ავადმყოფების დისპანსერიზაცია საშუალებას იძლევა, ამგვარ პაციენტებში ამპუტაციის სიხშირე შემცირდეს 43–85%-ით [1, 10].

ჩვენი გამოცდილება მონიშნავს, რომ დტს-ის ჩირქოვანი-ნეკროზული გართულებების განვითარების მაღალი რისკის ადრეულ გამოვლენაში მნიშვნელოვან დახმარებას წევს მაგნიტურ-რეზონანსული (მრ) ტომოგრაფია (მრტ). ჩვენი დაკვირვების ქვეშ იმყოფებოდა დტს-ის მქონე 45-დან 65 წლამდე ასაკის 18 ავადმყოფი (მათგან 14 მამაკაცი). შდ ტიპი 2 14 მათგანს ჰქონდა. შდ-ის ხანგრძლივობა მერყეობდა 2-დან 12 წლამდე, „წყლულოვანი ანამნეზის“ ხანგრძლივობა შეადგენდა 3 თვიდან 2,5 წლამდე. 11 პაციენტში ტერფის წყლულოვანი დეფექტები ლოკალიზდებოდა I–III თითების მეტატარსოფალანგეალური შესახსრების არეში. დტს-ის გამო ფეხის თითების ამპუტაცია, მეტატარსალური ძვლების თავის რეგეცისთან ერთად, გადატანილი ჰქონდა 7 პაციენტს (5-ს ჩაუტარდა ერთი თითის ამპუტაცია, ხოლო 2-ს - ორი თითის).

ტერფის მრტ ტარდებოდა ტომოგრაფზე „SIGNA EXCITE MR“ (GE, აშშ), მაგნიტური ველის ძაბვით 1,5 ტლ. ხდებოდა FSE-ის პროტოკოლების გამოყენება T1- და T2-შენიშნულ გამოსახულებებზე (T1- და T2-ვი) და იმპულსური თანმიმდევრობით (ით) STIR, PD კორონარულ, საგიტალურ და აქსიალურ პროექციებში. ინფორმაციის ჰოსპროცესინგულ დამუშავებას ახორციელებდნენ სამუშაო სადგურზე Multi Sync LCD 1990SXI, სათანადო თანმხლები პაკეტის მეშვეობით. მრ-ტომოგრაფიის ანალიზისას აფასდებდნენ მეტატარსოფალანგეალური ძვლების კორტიკალური ფენის ფორმასა და სისქეს, ტერფის რბილი ქსოვილების ცვლილებას, კანის წყლულოვანი დეფექტების, სახსარშიდა ფეხის, ეროზიისა და ოსტეოსკლეროზის კერების არსებობას, ასევე, ძვლისშიდა ცვლილებების არსებობასა და ხარისხს.

წყლულოვანი დეფექტების ქირურგიული რევიზიისას დადგინდა, რომ 6 (54,5%) ავადმყოფში, წყლულის ფსკერს წარმოადგენდა მყესები, 4-ში (36,3%) — პლანტარული აპონევროზი, ხოლო ერთში (9,2%) გამოვლინდა მეტატარსოფალანგეალური შესახსრების წყლულები.

რენტგენოლოგიური კვლევის შედეგების თანახმად, დტს-ის თანმხლებ სიმტომებს წარმოადგენდა:

- მეტატარსალური ძვლების ოსტეოპოროზი;
- ფალანგების კაუჭისებური დეფორმაცია;
- მეტატარსოფალანგეალური სახსრების არასრული ღრძობა;
- სუბქონდალური ექსზოსტოზები;
- სისხლძარღვების კალციზიზაცია.

ტერფის წყლულოვანი დეფექტების მქონე პაციენტებში, ტერფის ძვლების რენტგენოლოგიური კვლევის მონაცემებით, ძვლოვანი სტრუქტურების დესტრუქცია არ იყო ნაჩი.

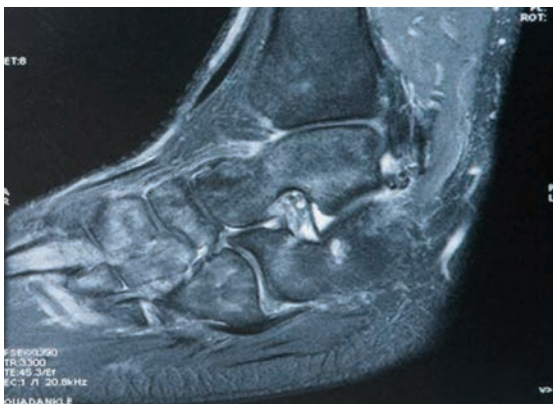
პაციენტებში, რომლებსაც ამპუტაცია ჩაუტარდათ, კლინიკური გამოვლინება არ იყო. რენტგენოლოგიური კვლევისას, ყველა ავადმყოფში ვლინდებოდა მეტატარსალური ძვლების ოსტეოპოროზი, ხოლო მათგან 5-ს — ოსტეოფიტები, ძვლის რეგეცის უბანში. რენტგენოლოგიური კვლევისას, ძვლოვანი სტრუქტურების დესტრუქცია არ ვლინდებოდა.



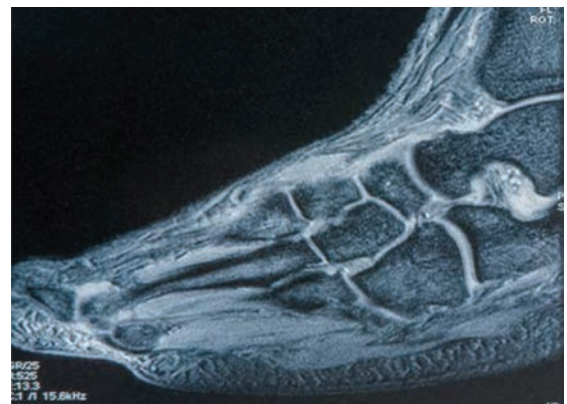
ნახ 1: ტერფის სახსრისა და ტერფის მრტ PD-FS-ვი, სა-გიტალური სიბრტყე. მრ-სიგნალის ინტენსივობის არაერთგვაროვანი ზრდა, ტერფის შუა ნაწილის სახსრებიდან. პაროსალური რბილი ქსოვილების შემუპება/ცვლულიტი



ნახ 2: ტერფის სახსრისა და ტერფის მრტ PD-FS-ვი, კორონარული სიბრტყე. მრ-სიგნალის ინტენსივობის არაერთგვაროვანი ზრდა, ტერფის შუა ნაწილის სახსრებიდან. პაროსალური პლანტარული რბილი ქსოვილების შემუპება/ცვლულიტი - პლანტარული აპონევროზიტი



ნახ 3: ტერფის სახსრისა და ტერფის მრტ PD-FS-ვი, სა-გიტალური სიბრტყე. მრ-სიგნალის ინტენსივობის არაერთგვაროვანი ზრდა, ტერფის შუა ნაწილის სახსრებიდან. ძვლისშიდა შემუპება (ტრაბეკულური შემუპება)



ნახ 4: ტერფის სახსრისა და ტერფის მრტ PD-FS-ვი, სა-გიტალური სიბრტყე. მრ-სიგნალის ინტენსივობის არაერთგვაროვანი ზრდა, ტერფის შუა ნაწილის სახსრებიდან. II მეტატარსალური ძვლის თავის სტრუქტურა არაერთგვაროვანია, სიგნალის მომატებული ინტენსივობით T2-ვი-სა და იპ STIR-ზე, თავის კონტურები არამკვეთრია, II მეტატარსოფალანგეალური სახსრის ღრუში აღმოჩენილია სითხის მომატებული რაოდენობა. ძვლისშიდა აბსცესი

რბილი ქსოვილების წყლულები, მრტ-ის მონაცემების თანახმად, ვიზუალიზირდებოდა როგორც კანის ფოკალური დეფექტები, კრატერის სახით, რომელიც სავსე იყო ჰაერით ან სითხით, უფრო ხშირად - ფალანგთაშორის სივრცეში, მეტატარსალური ძვლების თავების არეა და პლანტარულ არეში. ამასთან, მწვავე წყლულებს (2 კვირამდე) თან ახლავდა მრ-სიგნალის პერიფოკალური გაძლიერება მოსაზღვრე ქსოვილების (შემუპების ზონის) T2-შგ-სა და იპ STIR-ზე. ქრონიკული წყლულები გარშემორტყმული იყო შედარებით მცირედიინტენსიური მრ-სიგნალით T1- და T2-შგ-სა და იპ STIR-ზე (ფიბროზის ზონა).

რბილი ქსოვილების შემუპებისა და ცვლულიტის სასიგნალო მახასიათებლები მრტ-ზე რთული გასარჩევაა, რაც ყოველთვის არ იძლევა ამ ორი პროცესის

მკვეთრი დიფერენციის შესაძლებლობას, ამიტომ, ჩვენ მათ ინტერპრეტაციას ვახდენდით ერთი პროცესის - შემუპება/ცვლულიტი სახით. ქსოვილების შემუპება/ცვლულიტი ვიზუალიზირდებოდა, როგორც დიფერულად გაძლიერებული მრ-სიგნალის უბანი, იპ STIR-ში და T2-შგ-ზე. T1-შგ-ზე, დაზიანებული უბანი წარმოდგენილია მრ-სიგნალით, რომლის ინტენსივობაც უფრო მაღალია, ვიდრე ქსოვილებში, თუმცა ნაკლები, ვიდრე ცხიმოვან ქსოვილში (ნახ. 1, 2). ამგვარი ცვლილებები ნანახი იყო დტს-ის მქონე 16 პაციენტში.

ძვლისშიდა შემუპება (ტრაბეკულური შემუპება), რომე-

ლიც გამოვლინდა 16 პაციენტში მეტატარსალურ და ფალანგურ ძვლებში, სწარმოდგენილი იყო გამოხატული მაღალი ინტენსივობის მრ-სიგნალით, T2-ვი-სა და იპ STIR-ზე. ეს სიმპტომი, ზომიერი ინტენსივობის სახით T2-ვი-ზე, ნანახი იყო 5 პაციენტში, შესაბამის არეში ზედაპირული წყლულებით (ნახ. 3).

ძვლისშიდა შეშუპება, რბილ ქსოვილებში მრ-სიგნალის დიფუზური ზრდის ფონზე, ვიზუალიზირდა 5 პაციენტში, რომლებსაც გადატანილი ჰქონდა ოპერაციული ჩარევა, ქსოვილებში ჩირქოვან-ნეკროზული გართულებების სანაცხის მიზეზით, ფალანგებისა და მეტატარსალური ძვლების რეზექციით.

7-ვე პაციენტში, რომლებსაც ჩაუტარდათ ოპერაციული მკურნალობა, მოხდა მეტატარსალურ ძვლებში დესტრუქციის ვიზუალიზაცია, რომელსაც თან სდევდა გამოხატული ძვლისშიდა შეშუპება და რბილი ქსოვილების დიფუზური შეშუპება, ჰაერის წვრილი ბუშტუკებით (რენტგენოლოგიურად, ძვლოვანი დესტრუქცია არ გამოვლენილა).

ძვლისშიდა აბსცესი გაჩნდა 2 პაციენტში, ტერფის წყლულოვანი დეფექტით. იგი ვიზუალიზირდა მკაფიო კონტურების მქონე კერის სახით, მაღალი ინტენსივობის სიგნალით T2-ვი-სა და იპ STIR-ზე და სიგნალის დაბალი ინტენსივობით T1-ვი-ზე (ნახ. 4).

ამგვარად, მრტ საშუალებას იძლევა, გაფართოვდეს წარმოდგენა დტს-ის დროს, რბილ ქსოვილებსა და ძვლოვან სტრუქტურებში არსებული ცვლილებების პრეკლინიკურ ხასიათზე, რომლებიც ამ ეტაპზე ვერ ვლინდება ტერფის ძვლების რენტგენოგრაფიული კვლევისას, რაც საშუალებას იძლევა, დროულად დანიშნოს შესაბამისი თერაპია. დტს-ის მრ-სიმპტომებს მიეკუთვნება:

- რბილი ქსოვილების შეშუპება/ცვლულოტი (დიფუზურად გაძლიერებული მრ-სიგნალის უბანი იპ STIR-სა T2-ვი-ზე);
- ძვლისშიდა შეშუპება — ტრაბეკულური შეშუპება (მაღალი ინტენსივობის მრ-სიგნალი T2-ვი-სა და იპ-STIR-ზე);
- ძვლისშიდა აბსცესი (მკვეთრი კონტურების მქონე კერა, მაღალი ინტენსივობის სიგნალით, T2-ვი-სა და იპ STIR-ზე და სიგნალის დაბალი ინტენსივობით - T1-ვი-ზე).

ლიტერატურის ნუსხა იმყოფება რედაქციაში (10 წყარო)

Therapia. Український медичний вісник. 2016 № 10 (113). С. 23-28

მკვლევარებმა დაადასტურეს ალტერნატიული თეორია ტიპი I შაქრიანი დიაბეტის გამომწვევი მიზეზის შესახებ

T1D (ტიპი I შაქრიანი დიაბეტით), როგორც ადრე იყო ცნობილი, იუვენილური დიაბეტი, დაახლოებით 1.5 მილიონი ამერიკელი დაავადებული. დაავადების განვითარების მიზეზი პანკრეასის ინსულინ-მაპროდუცირებელი უჯრედების დაკარგვაა. დღემდე გავრცელებულია მოსაზრება, რომ დაავადების გამომწვევი ძირითადი მიზეზი საკუთარი იმუნური სისტემაა, რომელიც ინსულინ-მაპროდუცირებელ უჯრედებს შეცდომით აღიქვამს პოტენციურ საფრთხედ და ანადგურებს მათ.

ლეიდენის უნივერსიტეტის სამედიცინო ცენტრის სხვა მკვლევარებთან ერთად ნოუ რუფმა აღმოაჩინა მექანიზმი, რომლის მეშვეობითაც ბეტა უჯრედების სტრესი განაპირობებს იმუნურ რეაქციას და შაქრიანი დიაბეტის განვითარებას.

"ჩვენმა აღმოჩენამ აჩვენა, რომ ტიპი I შაქრიანი დიაბეტის მიზეზი ბეტა უჯრედების შეცდომაა და არა იმუნური სისტემის" განაცხადა რუფმა. ნოუ რუფი ტიპი I შაქრიანი დიაბეტის ვანეის საოჯახო პროექტის დირექტორია. აღნიშნული პროექტი შეიქმნა ვანეის ოჯახის და ანონიმური დონორების ხელშეწყობით, რომლის მიზანსაც წარმოადგენს T1D განკურნება 6 წელიწადში. „იმუნური სისტემა აკეთებს იმას, რაც უნდა გააკეთოს. ეს არის საპასუხო რეაქცია ორგანიზმისთვის საშიშრო ფაქტორზე, იქნება ეს სტრესული ქსოვილი, ინფექცია თუ კიბო“ იმისათვის, რომ გარკვეულიყოფნენ, თუ რატომ ებრძვის იმუნური სისტემა ორგანიზმის საკუთარი ინსულინის წყაროს (ლანგერჰანის კუნძულების ბეტა უჯრედები),

გუნდმა შეისწავლა კიბოს მოლეკულები, რომლებიც წარმოადგენდნენ იმუნური სისტემის სამიზნეს კიბოს წარმატებული იმუნოთერაპიის შემდეგ.

ერთერთ ასეთი სამიზნეს წარმოადგენს ე.წ. „ნონსენს-პროტეინი“, დნმ მკოდირებელი თანმიმდევრობის არასწორი ტრანსკრიფციის შედეგად წარმოიქმნება უფუნქციო ცილა. როგორც ჩანს, ბეტა უჯრედებში ამგვარი ტიპის დარღვევას აქვს ადგილი T1D დროს. მაშასადამე, რუფისა და სხვა მკვლევარების ვარაუდით, ინსულინის გენის არასწორი წაკითხვა განაპირობებს იმუნური სისტემის სამიზნედ ბეტა უჯრედების არჩევას. როგორც რუფი აღნიშნავს, ზემოთ აღწერილი პროცესი ვითარდება ბეტა უჯრედების სტრესული მდგომარეობისას.

"ჩვენი კვლევის შედეგად აღმოჩენილ იქნა კავშირი ანტი-სიმსივნურ იმუნიტეტსა და აუტოიმუნიტეტს შორის, რითიც აიხსნება კიბოთი დაავადებულ ზოგიერთ პაციენტში წარმატებული იმუნოთერაპიის შემდეგ ტიპი I შაქრიანი დიაბეტის განვითარება", დაამატა მან. „ეს არის მნიშვნელოვანი წინ გადადგმული ნაბიჯი ამ დაავადების განკურნების საკითხში.“

"ჩვენი მიზანია ბეტა უჯრედების „ბედნიერება“, განაცხადა რუფმა. „ამგვარად, მიმდინარეობს მუშაობა ახალი თერაპიული მეთოდების შექმნის მიზნით, რაც მოახდენს ბეტა უჯრედების მიმართ აუტოიმუნური რეაქციის კორექციას და ვიმედოვნებთ, რომ თავიდან აგვაცილებს ტიპი I შაქრიანი დიაბეტის განვითარებას კიბოს საწინააღმდეგო მკურნალობისას.“



-Heel

ორგანიზატორები: „ნაბვრის ხე“, ჟურნალი „Therapia საქართველო“
და „ადამიანის სავითარებო ინსტიტუტი“



2019

ღირსების გზა

პრემია მედიცინის დარგში



პარტნიორები



მედია პარტნიორი





როზიკოქსი®

ეტორიკოქსიბი
შემოგარსული ტაბლეტები 60მგ. 90მგ. 120მგ.

- ✓ ოსტეოართრიტი, რევმატოიდული ართრიტი, მანკილოზებული სპონდილიტი
- ✓ მწვავე პოდაგრული ართრიტი
- ✓ პოსტოპერაციული ტკივილი



ბაბაქრე ტკივილი

 KRKA