



# Therapia

## საქართველო

ISSN 2346-8211

• ჟურნალი გამოდის 2015 წლიდან

• 4 ნომერი წელიწადში

**N2 (19) 2020**

- **სადისკუსიო კლუბი**

მიმდინარე მოსაზრება L-კარნიტინის გამოყენებაზე, თირკმლის ტერმინალური სტადიის დაავადების მქონე პაციენტებში, რომლებიც პერიოტონეალურ დიალიზს იკეთებენ

- **პროტოკოლები და გაიდლაინები**

ამერიკის გასტროენტეროლოგთა ასოციაციის ინსტიტუციური გაიდლაინი B ჰეპატიტის ვირუსის რეაქტივაციის პროფილაქტიკასა და მკურნალობაზე იმუნოსუპრესიული პრეპარატით თერაპიისას

- **აქტუალური საკითხი**

COVID-19 - წვეტებიანი დამპყრობელი

- **მედიცინითი მემორიალი**

ირბესარტანის გამოყენება მარფანის სინდრომის დროს (AIMS): ორმაგად ბრმა, პლაცებოთი კონტროლირებული რანდომიზებული კვლევა

ტრანექსამის მჟავას ეფექტები სიკვდილიანობაზე, შრომისუნარობაზე, სისხლძარღვების ოკლუზიის მოვლენებსა და სხვა სახის ავადობებზე, პაციენტებში თავის ტვინის მწვავე ტრავმული დაზიანებით (CRASH-3): რანდომიზებული, პლაცებო-კონტროლირებადი კვლევა

- **უცხოური გამოცდილება**

თირკმლის ფუნქციის დარღვევის გავლენა ბეტა-ბლოკატორების ეფექტურობაზე გულის უკმარისობის მქონე პაციენტებში

- **რთული შემთხვევა**

ფალოს ტეტრადის შემთხვევა ზრდასრულ პაციენტში

- **დიაგნოსტიკური პრაქტიკა**

სპერმის დნმ-ის ფრაგმენტაცია - როდის და როგორ ხდება ეს

# ტრაუმელი® s

## თანამედროვე მედიცინის ახალი საფეხური ანთებითი პროცესების მართვაში



### ნებისმიერი გენეზის და ლოკალიზაციის ანთებითი პროცესის სრულფასოვანი მართვა

- სწრაფად და ეფექტურად ხსნის ანთების სიმპტომებს
- ხელს უწყობს ორგანიზმში რეგენერაციულ პროცესების სტიმულირებას
- დადასტურებული კლინიკური ეფექტი
- უსაფრთხოა ხანგრძლივი გამოყენებისას

გამოყენებისას გაეცანით ინსტრუქციას, გვერდითი მოვლენების შესახებ დეტალური ინფორმაციისთვის მიმართეთ ექიმს.

დამატებითი ინფორმაციისთვის მიმართეთ კომპანია ჰეელის ექსკლუზიურ წარმომადგენელს საქართველოში შპს ბიომედიკას.

## სადისკუსიო კლუბი

- 3 მიმდინარე მოსაზრება L-კარნიტინის გამოყენებაზე, თირკმლის ტერმინალური სტადიის დაავადების მქონე პაციენტებში, რომლებიც პერიოტონეალურ დიალიზს იკეთებენ  
მარიო ბონომინი, ლორენცო დი ლიბერატო, ვიქტორ ცამიტი, არდუინო არდუინი  
Mario Bonomini, Lorenzo Di Liberato, Victor Zammit, Arduino Arduini

## კროტოკოლები და გაიდლაინები

- 10 ამერიკის გასტროენტეროლოგთა ასოციაციის ინსტიტუციური გაიდლაინი B პეპტიტის ვირუსის რეაქტივაციის პროფილაქტიკასა და მკურნალობაზე იმუნოსუპრესიული პრეპარატით თერაპიისას  
კ. რაჯენდერ რედი, კიმბერლი ლ. ბივერსი, სარა პ. ჰამონდი, ჯოზეფ კ. ლიმი, ინგვე ტ. ფალკ-იტერი  
K. Rajender Reddy, Kimberly L. Beavers, Sarah P. Hammond, Joseph K. Lim, Yngve T. Falck-Ytter

## აქტუალური საკითხი

- 15 COVID-19 - წვეტებიანი დამპყრობელი  
შოთა ტაბატაძე  
Shota Tabatadze

## მტკიცებითი მედიცინა

- 22 ირბესარტანის გამოყენება მარფანის სინდრომის დროს (AIMS): ორმაგად ბრმა, პლაცებოთი კონტროლირებული რანდომიზებული კვლევა  
მაიკლ მულენი, ქსუ იუნ ჯინი, ენ ჩაილდი, ა გრუემპ სტუარტი, მეთიუ დოდი, ხოსე ანტონიო არაგონ-მარტინი, დევიდ გეიზი, ანატოლი კიოტსეკოგლუ, ლი იუანი, ჯიანგტინგ ჰუ, კლერ ფოლი, ლაურა ვან დიკი, რომმარი ნაითი, ტიმ კლეიტონი, ლორნა სვონი, გულიზ ერდემი, დევიდ კროსმენი, მარკუს ფლეთერი  
Michael Mullen, Xu Yu Jin, Anne Child, A Graham Stuart, Matthew Dodd, José Antonio Aragon-Martin, David Gaze, Anatoli Kiotsekoglou, Li Yuan, Jiangting Hu, Claire Foley, Laura Van Dyck, Rosemary Knight, Tim Clayton, Lorna Swan, Guliz Erdem, David Crossman, Marcus Flather
- 31 ტრანექსამის მუავას ეფექტები სიკვდილიანობაზე, შრომისუნარობაზე, სისხლძარღვების ოკლუზიის მოვლენებსა და სხვა სახის ავადობებზე, პაციენტებში თავის ტვინის მწვავე ტრავმული დაზიანებით (CRASH-3): რანდომიზებული, პლაცებო-კონტროლირებადი კვლევა  
ხორხე უმბერტო მეხია-მანტილა, ჰალეემა შაკურ-სტილი  
Jorge Humberto Mejia-Mantilla, Haleema Shakur-Still

## უცხოური გამოცდილება

- 46 თირკმლის ფუნქციის დარღვევის გავლენა ბეტა-ბლოკატორების ეფექტურობაზე გულის უკმარისობის მქონე პაციენტებში  
დიპაკ კოტეჩა, სიმრატ კ. გილი, მარკუს დ. ფლეთერი, ჯინ პოლმსი, მილტონ პაკერი, ჯუმბე როსანო, მაიკლ ბიომი, ჯონ ვ. მაკმიურეი, ჯონ ვიკსტრანდი, სტეფან დ. ანკერი, დირკ ჯ. ვან ველდჰუისენი, ლუის მანზანო, ტომას ჯ. ვონ ლედერი, ალან ს. რიგბი, ბერტ ანდერსონი, ჯონ კჯეკშუსი, ჰანს ვედელი, ფრანკ რუსჩიტკა, ჯონ გ. ფ. კლეფანდი, კევენ დამანი, ჯოზეფ რედონი, ენდრიუ ჯ. ს. ქოუტსი,  
Dipak Kotecha, Simrat K. Gill, Marcus D. Flather, Jane Holmes, Milton Packer, Giuseppe Rosano, Michael Böhm, John J.V. McMurray, John Wikstrand, Stefan D. Anker, Dirk J. van Veldhuisen, Luis Manzano, Thomas G. von Lueder, Alan S. Rigby, Bert Andersson, John Kjekshus, Hans Wedel, Frank Ruschitzka, John G.F. Cleland, Kevin Damman, Josep Redon, Andrew J.S. Coats

## რთული შემთხვევა

- 57 ფალოს ტეტრადის შემთხვევა ზრდასრულ პაციენტში  
ნ. სიდოროვა, ნ. სტეფანიუკი, ს. სოფიენკო, ი. პაპუშა, ნ. ნაუმენკო  
N. Sydorova, N. Stephaniuk, S. Sophienko, I Papusha, N Naumenko

## დიაგნოსტიკური კრავთიკუმი

- 62 სპერმის დნმ-ის ფრაგმენტაცია - როდის და როგორ ხდება ეს  
ალექსანდრე ხელაია  
Alexander Khelaia

# სარედაქციო კოლეგია

**დამფუძნებელი**  
ბესიკ შამუგია

**საპატიო რედაქტორი**  
დიმიტრი ხუნდაძე

**პასუხისმგებელი**  
**რედაქტორი**  
შოთა ტაბატაძე

**დიზაინერი**  
გიორგი ინაშვილი

**მთარგმნელი**  
ანა ჟულინა

**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 გია**  
(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 ნერიმან**  
(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)

# მიმდინარე მოსაზრება L-კარნიტინის გამოყენებაზე, თირკმლის ტერმინალური სტადიის დაავადების მქონე პაციენტებში, რომლებიც პერიტონეალურ დიალიზს იკეთებენ

მარियो ბონომინი, ლორენცო დი ლიბერატო

მედიცინის დეპარტამენტი, ნეფროლოგიისა და დიალიზის განყოფილება, G. d'Annunzio-ის უნივერსიტეტი, SS. Annunziata-ის ჰოსპიტალი, 66100 ჩიეტი, იტალია

ვიქტორ ცამიტი

კლინიკური მეცნიერებების კვლევითი ინსტიტუტი, ვარვიკის სამედიცინო სკოლა, ვარვიკის უნივერსიტეტი, კოვენტრი CV4 7AL, გაერთიანებული სამეფო

არდუინო არდუინი

კვლევისა და განვითარების დეპარტამენტი, CoreQuest Sagl, ტექნოპოლო, 6934 ბიოჯიო, შვეიცარია

**Mario Bonomini, Lorenzo Di Liberato, Victor Zammit, Arduino Arduini**

## აბსტრაქტი

პერიტონეალური დიალიზის (PD) უპირატესობა ჰემოდიალიზთან შედარებით (HD) კარგად ცნობილია. მიუხედავად ამისა, თირკმლის ტერმინალური სტადიის დაავადების (ESRD) მქონე პაციენტების მხოლოდ მცირე რაოდენობის მართვა ხდება PD-ით. ეს შეიძლება უკავშირდებოდეს PD ხსნარში გლუკოზის მაღალი შემცველობის გავლენას პაციენტზე. გლუკოზის ჭარბი რაოდენობის ამგვარი ეფექტი მოიცავს პერიტონეალური მემბრანის ულტრაფილტრაციის შესაძლებლობის შედარებით ადრეულ შეზღუდვას და ჰიპერგლიკემიასთან დაკავშირებულ მეტაბოლურ მოქმედებას, მათ შორის ინსულინის მიმართ დაქვეითებულ მგრძობელობას. ეს სტატია აღწერს იმ უპირატესობებს, რომლებიც შეიძლება განხორციელებული იყოს გლუკოზის ჩანაცვლებით ოსმოსურად აქტიური მეტაბოლიტებით, რომლებსაც გლუკოზის დამზოგველი მოქმედება აქვთ, კერძოდ, L-კარნიტინით. მიიჩნევა, რომ ამ უკანასკნელს საკუთარი მეტაბოლური უპირატესობები აქვს, განსაკუთრებით იმ პაციენტებში, რომლებიც PD-ის გადიან, მათში პლაზმის მაღალი კონცენტრაციების მიღწევა შესაძლებელია თირკმლის კლირენსის არარასებობის პირობებშიც კი. უკეთესი ბიომეტიკის აღწერის გარდა, L-კარნიტინს აქვს ანტიანემიური მოქმედებაც, ერთობლივად მისი ზემოქმედებით, ერთობლივად სიგრძესა და დეფორმირებადობაზე მოქმედებით. არსებულ კვლევებზე დაკვირვების შედეგები ადასტურებენ კარნიტინის, როგორც PD-ის ეფექტური ოსმოლიტიკის ეფექტურობას ინსულინის მიმართ მაღალი მგრძობელობის მქონე პაციენტებში. ამ აღმოჩენების მნიშვნელობა ESRD-ის მქონე პაციენტების მართვაში და PD-ის სამომავლოდ გამოყენება განხილვის საგანს წარმოადგენს.

**საძიებო სიტყვები:** კარნიტინი; თირკმლის ტერმინალური სტადიის დაავადება; პერიტონეალური დიალიზი; ოსმოლიტიკი

## 1. შესავალი

პერიტონეალური დიალიზი (PD) წარმოადგენს თირკმლის ჩანაცვლებითი თერაპიის (RRT) დადგენილ, ხარჯეფექტურ მოდელს, პაციენტებისთვის, რომლებსაც აქვთ თირკმლის ტერმინალური სტადიის დაავადება (ESRD). მიუხედავად იმისა, რომ იგი გამოიყენება დიალიზის საჭიროების მქონე პაციენტების მცირე რაოდენობაში, PD-ს რამდენიმე უპირატესობა აქვს ჰემოდიალიზთან შედარებით, მათ შორისაა ხსნარებისა და სითხის უფრო თანდათანობით და განგრძობით გამოყოფა, მინიმალური კარდიალური სტრესი, თირკმლის ნარჩენი ფუნქციის უკეთ შენარჩუნება და მსგავსი გადარჩენადობის ხარისხი [1]. გასათვალისწინებელია, რომ ESRD, რომელიც საჭიროებს RRT-ს, მსოფლიოს მასშტაბით მზარდი პრობლემა და მნიშვნელოვანი ეკონომიკური ტვირთს წარმოადგენს ნებისმიერი ჯანდაცვის

სისტემისთვის [2], შესაბამისად PD, რომელიც ჰემოდიალიზზე ნაკლებ ხარჯიანია შემდეგი წლების მანძილზე უფრო და უფრო ხშირად გამოყენებადი გახდება.

PD იყენებს ნახევარგამტარ პერიტონეუმს, როგორც ბიოლოგიური დიალიზის მემბრანას [3]. სითხის გამოყოფა, ასევე ხსნარების ცვლა კაპილარებსა და ქსოვილოვან სითხეს შორის, რომლის მიწოდებაც პერიტონეალურ ღრუში ხდება, იმპლანტირებული ინტრა-აბდომინალური კათეტერის მეშვეობით, არის სისხლის განმენდის რეჟიმი (დიალიზური ცვლა), რომელსაც PD ეფუძნება. 4-დან 8 სთ-მდე დაყოვნების შემდეგ, ხდება ხსნარის დრენირება და ახალი დიალიზატის რეინფუზია. ამის გაკეთება შეიძლება მანუალურად (მუდმივი ამბულატორიული PD; CAPD), საშუალოდ, დღეში ოთხი ცვლით, ან ციკლურად გამოყენებით (ავტომატური PD; APD) ღამის განმავლობაში (საშუალოდ 8 სთ).

ჭარბი წყლისა და შეკავებული ურემიული ხსნარების გამოყოფა სასარგებლოა ESRD-ის მქონე პაციენტისთვის. თუმცა, აღნიშნული პროცესი არასპეციფიკურია, რამაც შეიძლება გამოიწვიოს სასარგებლო ნივთიერებების არასასურველი გამოყოფა ორგანიზმიდან.

PD ხსნარი (ცნობილი, როგორც PD სითხე; დიალიზატი) შედგება ელექტროლიტების (ნატრიუმი, კალციუმი, მაგნიუმი, ქლორი) ფიზიოლოგიური კონცენტრაციების, ბუფერის (ლაქტატი და/ან ბიკარბონატი), და ოსმოსური აგენტისგან, რომელიც საჭიროა პაციენტის ორგანიზმიდან ჭარბი წყლის მოსაცილებლად (პერიტონეალური ულტრაფილტრაცია). სითხე შეიძლება გამოიღვენოს პერიტონეალური კაპილარული სისხლიდან, როგორც წყლის აქვავორინებისა, ისე მცირე ფორებიდან, სითხის გამხსნელის გზით [4]. ულტრაფილტრაციის სიმძლავრის ნაკლოვანება არის ყველაზე ხშირი მიზეზი გრძელვადიანი PD-ის დროს და წარმოადგენს აღნიშნული ტექნიკის წარუმატებლობის ძირითად მიზეზს [5]. გლუკოზა სტანდარტული ოსმოსური აგენტია, რომელიც PD ხსნარში გამოიყენება. მისი მოლეკულური წონა 180 კდა-ია, აქვს მაღალი ოსმოსური სიმძლავრე, დაბალი ღირებულება, უსაფრთხოების მისაღები პროფილი და წარმოადგენს ენერჯის წყაროს პაციენტისთვის, რომლებიც ხშირად კარგად ვერ იკვებებიან. თუმცა, მიიჩნევა, რომ PD ხსნარში გლუკოზას მაღალი შემცველობის ხანგრძლივი ზემოქმედება უკავშირდება შეუქცევადი ცვლილებების დაჩქარებას პერიტონეალური მემბრანის ფუნქციაში, რაც იწვევს ულტრაფილტრაციის ნაკლოვანებას [6]. გარდა ამისა, ინტრაპერიტონეალური გლუკოზის ჭარბმა აბსორბციამ შესაძლებელია გამოიწვიოს მრავალი სისტემური და მეტაბოლური გვერდითი მოვლენები პაციენტებში, რომლებიც PD-ის გადიან, ინსულინის მიმართ რეზისტენტობის, დიაბეტის ახლად განვითარების, და გულ-სისხლძარღვთა დაავადების ჩათვლით [7-9]. გლუკოზის დამზოგველი სტრატეგიების შემუშავება, რომლებსაც შეუძლიათ ეფექტიანი პერიტონეალური ულტრაფილტრაციის განხორციელება, პაციენტის ჯანმრთელობის რისკის ქვეშ დაყენების გარეშე, დღესდღეობით ძირითად გამოწვევას წარმოადგენს PD თერაპიაში [10].

L-კარნიტინი ინტერესის საგანს წარმოადგენს ESRD-ში, თირკმლის დაქვეითებული სინთეზური აქტივობის და დიალიზის დანაკარგების გამო, რაც წარმოადგენს L-კარნიტინის დეფიციტის ძირითად მიზეზს ჰემოდიალიზზე მყოფ პაციენტებში [11]. თავის მხრივ, დიალიზთან დაკავშირებული კარნიტინის დეფიციტი უკავშირდება რამდენი სიმპტომს, რომლებიც ხშირად ვლინდება ურემიულ პაციენტებში, ანემიის, კარდიომიოპათიის, განივზოლიანი კუნთების სისუსტის და ადვილად დაღლაობის ჩათვლით [11,12]. ვინაიდან კარნიტინის რუტინული ჩანაცვლება არაა რეკომენდებული ურემიულ პაციენტებში [12,13], სიმპტომურ დიალიზზე მყოფ პაციენტებში, რომლებსაც სტანდარტულ თერაპიაზე არ აქვთ საპასუხო რეაქცია, კარნიტინის დამატება შეიძლება სასარგებლო იყოს [12,14].

შედარებით ცოტა მოხსენებაა კარნიტინზე ESRD-ის მქონე პაციენტებში, რომლებიც იტარებენ PD თერაპიას. ამ სტატიაში ჩვენ მიმოვიხილეთ მტკიცებულება L-კარნიტინის სტატუსსა და მის პოტენციურ თერაპიულ გამოყენებაზე PD-ის დროს.

## 2. L-კარნიტინი პერიტონეალური დიალიზისას

### 2.1. მეტაბოლიზმი

L-კარნიტინი წყალში კარგად ხსნადი კომპონენტი (>2500 გრ/ლ, 20°C-ზე), რომელიც, როგორც დადებითად დამუხტული მეოთხედი ამონიუმის ჯგუფისა და კარბოქსილატის ჯგუფის წყალობით, ცვიტერიონის სახით არსებობს 3.8 პკა-ზე, როდესაც ხდება მისი წყალში გახსნა 20°C-ზე.

კარნიტინის მეტაბოლიზმი შეიძლება მნიშვნელოვნად შეცვლილი იყოს ESRD-ის მქონე პაციენტებში, რომლებიც PD-ს იტარებენ, ჯანმრთელ საკონტროლო პირებთან შედარებით. პათოლოგიური პლაზმის დონეები თავისუფალი და აცეტი-L-კარნიტინისთვის მოხსენებული იყო რამდენიმე კვლევაში, როგორც ზრდასრულებში [15-17], ისე პედიატრიულ პაციენტებში [18,19] CAPD-ის მქონე პაციენტებში, და იმ პაციენტების შესახებ ანგარიშებში, რომლებსაც APD-ით მკურნალობენ [17,20]. ამასთან, ჩვენ მნიშვნელოვანი განსხვავებები ვნახეთ ჯანმრთელ სუბიექტებსა და პაციენტებს შორის, რომლებიც PD-ის გადიან კარნიტინის სხვა სახეობებით, რაც აჩვენებს მკვეთრ ზრდას მოკლეჯანსაღი დიკარბოქსილური აცილკარნიტინის ეთერების ქვეჯგუფში [17]. სხვა ანგარიშები მოიცავენ ურთიერთსაინააღმდეგო შედეგებს, სისხლში კარნიტინის ძირითადი სახეობის დონეების თაობაზე CA პაციენტებში, რომლებიც PD-ის გადიან [21-24]. ეს ურთიერთსაინააღმდეგო შედეგები, როგორც მინიმუმ, შეიძლება ნაწილობრივ იყოს ახსნილი განსხვავებებით კარნიტინის გამოშვების მეთოდში, კვლევის დიზაინში, კვებით ჩვევებში, პაციენტების პოპულაციაში და საკონტროლო მონაცემების ნაკლებობაში [17].

კარნიტინის მეტაბოლიზმის დარღვევები ESRD-ის მქონე პაციენტებში, რომლებიც PD-ს იტარებენ შეიძლება განპირობებული იყოს რამდენიმე მიზეზით, საკვები ნივთიერებების არასათანადოდ მიღების, თირკმლის შემცირებული სინთეზური აქტივობის, მეტაბოლიზმის შუალედური პროდუქტების აკუმულაციის, ნაწლავური მალაბსორბციის და დიალიზური ასაკის ჩათვლით [11,17,25,26]. დიალიზატის დილიუმმა დანაკარგებმა, დიალიზის დაყოვნების დროის მანძილზე, შეიძლება ასევე განაპირობოს კარნიტინის ცვლის დარღვევები [16,17,20,24]. ბუნებრივი თირკმლისგან განსხვავებით, პერიტონეალური მემბრანის ფილტრაციულ ფუნქციონირებას აკლია როგორც თავისუფალი L-კარნიტინის და აცილ-L-კარნიტინის პრეფერენციული შეკავების სელექციურობა, ისე L-კარნიტინის შენახვის შესაძლებლობა, როდესაც ხდება პლაზმის დონეების დაქვეითება, ამგვარად ირღვევა კარნიტინის ჰომეოსტაზი [25]. პერიტონეალური მემბრანის ფუნქცია და დიალიზის ტექნიკა შეიძლება ასევე თამაშობდეს როლს იმ პაციენტების კარნიტინის მეტაბოლიზმში, რომლებიც PD-ის გადიან. კარნიტინის უკეთესი მეტაბოლური სტატუსი ნაწილობრივ მაღალი პერიტონეალური ტრანსპორტირების სიჩქარეების მქონე პაციენტებში, დაბალთან შედარებით [27]. ამასთან, ნაწილობრივ CAPD-სთან შედარებით თავისუფალი და აცეტი-L-კარნიტინის უფრო დაბალი დონეები იმ პაციენტებში, რომლებიც APD-ით მკურნალობენ [17]. PD გამწმენდი მკურნალობების განსხვავებული ბუნება შეიძლება საფუძვლად ედოს ამ აღმოჩენას, ვინაიდან APD ხასიათდება უფრო ხანმოკლე და

**ცხრილი 1.** პერორალური L-კარნიტინით მკურნალობის შესახებ კვლევების შეჯამება, თირკმლის ტერმინალური სტადიის დაავადების მქონე პაციენტებში, რომლებიც პერიოტონეალურ დიალიზს იკეთებენ.

კვლევა	კვლევის დიზაინი	პაციენტების პოპულაცია	L-კარნიტინით მკურნალობა	მკურნალობის ხანგრძლივობა	შედეგები
Warady et al. [22]	რანდომიზებული, პლაცებოთი არაკონტროლირებადი	6 CAPD (პედიატრიული)	100 მგ/კგ/დღეში	2 თვე	არაა ცვლილება ტრიგლიცერიდებში
Kosan et al. [18]	ღია-ეტიკეტისანი, საკონტროლო ჯგუფის გარეშე	20 CAPD (პედიატრიული)	50 მგ/კგ/დღეში, ორი ცალკეული დოზა	30 დღე	B აპოლიპოპროტეინის დონის დაქვეითება
Verrina et al. [20]	ღია-ეტიკეტისანი, საკონტროლო ჯგუფის გარეშე	13 CAPD (პედიატრიული)	20 მგ/კგ/დღეში, ორი ცალკეული დოზა	3 თვე	კარნიტინის დადებითი ბალანსი, არ აქვს ეფექტი ჰემატოლოგიურ ან ლიპიდურ პარამეტრებზე
Lilien et al. [28]	ღია-ეტიკეტისანი, საკონტროლო ჯგუფის გარეშე	4 CAPD (პედიატრიული)	20 მგ/კგ/დღეში, ორი ცალკეული დოზა	26 კვირა	rHuEPO-ის მოთხოვნა 1-ში ცვლილების გარეშე
Sotirakopoulos	ღია-ეტიკეტისანი, საკონტროლო ჯგუფის გარეშე	12 CAPD (ზრდასრული)	2 გრ/დღეში	3 თვე	ჰემატოკრიტისა და ჰემოგლობინის მომატებული დონეები; rHuEPO-ის დაქვეითებული დოზა

1 rHuEPO = ადამიანის რეკომბინანტული ერთობედიანი.

უფრო დიდი მოცულობის დაყოვნებით, აღნიშნულმა შესაძლებელია განაპირობოს კარნიტინის სახეობების გამოყოფა ორგანიზმიდან[17].

**2.2. კვლევები of L-კარნიტინის პერორალურად დამატების შესახებ**

L-კარნიტინის სასიცოცხლო როლის გათვალისწინებით ცხიმოვანი მჟავების მეტაბოლიზმში, და კარნიტინის სისტემის დარღვევის შესწავლით ESRD-ის მქონე პაციენტებში, რომლებიც PD-ს იტარებენ, რამდენიმე კვლევამ გამოიკვლია პერორალური კარნიტინის დამატების ეფექტები (ცხრილი 1).

ზოგიერთი დაკვირვებითი კვლევა გვთავაზობს შესაძლო კავშირს პაციენტებში, რომლებიც PD-ის გადიან, კარნიტინის სისტემისა და ლიპიდების მეტაბოლიზმის პათოლოგიებს შორის [15,23,27]. ამჟამად არსებული რანდომიზებული კვლევის ფარგლებში, Waradi et al.-მა შეისწავლეს პერორალური L-კარნიტინის (100 მგ/კგ/დღეში) ეფექტები, რომლის გამოყენებაც ხდებოდა 2 თვის მანძილზე ექვს პედიატრიულ პაციენტში, რომლებსაც CAPD უტარდებოდათ [22]. პლამაში კარნიტინის საშუალო კონცენტრაცია მნიშვნელოვნად გაიზარდა, მაგრამ ცვლილება არ იყო ნანახი შრატის ტრიგლიცერიდების დონეებში [22]. Kosan et al.-მა შეაფასა L-კარნიტინის (50 მგ/კგ/დღეში) ეფექტი, რომლის მიცემაც 30 დღის მანძილზე პერორალურად ხდებოდა 20 ბავშვისთვის, რომლებიც PD-ს იტარებენ [18]. ამ კვლევის დასასრულს, შრატის აპოლიპოპროტეინი B-ის დონეების მნიშვნელოვანი დაქვეითება ინახა, სხვა ლიპიდური პარამეტრების ცვლილებების გარეშე. ვინაიდან აპოლიპოპროტეინი B-ის მომატებული დონეები შეიძლება დამატებით რისკის ფაქტორს წარმოადგენდეს ათეროსკლეროზისა და კორონარული არტერიების დაავადების განვითარებისთვის [30–32], ავტორებმა შემოგვთავაზეს კარნიტინი დამატება ბავშვებში, რომლებიც PD-ს იტარებენ, გულ-სისხლძარღვთა გართულებების საწინააღმდეგოდ [18]. ეს თუმცა ეს შედეგები არაა დადასტურებული შემდგომ კვლევაში,

რომელშიც APD-ზე მყოფი 13 ბავშვი მონაწილეობდა, იღებდნენ რა 20 მგ/კგ/დღეში L-კარნიტინს 3 თვის მანძილზე [20]; კარნიტინის დამატებამ აღადგინა თავისუფალი კარნიტინის დონე და კარნიტინის დადებითი ბალანსი, ლიპიდურ პროფილზე მნიშვნელოვანი ეფექტების გარეშე [20].

სხვა კვლევებში შეფასდა კარნიტინის დამატების ეფექტები ჰემატოლოგიურ პარამეტრებზე ანემიის დროს ადამიანის რეკომბინანტულ ერთობედიან (rHuEPO) მოთხოვნასთან მიმართებაში. არაქრომატული ნორმოციტული ანემია ხშირი და სერიოზული გართულებაა ურემიულ პაციენტებში, რომელიც აქვეითებს სიცოცხლის ხარისხს და უკავშირდება მრავალ არასასურველ კლინიკურ შედეგს და პირველ რიგში, მკურნალობენ ერთობედიან მასტიმულირებელი აგენტებით, როგორებიცაა rHuEPO და ადიუვანტური რკინით[33].

L-კარნიტინის ანტიანემიური მოქმედება ეფუძნება ამ კომპონენტის ბიოფიზიკურ, მეტაბოლურ და ანტი-აპოპტოზურ ეფექტებს ერთობედიან და მოციროკულირე ერთობედიან ფუნქციაზე [34]. Sotirakopoulos et al.-მა შეამოწმეს L-კარნიტინის ეფექტი (2 გრ დღეში per os) ჰემატოკრიტისა და ჰემოგლობინის დონეებზე CAPD-ის მქონე 12 ზრდასრულ პაციენტში [29]. ნანახი იყო ჰემატოკრიტის (38.1 3.4 % vs. 35.43.3%, კვლევის დასაწყისში p<0.03) და ჰემოგლობინის დონეების (11.91 მგ/დლ vs. 11.1მგ/დლ, p < 0.01) მნიშვნელოვანი ზრდა, რასაც პარალელურად თან სდევდა rHuEPO-ის დოზის მნიშვნელოვანი შემცირება (3833-დან 3326-მდე 1292 1712, p < 0.01). ერთობედიანების რიგიდულობის ინდექსი მნიშვნელოვნად დაქვეითებული იყო, რაც ადასტურებდა მათი დეფორმაბელურობის გაუმჯობესებას [29]. ერთობედიანების დეფორმაბელურობა, რომელიც ქრონიკული ურემიის დროს ხშირია [35], მნიშვნელოვანია სისხლის ნაკადში მათი გადარჩენისთვის და შეიძლება გავლენა იქონიოს ქსოვილების ოქსიგენაციაზე. L-კარნიტინის გამოყენების შედეგად ერთობედიანების დეფორმაბელურობაზე

ამელიორაციამ, როგორც მანამდე იყო მოხსენებული ჰემოლიალიზმზე მყოფ პაციენტებში [36], შეიძლება გააუმჯობესოს წითელი უკრედების გადარჩენადობა, და ამგვარად, გაზარდოს ჰემატოკრიტის მაჩვენებლები [36]. ნანახი იყო ჰემატოლოგიურ პარამეტრებსა და rHuEPO-ზე მოთხოვნაზე დადებითი პასუხი, რაც თან სდევს პერორალური L-კარნიტინის გამოყენებას, თუმცა არ დადასტურებულა Verrina et al.-ის კვლევაში პედიატრიული APD-ის პოპულაციაში [20].

რთულია ამგვარად მოპოვებული შედეგების კომბინირება (ცხრილი 1), რათა მივაღწიოთ რაიმე კონკრეტულ დასკვნებს L-კარნიტინის პერორალურ გამოყენებაზე პაციენტებში, რომლებიც PD-ის გადიან, ჩართული პაციენტების მცირე რაოდენობის, საკონტროლო მონაცემების ნაკლებობის, დოზების ვარიაბელურობისა და დამატების ხანგრძლივობის გამო. გამოყენების პერორალურ დოზამ გავლენა შეიძლება იქონიოს PD-ის თერაპიისას L-კარნიტინის თერაპიის მცირე ეფექტზე. L-კარნიტინის ფარმაკოკინეტიკური თვისებები, ტრადიციულად პერორალურად გამოყენებად პრეპარატთან შედარებით, შედარებით არამიმზიდველი და კომპლექსურია: ძალიან სუსტი აბსორბცია ნაწლავების მიერ, თირკმლის მაღალი კლირენსი, და ქსოვილების მიერ შიშვება, მაღალი აფინურობის ტრანსპორტერის მიერ [25,37,38]. მაშინაც კი, როდესაც პერორალური L-კარნიტინის მაღალი დოზის გამოყენება ხდება, პლაზმაში და სამიზნე ორგანოში L-კარნიტინის დონე მხოლოდ მსუბუქად იზრდება [37]. ამასთან, ფიზიოლოგიურ პლაზმაში L-კარნიტინის დონეებს ექნება ტენდენცია, მოახდინონ მაღალი აფინურობის L-კარნიტინის ტრანსპორტერების სატრანსპორტო, რაც გაართულებს მის გადასვლას სამიზნე ორგანოების უკრედშორის L-კარნიტინის აუზში (ჩონჩხის კუნთი, გული, ღვიძლი), სადაც მას აქვს დიაპაზონი მაღალი მიკრომოლარულიდან დაბალ მილიმოლარულამდე, სადაც პლაზმა წარმოადგენს დაბალი მიკრომოლარულობის სპექტრს [39]. ეს ითარგმნება პლაზმაში L-კარნიტინის შედარებით მაღალი გადასვლით, რათა მოხდეს L-კარნიტინის დონის უკრედშორისი ზრდა [39].

პაციენტებში, რომლებიც PD-ის გადიან პერორალური L-კარნიტინი დამატების შესახებ ამ დრომდე ჩატარებული კვლევების კიდევ ერთი შეზღუდვაა ხანმოკლე დინამიკაში დაკვირვების პერიოდი, რაც ამუხრუჭებს მძიმე გამოსავლების შეფასებას სიკვდილობისა და და გულ-სისხლძარღვთა დაავადების ჩათვლით. ამჟამად, ხელმისაწვდომი მონაცემები არ გვაძლევს დიდ მოლოდინებს პერორალური L-კარნიტინი დამატებისგან, პაციენტებში, რომლებსაც PD-ით მკურნალობენ.

პერორალური L-კარნიტინის გამოყენებას პაციენტებში, რომლებიც PD-ის გადიან შეუძლია გაზარდოს და მოახდინოს თავისუფალი კარნიტინის დონეების ნორმალიზაცია [18,20], მიუხედავად დიალიზატი კარნიტინის ეთერის მიმდინარე დანაკარგისა [20]. L-კარნიტინის მაღალი დოზებით გამოყენება [18,22] არ უკავშირდება პლაზმაში თავისუფალი კარნიტინის მაღალ დონეებს, დაბალ დოზირებასთან შედარებით [20]. ამ კონტექსტში, უნდა აღინიშნოს, რომ L-კარნიტინის დონეების ნორმალურ საცნობარო ინტერვალამდე, რომელიც გამოითვლება არაურემიულ ჯანმრთელ პოპულაციაში, აღდგენის მცდელობა შეიძლება დამაბნე-

ველი იყოს, ვინაიდან „ნორმალური“ კონცენტრაციები შეიძლება არ იყოს ადექვატური, დიალიზზე მყოფი ESRD-ის მქონე პაციენტების მეტაბოლურ საჭიროებებთან მიმართებაში [34]. მაგალითად, პაციენტებში, რომლებიც PD-ის გადიან, „ნორმალური“ B12-ით ან ფოლატის დონეებით, რომელსაც თან სდევს ჰომოცისტეინის მომატებული დონეები, B12-ის ან ფოლატის დამატებამ შეიძლება მნიშვნელოვნად დააქვეითოს ჰომოცისტეინის დონე, რაც გამოიწვევს ამ ვიტამინის ნორმაზე მაღალ კონცენტრაციებს [40]. ექსპერიმენტული და კლინიკური მონაცემების დიდი რაოდენობა ასახავს, რომ L-კარნიტინი ფიზიოლოგიურზე მაღალი კონცენტრაციებით (დაბალი მილიმოლარული დიაპაზონი) წარმოადგენს ექსტრა- და ინტრა-უკრედული გარემოს (დაბალი მიკრომოლარულიდან დაბალ მილიმოლარული სპექტრი), რასაც აქვს კეთილსასურველი ფარმაკოლოგიური მოქმედებები ინ-ვიტრო და ინ-ვივო [39,41]. პლაზმაში L-კარნიტინის ძალიან მაღალი დონით გადასვლა უსაფრთხოდ იყო მიღწეული HD-ის [42] და PD-ის დროს [43], ESRD-ის მქონე პაციენტებში, რომლებსაც ხანგრძლივი დროის განმავლობაში მკურნალობდნენ L-კარნიტინით. L-კარნიტინის სუბრა-ფიზიოლოგიური კონცენტრაციები პლაზმასა და სამიზნე ორგანოებში შეიძლება მიუთითებდეს რამდენიმე პარამეტრის სასარგებლო ეფექტებზე, რომლებსაც აქვთ საერთო წარმომავლობის დარღვევები (მაგ., type 2 დიაბეტი, ინსულინის მიმართ რეზისტენტობა, დისლიპიდემია) და რომელიც ხშირად გვხვდება დიალიზზე მყოფ ESRD-ის მქონე პაციენტებში [39]. ინსულინის მიმართ მგრძობილობის მნიშვნელოვანი გაუმჯობესება ნანახი იყო CAPD-ის მქონე პაციენტებში, რომლებსაც 4 თვის მანძილზე მკურნალობდნენ L-კარნიტინით გამდიდრებული PD სითხით [43].

**2.3. კვლევები L-კარნიტინის PD სითხისთვის დამატებაზე**

ამჟამად ხელმისაწვდომი გლუკოზაზე დამზადებული PD ხსნარების სუსტი ადგილობრივი (პერიტონეუმის ღრუ) და სისტემური ბიომედიკაციის მეტად აქტუალურია [5]. ვინაიდან გლუკოზა მიიჩნევა მთავარ დამნაშავედ, PD ხსნარის ბიომედიკაციის დამზადებაში [44], რამდენიმე ალტერნატიული ოსმოსური აგენტი გამოკვლეულ იქნა წლების მანძილზე, მაგრამ კლინიკურ პრაქტიკაში მხოლოდ ორი აგენტი იყო ხელმისაწვდომი PD-ის გლუკოზისგან თავისუფალ ხსნარებში: გლუკოზის პოლიმერი იზოდექსტრინი და ამინომუჟავები. ამ ფორმულებმა, მართლ ან კომბინაციაში, დაამტკიცეს თავიანთი ეფექტურობა და მათი გამოყენება შეიძლება სასარგებლო იყოს პაციენტებისთვის, რომლებიც PD-ის გადიან [44-48]. თუმცა, როგორც იზოდექსტრინის, ისე ამინომუჟავებს შეუძლიათ გლუკოზის დღიური აბსორბციის მხოლოდ 30-50%-ის ჩანაცვლება [44], და მათი გამოყენება იზღუდება ერთჯერადი დღიური პერიტონეალური მიმოცვლით [49,50]. მეტიც, ორმა ბოლოდროინდელმა რანდომიზებულმა კვლევამ დიაბეტის მქონე პაციენტებში, რომლებიც PD-ის გადიან, აჩვენა, რომ იზოდექსტრინისა და ამინომუჟავების კომბინირებული გამოყენება, მიუხედავად იმისა, რომ იგი აუმჯობესებდა მეტაბოლურ ინდექსებს, უკავშირდებოდა უკრედგარე სითხის მოცულობის ზრდის რისკის გაძლიერებას, რაც იწვევდა სე-



რომელ არასასურველ გართულებებსა და სიკვდილს [47]. ამჟამად PD სითხის ტექნოლოგიაში მიღწეულია მხოლოდ უმნიშვნელო წინსვლა [5]. თუმცა ნათელია, რომ საჭიროა ახალი ხსნარები, რომლებსაც შეუძლიათ მინიმუმამდე დაიყვანონ PD-ის უარყოფითი ეფექტები. L-კარნიტინის მოლეკულური წონაა 161.2 Da და წყალში ძლიერ ხსნადია და წყალხსნარებში ქიმიურად სტაბილურია [51], რაც მას შესაბამის ხდის PD სითხეში გამოყენებისთვის. როდესაც ხდება PD-ის ახალი ხსნარის შემუშავება კლინიკური გამოყენებისთვის, პირველ რიგში, უნდა შემოწმდეს მისი გავლენა პერიტონეალურ მემბრანაზე, რომელიც შედგება სამი შრისგან: მემბრანული, ინტერსტიციული და კაპილარული ენდოთელიუმი [52]. ზოგიერთმა მკვლევარმა აჩვენა, რომ კარნიტინის შემცველი PD ხსნარი უფრო ბიოშეთავსებადია, გლუკოზაზე დაფუძნებულ ხსნარებთან შედარებით. ინ-ვიტრო და ინ-ვივო (კურდღლების მოდელი), კარნიტინის შემცველი PD ხსნარი უკავშირდებოდა მემბრანული უჯრედების უკეთეს ზრდას და ნაკლებ ციტოტოქსიკურობას [53]. L-კარნიტინის დამატება გლუკოზაზე დაფუძნებულ PD ხსნარებში მნიშვნელოვნად აუმჯობესებდა თავის ფიბრობლასტი L929-ის სიცოცხლისუნარიანობას [54], ტოქსიკურობის სტანდარტულ ტესტს [55]. ამასთან, ადამიანის ჭიპლარის ვენის ენდოთელიუმის უჯრედების კულტურაში, L-კარნიტინის დამატება ახდენდა გლუკოზით ინდუცირებული აპოპტოზის პრევენციას, არ ახდენდა გავლენას ადრეული აპოპტოზური უჯრედების პროცენტულ ნიშნზე და მნიშვნელოვნად აუმჯობესებდა უჯრედების სიცოცხლისუნარიანობას [54].

კლინიკური კვლევები, რომლებიც შეისწავლიან PD სითხეში დამატებული L-კარნიტინის ეფექტებს, წარმოგენილია ცხრილში 2. Bazzato et al.-მა შეისწავლეს დამეული ცვლის PD სითხეში დამატებული 2 გრ L-კარნიტინის ეფექტები შვიდ CA პაციენტში, რომლებიც PD-ის გადიან [56]. კარნიტინის პლაზმის დონეები შეინახა და ლიპიდური შაბლონი შემცირდა ექვს პაციენტში [56]. ხუთ CA პაციენტში, რომლებიც PD-ის გადიან და იღებენ 20 მგ/კგ L-კარნიტინს PD ხსნარის პირველ

დღეებში, 14 დღის განმავლობაში, აზოტის ბალანსის გაუმჯობესება იყო ნანახი [57]. ვინაიდან L-კარნიტინმა აჩვენა, რომ აქვს ოსმოსური თვისებები სხვადასხვა ბიოლოგიურ სისტემებში [58,59], ჩვენ შევავსეთ L-კარნიტინის ოსმოსური თვისებები PD სითხესთან დამატებით [54]. ვირთხებისა და თავების მოდელეებში, L-კარნიტინმა და გლუკოზამ მოახდინეს სრული პერიტონეალური ულტრაფილტრაციის შედარებადი რაოდენობის ინდუცირება. შედეგად, CAPD-ის მქონე ოთხმა სტაბილურმა პაციენტმა, ხუთი თანმიმდევრული დღის მანძილზე დამეული ცვლისთვის მიიღეს PD ხსნარი, რომელიც შეიცავდა L-კარნიტინსა (5 გრ, 0.25%) და გლუკოზას (1.5%), რითიც მოხდა 2.5%-იანი გლუკოზაზე დაფუძნებული ხსნარის ჩანაცვლება, რომელიც რუტინულად გამოიყენება პაციენტებში. ექსპერიმენტული ხსნარის გამოყენება უკავშირდებოდა უფრო მაღალ სრულ დამეულ პერიტონეალურ ულტრაფილტრაციას, ვიდრე ამის მიღწევა ხდებოდა 2.5%-იანი გლუკოზის ხსნარით, მიუხედავად კარნიტინის შემცველი ხსნარის უფრო დაბალი ოსმოლარობისა [54].

ჩვენი შედეგები ასახავს, რომ L-კარნიტინს აქვს ოსმოსური აგენტის სახით PD ხსნარში გამოყენების პოტენციალი [54]. L-კარნიტინის მიერ ნაჩვენები პერიტონეალური ღრუდან სითხის მოცილების სიმძლავრე შეიძლება უკავშირდებოდეს ფიზიოქიმიურ თვისებებს. L-კარნიტინს გლუკოზასთან ახლოსმდგომი მოლეკულური წონა აქვს და არის ზვიტერიონური მოლეკულა, რამაც შეიძლება გავლენა იქონიოს ოსმოსურ პროცესებზე პერიტონეალური მემბრანის გასწვრივ. ალტერნატიულად, მაგრამ არა ურთიერთჩამნაცვლებლად, L-კარნიტინის ულტრაფილტრაციული სიმძლავრე შეიძლება ასევე უკავშირდებოდეს წყლის არხის აქვოფორინი-1-ის კეთილსასურველ მოქმედებს. სამი ფორის მოდელის თანახმად, რომელიც კარგად აღწერს პერიტონეალური მემბრანის ფუნქციას, მემბრანის ძირითადი სატრანსპორტო ბარიერია კაპილარული ენდოთელიუმი, რომელიც შეიცავს მცირე, დიდი ზომისა და ულტრამცირე ფორებს [60], ეს უკანასკნელი წარმოადგენს აქვოფორინი-1-ის მოლეკულური ასლს [61]. აქვოფორინი-1-ის

**ცხრილი 1.** L-კარნიტინის შემცველი ხსნარის შესახებ კვლევების შეჯამება თირკმლის ტერმინალური სტადიის დაავადების მქონე პაციენტებში, რომლებიც პერიტონეალურ დიალიზს იკეთებენ.

კვლევა	კვლევის დიზაინი	პაციენტების პოპულაცია	L-კარნიტინით მკურნალობა	მკურნალობის ხანგრძლივობა	შედეგები
Bazzato et al. [56]	ღია-ეტიკეტიანი, საკონტროლო ჯგუფის გარეშე	6 CAPD	2 გრ/დღეში PD ხსნარის სახით, დამეული ცვლისთვის	2 თვე	გაუმჯობესებული ლიპიდური შაბლონი 6 პაციენტში
Kopple and Qing [57]	ღია-ეტიკეტიანი, საკონტროლო ჯგუფის გარეშე	5 CAPD	20 მგ/კგ/დღეში, პირველ დღიურ	14 დღე	აზოტის გაუმჯობესებული ბალანსი
Bonomini et al. [54]	ღია-ეტიკეტიანი, საკონტროლო ჯგუფის გარეშე	4 CAPD	5 გრ PD ხსნარის სახით დამეული ცვლისთვის	5 დღე	გაზრდილი პერიტონეალური ბადის დამეული ულტრაფილტრაცია
Bonomini et al. [43]	რანდომიზებული, ერთმაგად ბრმა, საკონტროლო ჯგუფით	27 CAPD (სტანდარტული ხსნარი, n = 12; ექსპერიმენტული ხსნარი, n=15)	2 გრ PD ხსნარის სახით დიურიტიკული ცვლისთვის	4 თვე	ინსულინის მიმართ მომეტებული მგრძობელობა, შარდის გამოყოფის რეგულირება
Di Liberato et al. [17]	ღია-ეტიკეტიანი, საკონტროლო ჯგუფის გარეშე	5 APD	5 გრ, დამეული ცვლის ხსნარის პირველ ჩანთაში	5 დღე	სტაბილური ლაბორატორიული, მეტაბოლური და დიალიზური პარამეტრები

თავის ნოკაუტის მოდელების კვლევებმა აჩვენა, რომ როგორც გლუკოზისთვის, PD სითხეში შემავალი L-კარნიტინის მიერ გენერირებული ულტრაფილტრაციის თითქმის ნახევარი ასახავს წყლით გაილუმინირებულ ტრანსპორტირებას აქვავორინი-1-ის მიერ [54]. მნიშვნელოვანია, რომ L-კარნიტინის დამატება კულტურის ენდოთელიურ უჯრედებში მნიშვნელოვნად ზრდიდა აქვავორინი-1-ის ექსპრესიას, და მნიშვნელოვნად აბრუნებდა გლუკოზას ინჰიბიციურ ეფექტს აქვავორინი-1-ის ცილების დონეებზე [54].

რამდენიმე კვლევამ აჩვენა L-კარნიტინის გამოყენების სასარგებლო ეფექტები ინსულინის მიმართ რემისტენტობასთან გამკლავებაში ან გლიკემიური კონტროლის გაუმჯობესებაშიც კი, დიაბეტის მქონე ცხოველთა მოდელებში ან ადამიანებში [62]. ასევე, გვამცნეს, რომ პერორალური L-კარნიტინის გამოყენებამ შეიძლება მოახდინოს ათეროსკლეროზის აქსელერაცია, ნაწლავთა მიკრობიოტას მეტაბოლიტების მუშავებით, რაც ასევე საკმაოდ საკამათო ფაქტს წარმოადგენს [63,64]. ამასთან, რამდენიმე კონტროლირებადი კვლევის სისტემურმა მიმოხილვამ და მეტა-ანალიზმა აჩვენა, რომ L-კარნიტინის პერორალური გამოყენება, პლაცებოსთან შედარებით, იწვევდა ყველა მიზეზით სიკვდილობის 27%-იან შემცირებას, ვენტრიკულური არითმიის 65%-იან შემცირებას და სტენოკარდიის სიმპტომების 40%-ით შემცირებას პაციენტებში, რომლებსაც მწვავე მი ჰქონდათ [65]. HD პაციენტებში, L-კარნიტინის ერთჯერადი ი/ვ გამოყენება აუქსობესდება ინსულინის მიმართ მგრძობელობას, რაც ფასდებოდა ინსულინის მიმართ ტოლერანტობის ტესტით [66]. მეტიც, რანდომიზებულ, შესაბამისად დაწყვილებულ, ორმაგად ბრმა, პლაცებოთი კონტროლირებად ექსპერიმენტული დიზაინის კვლევაში, ქრონიკული ინტრავენური L-კარნიტინი დამატების ეფექტი HD პაციენტებში, შესწავლილ იქნა ინსულინის მიმართ რემისტენტობისა და ცილების კატაბოლიზმის მოდიფიცირება [67]. L-კარნიტინით მკურნალობა სამაგრ კვლევებში იწვევდა ლეიცინის ოქსიდაციის სიხშირის და პროტეოლიზური შესახედაობის სტატისტიკურად მნიშვნელოვან შემცირებას, პლაცებოს ჯგუფთან შედარებით. დისპერსიაში, ინსულინით განპირობებული გლუკოზის დაშლა მნიშვნელოვნად უმჯობესდებოდა მხოლოდ L-კარნიტინით, უფრო დიდი საბაზისო ინსულინის მიმართ რეზისტენტობის მქონე პაციენტებში, რომლებიც მკურნალობის დაწყებამდე შერჩეულ იქნა ინსულინის მიმართ მგრძობელობის მედიანური მაჩვენებლის მიხედვით. ბოლო ხანებში, ჩვენ შევფასეთ მულტიცენტრული, რანდომიზებული კონტროლირებადი კვლევა L-კარნიტინის შემცველი PD ხსნარის გავლენის შესახებ ინსულინის მიმართ მგრძობელობაზე (რაც განისაზღვრებოდა ევგლიკემიური ჰიპერინსულინემიური დამაგრების შესრულებით) CA პაციენტებში, რომლებიც PD-ის გადიან [43]. ინსულინის მიმართ რემისტენტობა ხშირად გვხვდება ESRD-ის მქონე პაციენტებში და შეიძლება გამოიწვიოს გაძლიერებული ავადობა და სიკვდილობა, გულ-სისხლძარღვთა დაავადების მომატებული შემთხვევების გამო [8,68]. დიაბეტის არმქონე CA პაციენტები, რომლებიც PD-ის გადიან რანდომიზებულნი იყვნენ, რათა მიეღოთ სადღეღამისო PD ცვლა ან სტანდარტული გლუკოზაზე დაფუძნებული

ხსნარით ან გლუკოზის იდენტური რაოდენობის შემცველი ხსნარით, რომელიც L-კარნიტინით იყო გაძლიერებული (2 გრ თითოეულ დღიურ შეკვრაზე) 4 თვის განმავლობაში. L-კარნიტინის შემცველობა PD სითხეში კარგად აიტანებოდა პაციენტების მიერ (n = 15), და უკავშირდებოდა ინსულინის მიმართ მგრძობელობის მნიშვნელოვან გაუმჯობესებას, როგორც საწყის მაჩვენებელთან, ისე საკონტროლო ჯგუფის შედეგებთან შედარებით (n = 12). საინტერესოა, რომ როდესაც საკონტროლო ჯგუფში შარდის გამოყოფის სადღეღამისო მაჩვენებელი მნიშვნელოვნად შემცირდა, დიურეზი არ შეცვლილა ინტერვენციის ჯგუფში, ესაა აღმოჩენა, რომელიც შეიძლება განმარტებული იყოს L-კარნიტინით განპირობებული გაზრდილი შარდგამოყოფით (შარდის ოსმოსურად განპირობებული მოცულობის შენარჩუნება), და შეიძლება ჰქონდეს კლინიკური მნიშვნელობა, ვინაიდან შარდის გამოყოფა ძალიან მნიშვნელოვანია იმ პაციენტებში სითხის ბალანსის რეგულირებაში, რომლებიც PD-ის გადიან [69]. L-კარნიტინის პლაზმის დონეები მნიშვნელოვნად იზრდება L-კარნიტინით მკურნალობის დროს, აღწევდნენ რა ცხადად მდგრად მდგომარეობას 30 დღის შემდეგ, რაც გვამცნობს ცხად ეკვილიბრიუმს L-კარნიტინის აბსორბციას, ზემოქმედებას და ექსკრეციას, როგორც შარდში, ისე დრენირებულ PD სითხეში. L-კარნიტინის შემცველი ხსნარის ინსულინის მიმართ მგრძობელობის მომატებული ეფექტი შეიძლება უკავშირდებოდეს კარნიტინის სუპრა-ფიზიოლოგიური პლაზმის დონეებს, რომელთა მიღწევაც ამ კვლევის განმავლობაში მოხდა [43]. ვინაიდან APD ზრდადამ პოპულარული ხდება PD მოდალურებისთვის, შემდგომში ჩვენ შევისწავლეთ L-კარნიტინის დამატების შესაძლებლობა PD ხსნარში APD-ით ნამკურნალევე ESRD-ის მქონე პაციენტებში [17]. APD-ის მქონე პაციენტების პერიტონეალური მემბრანა მეტად ინტენსიურად და ხშირად ექვემდებარება ახალ დიალიზატს, ვინაიდან ისინი იღებენ დიალიზის ცვლის უფრო დიდ მოცულობებს და უფრო ხშირად, მაგრამ მცირე დროის მანძილზე, CAPD-ის მქონე პაციენტებთან შედარებით. APD-ზე მყოფ ხუთ პაციენტს, რომლებიც სიფონური მოდალობით 1.5%-იანი გლუკოზას სამ შეკვრას იღებდნენ ღამის ცვლისთვის და იცოდექსტრინს - დღის განმავლობაში, L-კარნიტინი (5 გრ) დაემატათ პირველი ხსნარის შეკვრაში, ხუთი თანმიმდევრული დღის განმავლობაში. L-კარნიტინის დამატება PD სითხეში სტაბილურობას უკავშირდებოდა ლაბორატორიული, ფიზიკური, მეტაბოლური და დიალიზის ეფექტურობის რამდენიმე პარამეტრი [17]. L-კარნიტინის სათანადო კომპონენტები დიალიზატის შერეულ კომპონენტებში და/ან მისი გამოყენება ერთზე მეტ ხსნარში შემდგომ კვლევებში უნდა განისაზღვროს. სინამდვილეში, არ არსებობს მონაცემები L-კარნიტინის შემცველი PD ხსნარების ცუდი გამოსავლების შესახებ. თუმცა, ეს ხსნარები კვლავ კვლევის საგანს წარმოადგენს. ამჟამად ჩატარებულ ყველა კვლევაში (ცხრილი 2), L-კარნიტინის შემცველი ხსნარი უსაფრთხოა და კარგად აიტანება, და არასასურველი მოვლენები არ უკავშირდება მკურნალობას. L-კარნიტინის გამოყენების ერთადერთი პოტენციური გვერდითი მოვლენა შეიძლება გამოწვეული იყოს პლაზმის ოსმოლარობის ზრდით, რაც ნაწილი იყო გლიცეროლის შემთხვევაში [70], თუმცა

ამ მდგომარეობის მიღწევა შეიძლება მხოლოდ L-კარნიტინის უზარმაზარი დოზებით PD ხსნარის სახით.

L-კარნიტინი PD სითხეში შეიძლება იყოს გათვალისწინებული პროტოტიპული ოსმომეტაბოლური აგენტის სახით. ოსმომეტაბოლიტებად შეიძლება მიჩნეულ იქნეს ნივთიერებები, რომლებსაც აქვთ როგორც ოსმოსური, ისე მეტაბოლურად სასარგებლო თვისებები [71,72]. PD ხსნარების შემადგენლობისადმი ახალი ოსმომეტაბოლური მიდგომა უზრუნველყოფს ინტრაპერიტონეალური გლუკოზის ტვირთის შემცირებას, ულტრაფილტრაციის კომპრომისის გარეშე, მაგრამ ასევე წარმოადგენს თანხლები მეტაბოლური დარღვევებისადმი დამოუკიდებლად გამკლავების გზას - გარკვეული სახის ბიოაქტიური გლუკოზას დაზოგვას.

ოსმო-მეტაბოლური აგენტები ასევე შეიძლება იყოს გამოყენებული კომბინაციაში, რათა მოხდეს მათი თერაპიული ეფექტების მაქსიმუმამდე აყვანა. ბოლო ხანებში ჩვენ შევიშუავეთ ახალი PD ხსნარი, რომელიც შეიცავს L-კარნიტინს (1.24 მმოლი/ლ), ქსილიტოლს (46 ან 98.6 მმოლი/ლ), და გლუკოზას მცირე ოდენობა (27.7 მმოლი/ლ) [72]. ქსილიტოლი, კიდევ ერთი ოსმო-მეტაბოლიტი, არის ხუთნახშირბადიანი შაქრის ალკოპოლი (პენტიტოლი), რომელიც წარმოებულია D-ქსილულოზას რედუქციით. იგი ჩართულია პენტოზას ფოსფატის შუნტში და აქვს დაბალი გლიკემიური თვისებები [73]. მაგალითად, ქსილიტოლის გლიკემიური ინდექსი გლუკოზაზე გაცილებით დაბალია, თვისება, რომელიც მას უფრო კეთილსასურველს ხდის მაშინ, როდესაც კალორიული დატვირთვის საჭიროებები უნდა უკეთ კონტროლდებოდეს, როგორც იმ პაციენტებში, რომლებიც PD-ის გადიან. ქსილიტოლის შესვლა უკრედეტში ინსულიდამოუკიდებელია, ეფექტურად მეტაბოლიზირდება ინტრავენური ინფუზიის შემდეგ, გლიკემიის მომატების გარეშე, იგი ახდენს უფრო ნაკლები ინსულინის სეკრეციის სტიმულირებას, ვიდრე ამას გლუკოზა აკეთებს [74], და იგი ნაკლებს ალიზიანებს ვენებს გლუკოზასთან შედარებით, როდესაც ხდება მისი ჰიპეროსმოლარული ხსნარის სახით მიცემა [75]. 1970 წლიდან, ქსილიტოლი გამოიყენება დიაბეტის მქონე პაციენტებში და პარენტერალური კვლევისთვის, როგორც გლუკოზას ჩამანაცვლებელი, კრიტიკულად ავადმყოფ პაციენტებში (მ.შ., პოსტ-ტრავმულ, სეპტიკურ პაციენტებში), მიუხედავად იმისა, რომ იმ შემთხვევების უმრავლესობაში, როდესაც იგი გამოიყენება, ხდება სხვა შაქრებთან - გლუკოზასთან ან ფრუქტოზასთან კომბინაციაში [76]. მრავალი წლის წინ ჩატარებულ კლინიკურ კვლევაში [77], ექვსი ინსულინდამოკიდებული დიაბეტის მქონე CAPD-ის მქონე პაციენტი გადაერთო გლუკოზაზე დაფუძნებული PD რეჟიმიდან ყოველდღიურ თერაპიულ პროგრამაზე D-ქსილიტოლით, როგორც ერთადერთი ოსმოსური აგენტით (PD ხსნარის სამი დღიური ცვლა 1.5% ქსილიტოლით და ერთი ცვლა 3% ქსილიტოლით). დინამიკაში დაკვირვებისას მინიმუმ ხუთი თვის შემდეგ, ქსილიტოლის შემცველი PD სითხის გამოყენებამ დაამტკიცა, რომ არის უსაფრთხო, ინარჩუნებდა პერიტონეალურ ულტრაფილტრაციას, და მნიშვნელოვნად აუმჯობესებდა პაციენტების გლიკემიურ კონტროლს (ეგზოგენური ინსულინის საჭიროების ნახევარი დოზირება, გლუკოზილირებული ჰემოგლობინის მნიშვნელოვანი დაქვეითება).

ადამიანის ენდოთელური უკრედეტის მოდელებში, ამგვარი ექსპერიმენტული PD ხსნარი [72] არ იწვევდა ციტოტოქსიკურობას, ნიტრო-ოქსიდაციურ სტრესს და ანთეზას, რომელიც გამოწვეულია გლუკოზაზე დაფუძნებული, ნეიტრალური pH-ის მქონე, გლუკოზის დაბალი დონის დეგრადაციული პროდუქტის შემცველი PD ხსნარით, რაც უკავშირდებოდა „ბიოშეთავსებად“ ხსნარს [78].

PD ხსნარების ორი კლინიკური კვლევა, რომლებიც ეფუძნება L-კარნიტინს, ქსილიტოლს, და დაბალ გლუკოზას, წინასწარი შემუშავების პროცესში (ClinicalTrials.gov საიდენტიფიკაციო ნომერი: NCT04001036 და NCT03994471).

### 3. დასკვნები

ESRD-ის მქონე პაციენტები, რომლებიც PD-ს იტარებენ, ხშირად იტანჯებიან კარნიტინის ცვლის პათოლოგიებით, რამაც შეიძლება ხელი შეუწყოს ურემიული სინდრომის განვითარების კომპლექსურ პათოფიზიოლოგიას. L-კარნიტინის პერორალურად დამატებას არ შეუძლია პლაზმაში კარნიტინის ზემოქმედების უზრუნველყოფა, რომელიც საჭიროა სამიზნე ორგანოების სასარგებლო ეფექტების გასაშვებად. თუმცა, ამის მიღწევა შეიძლება L-კარნიტინის უსაფრთხო გამოყენებით, PD სითხეზე დამატებით. პაციენტების, რომლებიც ESRD-ით იტანჯებიან და PD-ს იტარებენ, თერაპია შეიძლება გაუმჯობესდეს გლუკოზის დამზოგველი მიდგომით [79]. L-კარნიტინის, როგორც ოსმო-მეტაბოლური აგენტის გამოყენება PD ხსნარში წარმოადგენს ახლებურ და მაპროვოცირებელ ინსტრუმენტს, რათა მოხდეს გლუკოზასთან დაკავშირებული ტოქსიკურობასთან გამკლავება. ნელს, L-კარნიტინის შემცველმა PD სითხემ, ბაზარზე გატანის ავტორიზების კუთხით, ძალიან კეთილსასურველი შეფასება მოიპოვა გერმანიის წამლისა და სამედიცინო მონოპოლიზების ფედერალური ინსტიტუტისგან (BfArM, გერმანია). კლინიკური პრაქტიკა საბოლოო ჯამში დააბნელებს და განსაზღვრავს ოსმო-მეტაბოლიტებით გამდიდრებული PD ხსნარების სათანადო გამოყენებას PD თერაპიაში.

**ავტორთა კონტრიბუცია:** M.B.-მ და A.A.-მ დაწერეს ამ ხელნაწერის პირველი პროექტი. L.D.L.-მ მოახდინა მთლიანი ხელნაწერის ინტეგრირება, დასრულება და რედაქტირება. V.Z.-მ მოახდინა პროექტის რედაქტირება და გააკეთა კომენტარები/დამატებები. L.D.L.-მ და V.Z.-მ გადახედეს სტატიას. ყველა ავტორმა მოიძია ლიტერატურა.

**დაფინანსება:** აღნიშნულ კვლევას არ მიუღია რაიმე გარე დაფინანსება.

**მადლიერება:** ავტორები მადლიერნი არიან სპეციალური გამოშვების “კარნიტინი: საინტერესო მოლეკულა მეტაბოლიზმში, პათოფიზიოლოგიასა და კვებაში” მონვეული რედაქტორების, ცეზარ ინდივერისა [Cesare Indiveri] და ლარა კონსოლესი [Lara Console]

**ინტერესთა კონფლიქტი:** A.A. არის CoreQuest-ს, კვლევითი კომპანიის, რომელიც შევიცარიაში მდებარეობს, თანამშრომელი. სხვა ავტორებს არაფერი აქვთ განსაცხადებელი.

*ლიტერატურის ნუსხა იმყოფება რედაქციაში*

*Journal Molecules 2019, 24, 3449*

# ამერიკის გასტროენტეროლოგთა ასოციაციის ინსტიტუციური გაიდლაინი B ჰეპატიტის ვირუსის რეაქტივაციის პროფილაქტიკასა და მკურნალობაზე იმუნოსუპრესიული პრეპარატით თერაპიისას

## კ. რაჯენდერ რედი

გასტროენტეროლოგიისა და ჰეპატოლოგიის განყოფილება, პენსილვანიის უნივერსიტეტი, ფილადელფია, პენსილვანია

## კიმბერლი ლ. ბივერსი

გასტროენტეროლოგიისა და ჰეპატოლოგიის განყოფილება, სამხრეთ კაროლინას სამედიცინო უნივერსიტეტი, ჩარლზტონი, სამხრეთ კაროლინა;

## სარა პ. ჰამონდი

ინფექციური დაავადებების განყოფილება, ბრიგჰემისა და ქალთა ჰოსპიტალი, დანა-ფარბერის კიბოს ინსტიტუტი და პარვარდის სამედიცინო სკოლა, ბოსტონი, მასაჩუსეტსი;

## ჯოზეფ კ. ლიმი

გასტროენტეროლოგიისა და ჰეპატოლოგიის განყოფილება, იელის უნივერსიტეტის მედიცინის სკოლა, ნიუ ჰეივენი, კონექტიკუტი

## ინგვე ტ. ფალკ-იტიერი

გასტროენტეროლოგიისა და ჰეპატოლოგიის განყოფილება, მედიცინის დეპარტამენტი, ქეისის და VA-ის სამედიცინო ცენტრი, დასავლეთ რემზერვის უნივერსიტეტი, კლივლენდი, ოჰაიო

**K. Rajender Reddy, Kimberly L. Beavers, Sarah P. Hammond, Joseph K. Lim, Yngve T. Falck-Ytter**

ეს დოკუმენტი წარმოადგენს ამერიკის გასტროენტეროლოგთა ასოციაციის (AGA) ოფიციალურ რეკომენდაციას B ჰეპატიტის ვირუსის რეაქტივაციის პროფილაქტიკასა და მკურნალობაზე (HBVr) იმუნოსუპრესიული თერაპიის დროს. გაიდლაინი შემუშავდა კლინიკური პრაქტიკისა და ხარისხის გაზომვის კომიტეტის (ამჟამად, კლინიკური პრაქტიკის გაიდლაინის კომიტეტი) და დამტკიცებულია AGA-ის მმართველი საბჭოს მიერ. გაიდლაინი შემუშავებულია პროცესის გამოყენებით, რომელიც წარმოდგენილია სხვაგან [1] AGA-ის პროცესი კლინიკური პრაქტიკის გაიდლაინების შემუშავებისთვის, მოიცავს შეფასების, შემუშავებისა და ხელახალი შეფასების რეკომენდაციების რანჟირების (GRADE) მეთოდოლოგიას [2] და საუკეთესო პრაქტიკებს, რომელიც წარმოდგენილია მედიცინის ინსტიტუტის მიერ [3]. GRADE მეთოდოლოგია გამოყენებული იყო გაიდლაინის ფორმული ინფორმაციის მოსამზადებლად და ტექნიკური მიმოხილვისთვის, რომელიც მას თან ახლავს (ცხრილი 1) [4]. ამ გაიდლაინის ოპტიმალური გაგება შესაძლებელია ტექნიკური მიმოხილვის შესაბამისი ნაწილების ნაკითხვით.

გაიდლაინის საბჭოს ოთხი წევრი, ასევე, AGA-ის მხარდამჭერი პერსონალი, პირადად შეხვდა ტექნიკური

მიმოხილვის ავტორებს, 2014 წლის 31 მაისს. ტექნიკურ მიმოხილვაში წარმოდგენილი ინფორმაცია განხილული იყო სისტემურად, ახდენდა რა შემდგომი სახელმძღვანელო რეკომენდაციების შემუშავებას, თითოეული ინტერვენციისთვის. თითოეული რეკომენდაციის სიმყარე შეიძლება შეფასდეს როგორც ძლიერი ან სუსტი (მაგ., პირობითი) [1].

HBVr იმუნოსუპრესიული თერაპიის შემდეგ უკავშირდება ავადობისა და სიკვდილობის მნიშვნელოვან მანუვრებლებს. აღიარებულია, რომ ეს არის B ჰეპატიტის ინფექციის პრევენციურადი შედეგი. სასურველია, თავიდან იქნას აცილებული ღვიძლის დეკომპენსაციის ან ღვიძლის მწვავე უკმარისობის საბოლოო კლინიკური გამოვლინება. სეროლოგიური შაბლონების სპექტრი ასახავს B ჰეპატიტის ვირუსის (HBV) მიმდინარეობას ან გამოჯანმრთელებას HBVr-ის რისკის მქონე პაციენტებში, რომლებსაც ამგვარი სეროლოგიური შაბლონები აქვთ, აღნიშნული ვარირებს იმუნოსუპრესიის ტიპის მიხედვით. HBVr-ის პრევენციის ზოგიერთი ასპექტი კვლავ არაა ნათელი, სკრინინგისთვის ოპტიმალური პოპულაციის ჩათვლით, რომლებშიც უნდა მოხდეს პროფილაქტიკა HBV-ის თერაპიული აგენტებით. მათ შორის არ არის განსაზღვრული საუკეთესო სპეციფიკუ-

**სტატიამი გამოყენებული აბრევიატურები:** AGA, ამერიკის გასტროენტეროლოგთა ასოციაცია; ანტი-HBc, B ჰეპატიტის ანტიგენის ანტიხეული; ანტი-HBs, B ჰეპატიტის ზედაპირული ანტიგენის ანტიხეული; CI, სარწმუნოების ინტერვალი; GRADE, შეფასების, შემუშავებისა და ხელახალი შეფასების რეკომენდაციების რანჟირება; HBsAg, B ჰეპატიტის ზედაპირული ანტიგენი; HBV, B ჰეპატიტის ვირუსი; HBVr, B ჰეპატიტის ვირუსის რეაქტივაცია.

<b>ცხრილი 1.</b> GRADE მტკიცებულების ხარისხი, რეკომენდაციების სიძლიერე, და შედეგები
<p>ძლიერი და პირობითი (სუსტი) სახელმძღვანელო რეკომენდაციების შედეგები</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ძლიერი რეკომენდაციები             <ul style="list-style-type: none"> <li>o პაციენტები: ამ სიტუაციაში მყოფი ადამიანების უმრავლესობას სურვილი აქვთ რეკომენდირებული კურსის გაგლის, მხოლოდ მცირე რაოდენობას არ უნდა. ნაკლებად სავარაუდოა საჭირო გახდეს გადანყვეტილების მიღების დამხმარე საშუალებების გამოყენების, რათა დაეხმაროს პაციენტებს გადანყვეტილების მიღებაში, მათი ღირებულებების და სურვილების გათვალისწინებით.</li> <li>o კლინიკოსები: პაციენტების უმრავლესობამ უნდა მიიღოს ქმედების რეკომენდებული კურსი. ამ რეკომენდაციის მიყოლა, გაიდლაინების თანახმად, უნდა იყოს გამოყენებული ხარისხის კრიტერიუმის ან შესრულების ინდიკატორის სახით.</li> <li>o მიდგომის შემქმნელები: ეს რეკომენდაცია შეიძლება ადაპტირდეს მიდგომის სახით, სიტუაციის უმრავლესობაში.</li> </ul> </li> <li>• პირობითი (სუსტი) რეკომენდაციები             <ul style="list-style-type: none"> <li>o პაციენტები: ამ სიტუაციაში მყოფი პაციენტების უმრავლესობას შესაძლოა უნდოდეს მკურნალობის კურსის მიღება, ასევე შესაძლოა ბევრს არ უნდოდეს. გადანყვეტილების მიღების დამხმარე საშუალებების მიღება სასარგებლოა, რათა დაეხმაროს პაციენტებს გადანყვეტილების მიღებაში, მათი ღირებულებების და სურვილების გათვალისწინებით.</li> <li>o კლინიკოსები: რეკომენდებულია მოხდეს ამ მტკიცებულების შეჯამება, რათა დაეხმაროს პაციენტებს, მიიღონ გადანყვეტილებები, მათ ღირებულებებთან და სურვილებთან შესაბამისობაში (გადაწყვეტილების ერთობლივად მიღება).</li> <li>o მიდგომის შემქმნელები: საჭიროა არსებითი განხილვა და დაინტერესებული მხარეების ჩართვა.</li> </ul> </li> </ul>
შენიშვნა. გადაბეჭდილია Sultan et al.-ის ნებართვით [2]

რი თერაპიული აგენტი, იმ პაციენტებში ვისშიც არ ხდება პროფილაქტიკური ღონისძიებების განხორციელება. ტექნიკური მიმოხილვა და გაიდლაინი წარმოადგენს სამედიცინო დოკუმენტს იმისათვის, რომ დაეხმაროს მკვლევარებსა და პრაქტიკოს მედიკოსებს, HBVr-ის საკვანძო საკითხების გადანყვეტაში. ტექნიკური მიმოხილვა და გაიდლაინი არაა მიმართული დროთა განმავლობაში ქრონიკული HBV ინფექციის გამწვავების, HBVr-ის ადამიანის იმუნოდეფიციტის ვირუსთან კონფექციის და ორგანოს ტრანსპლანტაციისას HBVr-ის ან ჰემატოპოეტური ღეროვანი უჯრედების ტრანსპლანტაციის პრობლემის გადანყვეტაზე.

- 1. საჭიროა ანტივირუსული პროფილაქტიკა B ჰეპატიტის ზედაპირული ანტიგენის მიმართ დადებითი პაციენტებისთვის, რომლებიც დაექვემდებარებიან იმუნოსუპრესიული პრეპარატით თერაპიას?**
- 2. საჭიროა ანტივირუსული პროფილაქტიკა B ჰეპატიტის ზედაპირული ანტიგენის მიმართ უარყოფითი, B ჰეპატიტის ქერქის ანტიგენის მიმართ დადებითი ანტისხეულების მქონე პაციენტებისთვის, რომლებიც დაექვემდებარებიან იმუნოსუპრესიული პრეპარატით თერაპიას?**

5 რანდომიზებული კონტროლირებადი კვლევის შედეგების დაჯამებული ეფექტი, რომლებიც აფასებენ ანტივირუსულ პროფილაქტიკას B ჰეპატიტის ზედაპირული ანტიგენის (HBsAg) მიმართ დადებითი ან B ჰეპატიტის ქერქის ანტიგენის (ანტი-HBc) მიმართ დადებითი ანტისხეულების მქონე 139 პაციენტს, 137 საკონტროლო პაციენტის საპირისპიროდ, რომლებსაც შესთავაზეს საჭიროებისამებრ სამაშველო მკურნალობა, HBVr-ის არსებობის პირობებში, აჩვენა, რომ პროფილაქტიკა უკავშირდებოდა რეაქტივაციის შედარებითი რისკის 87%-იან შემცირებას (95%-იანი სარწმუნოობის ინტერვალი, 70%-94%) და HBV-სთან ასოცირებული ჰეპატიტის რეაქტივაციის შედარებითი რისკის 84%-იან შემცირებას (95%-იანი სარწმუნოობის ინტერვალი, 58%-94%). მიუხედავად იმისა, რომ ეს ეფექტები

განისაზღვრა, როგორც მნიშვნელოვანი, ავტორებმა აღიარეს, რომ ეფექტის შედარებითი მაგნიტუდა მოსალოდნელი იყო, ვინაიდან რისკის გრადიენტის შემცირება სხვადასხვა იმუნოსუპრესიული პრეპარატის შედეგი იყო. ამგვარად, მოხდა იმუნოსუპრესანტების კატეგორიზაცია დაბალი, საშუალო ან მაღალი რისკის ჯგუფებში, რეაქტივაციის შედეგების საფუძველზე, ხელმისაწვდომი მტკიცებულებების გამოყენებით. მაღალი რისკის მქონე ჯგუფი განისაზღვრა, როგორც HBVr-ის სავარაუდო შემთხვევათა >10% და მოიცავდა შემდეგს:

1. HBsAg-დადებითი/ანტი-HBc-დადებითი ან HBsAg-უარყოფითი/ანტი-HBc-დადებითი პაციენტები, რომლებსაც მკურნალობდნენ B უჯრედების დამშლელი აგენტებით (მაგ., რიტუქსიმაბი, ოფატუმუმაბი)
2. HBsAg-დადებითი/ანტი-HBc-დადებითი პაციენტები, რომლებსაც მკურნალობდნენ ანთრაციკლინის დერივატივებით (მაგ., დოქსორუბიცინი, ეპირუბიცინი)
3. HBsAg-დადებითი/ანტი-HBc-დადებითი პაციენტები, რომლებსაც მკურნალობდნენ ზომიერი დოზის (10-20 მგ პრედნიზონი დღეში ან მისი ექვივალენტი) ან მაღალი დოზის (>20 მგ პრედნიზონი დღეში ან მისი ექვივალენტი) კორტიკოსტეროიდებით, ყოველდღე, 4 კვირის განმავლობაში.

განისაზღვრა საშუალო რისკის ჯგუფი, HBVr-ის სავარაუდო ინციდენტობით შემთხვევების 1%-დან 10%-მდე და მოიცავდა შემდეგს:

1. HBsAg-დადებითი/ანტი-HBc-დადებითი ან HBsAg-უარყოფითი/ანტი-HBc-დადებითი პაცი-

AGA იძლევა ანტივირუსული პროფილაქტიკის რეკომენდაციას პროფილაქტიკის არქონასთან შედარებით მაღალი რისკის მქონე პაციენტებისთვის, რომლებიც გადიან იმუნოსუპრესიული პრეპარატით თერაპიას. (ძლიერი რეკომენდაცია, საშუალო ხარისხის მტკიცებულება)  
კომენტარები: მკურნალობა უნდა გაგრძელდეს მინიმუმ 6 თვის მანძილზე, იმუნოსუპრესიული თერაპიის შეწყვეტიდან (მინიმუმ 12 თვე B უჯრედების დამშლელი აგენტებისთვის).

ენტები, რომლებსაც მკურნალობდნენ სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორის ალფა ინჰიბიტორებით (მაგ., ეტანერცეპტი, ადალიმუმები, ცერტოლიზუმაბი, ინფლიქსიმაბი)

2. HBsAg-დადებითი/ანტი-HBc-დადებითი ან HBsAg-უარყოფითი/ ანტი-HBc-დადებითი პაციენტები, რომლებსაც მკურნალობდნენ ციტოკინის ან ინტეგრინის სხვა ინჰიბიტორებით (მაგ., აბატაცეპტი, უსტეკინუმაბი, ნატალიზუმაბი, ვედოლიზუმაბი)
3. HBsAg-დადებითი/ანტი-HBc-დადებითი ან HBsAg-უარყოფითი/ანტი-HBc-დადებითი პაციენტები, რომლებსაც მკურნალობდნენ თიროზინ კინაზას ინჰიბიტორებით (მაგ., იმატინიბი, ნილოტინიბი)
4. HBsAg-დადებითი/ანტი-HBc-დადებითი პაციენტები, რომლებსაც მკურნალობდნენ კორტიკოსტეროიდების დაბალი დოზით (<10 მგ პრედნიზონი დღეში ან მისი ექვივალენტი) 4 კვირის ხანგრძლივობით
5. HBsAg-უარყოფითი/ანტი-HBc-დადებითი პაციენტები, რომლებსაც მკურნალობდნენ კორტიკოსტეროიდების ზომიერი (10-20 მგ პრედნიზონი დღეში ან მისი ექვივალენტი) ან მაღალი დოზით (>20 მგ პრედნიზონი დღეში ან მისი ექვივალენტი) ყოველდღე, 4 კვირის განმავლობაში
6. HBsAg-უარყოფითი/ანტი-HBc-დადებითი პაციენტები, რომლებსაც მკურნალობდნენ ანთრაციკლინის დერივატივებით (მაგ., დოქსორუბიცინი, ეპირუბიცინი).

AGA გვთავაზობს ანტივირუსულ პროფილაქტიკას, მონიტორინგთან შედარებით, საშუალო რისკის მქონე პაციენტებში, რომლებიც გადიან იმუნოსუპრესიული პრეპარატით თერაპიას. (სუსტი რეკომენდაცია; საშუალო ხარისხის მტკიცებულება)

კომენტარები: მკურნალობა უნდა გაგრძელდეს იმუნოსუპრესიული თერაპიის დასრულებიდან 6 თვის მანძილზე. პაციენტებმა, რომლებიც უფრო მეტ მნიშვნელობას ანიჭებენ ანტივირუსული თერაპიის ხანგრძლივი გამოყენების თავიდან აცილებას და მის გამოყენებასთან დაკავშირებული ხარჯების და უფრო მცირე მნიშვნელობას ანიჭებენ რეაქტივაციის რისკს (კერძოდ, ისინი, ვინც HBsAg უარყოფითია), შეიძლება გონივრულად აირჩიონ პროფილაქტიკის არჩატარება, ანტივირუსული პროფილაქტიკასთან შედარებით.

დაბალი რისკის ჯგუფი განისაზღვრა, როგორც HBVr-ის მოსალოდნელი ინციდენტობა, შემთხვევების <1% და მოიცავს შემდეგს:

1. HBsAg-დადებითი/ანტი-HBc-დადებითი ან HBsAg-უარყოფითი/ანტი-HBc-დადებითი პაციენტები, რომლებსაც მკურნალობდნენ ტრადიციული იმუნოსუპრესიული აგენტებით (მაგ., აზათიოპრინი, 6-მერკაპტოპურინი, მეთოტრექსატი)
2. HBsAg-დადებითი/ანტი-HBc-დადებითი ან HBsAg-უარყოფითი/ანტი-HBc-დადებითი პაციენტები, რომლებსაც მკურნალობდნენ სახსრისშიდა კორტიკოსტეროიდებით
3. HBsAg-დადებითი/ანტი-HBc-დადებითი ან

HBsAg-უარყოფითი/ანტი-HBc-დადებითი პაციენტები, რომლებსაც მკურნალობდნენ კორტიკოსტეროიდების ნებისმიერი დოზით ყოველდღიურად, 1 კვირის განმავლობაში

4. HBsAg-უარყოფითი/ანტი-HBc-დადებითი პაციენტები, რომლებსაც მკურნალობდნენ კორტიკოსტეროიდების მცირე დოზებით (<10 მგ პრედნი-

AGA გვთავაზობს ანტივირუსული პროფილაქტიკის რუტინული გამოყენების თავიდან აცილებას, პაციენტებში, რომლებიც გადიან იმუნოსუპრესიული პრეპარატით თერაპიას და არიან HBVr-ის დაბალი რისკის ქვეშ. (სუსტი რეკომენდაცია; საშუალო ხარისხის მტკიცებულება)

ზონი ან ექვივალენტი) 4 კვირის განმავლობაში.

**3. B ჰეპატიტის ზედაპირული ანტიგენის ანტისხეული არსებობა ანტი-HBc-სთან ერთად, HBsAg-უარყოფით პაციენტებში ნარმოადგენს HBVr-სგან დამატებით დაცვას?**

არსებობს მოსაზრება, რომ B ჰეპატიტის ზედაპირული ანტიგენის ანტისხეულის (ანტი-HBs) არსებობამ შეიძლება მოგვცეს დამატებითი დაცვა რეაქტივაციის სანინააღმდეგოდ. სხვადასხვა კვლევაში მონაწილე ანტი-HBc-დადებითი პაციენტების ორ მესამედზე მეტს აღმოაჩნდა ანტი-HBs. ამგვარი პაციენტებიდან, HBVr ნახა იყო 11-ში (4.3%), აღნიშნული მაჩვენებელი ოდნავ დაბალი იყო, ანტი-HBc-დადებითი პაციენტების საერთო ჯგუფზე.

შემთხვევების მცირე რაოდენობა არ გვაძლევს საშუალებას, მოვახდინოთ შედარება, ანტი-HBs-ის მქონე პაციენტებს ჰქონდა თუ არა კლინიკურად ნაკლებად მწვავე ჰეპატიტი. HBVr-ზე ანტი-HBs-ის ტიტრაციის ან დონის ეფექტის შესახებ სრულყოფილად არ არის მოხსენებული. კვლევების ნაკლებობის გამო, რომლებმაც გამოიყენეს ანტი-HBs-ის ტიტრები, რათა მომხდარიყო სახელმძღვანელო მითითება ანტივირუსული პროფილაქტიკის ან დასაბუთებული დაცვის, დადგინდა, რომ არის არასაკმარისი მტკიცებულება,

AGA ვარაუდობს, რომ უნდა მოხდეს ანტი-HBs-ის სტატუსის გამოყენება ანტივირუსული პროფილაქტიკის სახელმძღვანელო მითითებისთვის რისკის ყველა ჯგუფში. (სუსტი რეკომენდაცია; ძალიან დაბალი ხარისხის მტკიცებულება)

ანტი-HBs ტიტრების გამოყენებასთან დაკავშირებული რეკომენდაციისთვის.

**4. მესამე თაობის ნეკლოს(ტ)იდების ანალოგებით პროფილაქტიკური მკურნალობა უფრო ეფექტურია პირველი ან მეორე თაობის ნეკლოს(ტ)იდების აგენტებით მკურნალობასთან შედარებით?**

ლამივუდინის გამოყენება დაკავშირებულია წამლისმიერი რემისტენტობის განვითარების უფრო მაღალ სიხშირესთან, კერძოდ მაშინ, როდესაც ხდება მისი 1 წელზე ხანგრძლივად მკურნალობა. ლამივუდინის მიმართ რემისტენტობის 20%-იანი სიხშირე 1 წელზე და

30% - მე-2 წელზე მოხსენებულია არაიმუნოკომპრო-  
მისულ პაციენტებში და მოსალოდნელია, რომ უფრო  
მაღალი იქნება პაციენტებში, რომლებიც იმუნოსუპრე-  
სიული პრეპარატებით მკურნალობენ. ერთადერთმა  
რანდომიზებულმა კონტროლირებადმა კვლევამ, რო-  
მელიც აღარებდა ენტეკავირს ლამივუდინით პროფი-  
ლაქტიკის საპირისპიროდ HBV-ის დროს აჩვენა B ჰე-  
პატიტის და ქიმიოთერაპიის ჩავარდნის დაქვეითებული  
მაჩვენებელი, იმ პაციენტებში, რომლებიც ენტეკავირს  
იყენებდნენ.

AGA გთავაზობს პროფილაქტიკისთვის ისეთი ანტივირ-  
უსული პრეპარატების გამოყენებას, რომლებსაც ლამივუდინ-  
თან შედარებით უფრო მაღალი რემისტენტობის ბარიერი  
აქვთ, პაციენტებში, რომლებიც გადიან იმუნოსუპრესიული  
პრეპარატით თერაპიას. (სუსტი რეკომენდაცია; საშუალო  
ხარისხის მტკიცებულება)  
კომენტარები: ანტივირუსული თერაპიის ღირებულების გე-  
ოგრაფიული თავისებურებებიდან გამომდინარე, მრავალ-  
ფეროვნების გათვალისწინებით, პაციენტებმა, რომლებიც  
მეტ უპირატესობას ანიჭებენ ღირებულებას, რემისტენტობის  
განვითარების პოტენციურად მცირე რისკთან შედარებით  
(კერძოდ, ისინი, ვისაც განუსაზღვრელი ვირუსული ინფექცია  
აქვთ და რომლებმაც მოსალოდნელია, რომ გამოიყენებენ  
ანტივირუსულ პროფილაქტიკას 6 თვის მანძილზე), შეი-  
ძლება გონივრულად აირჩიონ B ჰეპატიტის საინააღმდეგო  
ნაკლებად ძვირი ანტივირუსული პრეპარატი, მეტად ძვირ-  
ადირებულ ანტივირუსულ პრეპარატებთან შედარებით,  
რომლებსაც რემისტენტობის უფრო მაღალი ბარიერი აქვთ.

**5. HBV-ის დნმ-ის მონიტორინგის თანმდევი  
ანტივირუსული თერაპია, ისეთივე ეფექტურია  
როგორც ანტივირუსული საპროფილაქტიკო  
თერაპია?**

HBV-ის დნმ-ის დონეების მონიტორინგმა იმუნოსუპრე-  
სიული თერაპიის დროს, შეიძლება HBV-ის ადრეული  
გამოვლენისა და მკურნალობის საშუალება მოგვცეს,  
ამ უკანასკნელმა, შეიძლება შეამსუბუქოს ღვიძლის  
დაზიანება და გააუმჯობესოს პაციენტის გამოსავლები,  
რომლებიც მცირედ განსხვავდებიან იმისგან, რომელიც  
ნანახია პაციენტებში, რომლებსაც აძლევდნენ საპრო-  
ფილაქტიკო ანტივირუსულ მკურნალობას. საუკეთესო  
მტკიცებულება, რომ გაუმჯობესებული შედეგების მიღ-  
წევა შესაძლებელია პროფილაქტიკური ანტივირუსული  
თერაპიით, გადავადებულ მკურნალობასთან შედარე-  
ბით, მომდინარეობს რანდომიზებული კონტროლირე-  
ბადი კვლევებიდან, პრეპარატის მიღების ორივე ფო-  
რმასთან შედარებით. როდესაც ხდება კოლექტიურად  
მიღება, ობსერვაციული კვლევების მონაცემები გვაძ-  
ცნობს, რომ HBV-ის საერთო სიხშირე მნიშვნელოვნად  
დაბალია, როდესაც ხდება პროფილაქტიკური ანტი-  
ვირუსული თერაპიის გამოყენება, საჭიროებისამებრ  
მკურნალობასთან შედარებით. თუმცა, ამ კვლევების  
უმრავლესობა სუსტი ხარისხისაა, იყენებენ რა HBV-ის  
სხვადასხვა განმარტებებს და შეუსაბამოდ გვამცნობენ  
გამოსავლების შესახებ, გარდა რეაქტივაციის სიხში-  
რის, ალტ-ის დონის მძიმედ მომატებისა და რეაქტი-  
ვაციასთან დაკავშირებული სიკვდილიანობისა. ასევე,  
ისინი განსხვავდებიან რეგულარულობით, რომლითაც  
HBV-ის დნმ-ის მონიტორინგი ტარდება და კვანტიფიკა-

ციის მეთოდოლოგიაში, რომელთაგანაც ორივეს შეუძ-  
ლია გავლენა იქონიოს დროზე, როდესაც ხდება HBV-  
ის პირველად შეფასება. ობსერვაციული კვლევები არ  
გვაძლევს საშუალებას, გაკეთდეს ჯვარედინი შედარე-  
ბები კვლევებს შორის. საერთო ჯამში, HBV-ის დნმ-ის  
მონიტორინგის ყველაზე სათანადო ინტერვალი საჭი-  
როა კარგი კლინიკური გამოსავლების მისაღწევად, მა-  
შინ, როდესაც გადავადებული ანტივირუსული თერაპია  
ვერ ტარდება არსებული მონაცემებიდან გამომდინარე  
და ჯერ კიდევ რჩება ეჭვები, რამდენად შესაძლებელია  
დიდი რესურსების მქონე კვლევებში არსებული მონი-  
ტორინგის იმპლემენტირება პაციენტის მოვლის დროს.  
HBV-ის რუტინული დნმ ტესტირების ღირებულება,  
მეორეული, მაგრამ მნიშვნელოვანი პრაქტიკული სა-  
კითხია. ამასთან, არსებობს პერსონალისთვის წაყე-  
ნებული მნიშვნელოვანი მოთხოვნები, ხშირად HBV-ის  
დნმ-ის ანალიზის მონიტორინგზე.  
უნდა მოხდეს ამ საკითხების განხილვა განსაზღვრული  
მიდგომის განხორციელებამდე.

AGA არ გვანვლის რაიმე რეკომენდაციას HBV-ის დნმ-ის  
მონიტორინგის სტრატეგიასთან დაკავშირებით, რასაც თან  
სდევს მკურნალობა, როგორც ანტივირუსული პროფი-  
ლაქტიკის ალტერნატივა. (არ არის რეკომენდაცია - გამო-  
თქვებული ცოდნა)

**6. HBV-ისთვის დადგენილი მესამე თაობის  
ნუკლეოს(ტ)იდის აგენტებით მკურნალობა  
უფრო ეფექტურია პირველი ან მეორე თაობის  
პრეპარატებთან შედარებით?**

არ არსებობს კვლევები, რომლებიც საშუალებას გვაძ-  
ლევს, პირდაპირ შევადაროთ მესამე თაობის პერო-  
რალური ანტივირუსული პრეპარატების ეფექტურობა  
უფრო ადრინდელი თაობის ანტივირუსულ პრეპარა-  
ტებთან შედარებით, იმ პაციენტებში, რომლებსაც HBV  
განუვითარდათ იმუნოსუპრესიული თერაპიის დროს.  
თუმცა, არსებობს არაპირდაპირი მტკიცებულება  
7 რანდომიზებული კონტროლირებადი კვლევებიდან,  
რომლებმაც აჩვენეს პრეპარატის ჩავარდნის დაქვე-  
ითება და ერთი რანდომიზებული კონტროლირებადი  
კვლევებიდან, რომელმაც აჩვენა ვიროლოგიური რე-  
ზისტენტობის განვითარების დაქვეითება, მესამე თა-  
ობის პრეპარატების გამოყენებიდან 5 წლის შემდეგ,  
ლამივუდინთან შედარებით, არაიმუნოსუპრესიულ პა-  
ციენტებში.

AGA რეკომენდაციას იძლევა ანტივირუსულ პრეპარატებზე,  
რომლებსაც ლამივუდინთან შედარებით რემისტენტობის  
უფრო მაღალი ბარიერი აქვს დადგენილი HBV-ის დროს,  
პაციენტებში, რომლებიც გადიან იმუნოსუპრესიული პრეპა-  
რატით თერაპიას. (ძლიერი რეკომენდაცია; საშუალო ხა-  
რისხის მტკიცებულება)

**7. უნდა მოხდეს თუ არა მკურნალობის დაწყება-  
მდე იმ პაციენტების სკრინინგი, რომლებმაც  
უნდა გაიარონ იმუნოსუპრესიული პრეპარა-  
ტით გრძელვადიანი თერაპია?**

კვლევების რაოდენობა, რომლებიც იკვლევენ HBV-

ის სკრინინგის გავლენას იმ პაციენტებში, რომლებსაც მკურნალობდნენ იმუნოსუპრესიული თერაპიით, შეზღუდულია. სიმსივნის მქონე პაციენტებში HBV-ის სკრინინგის მქონე კვლევების ხარჯეფექტურობა აჩვენებს, რომ სკრინინგი ხარჯის თვალსაზრისით სასარგებლოა იმ პაციენტებში, რომლებსაც აქვთ არაპოჯკინის ლიმფომა, რომლებშიც იგეგმება რიტუქსიმაბის მიღება და შეიძლება არ იყოს ხარჯეფექტური ძუძუს კიბოს მქონე პაციენტებში, რომლებშიც იგეგმება ადიუვანტური ქიმიოთერაპიის გამოყენება, თუკი გავრცელებულია HBV ინფექცია. მეტიც, HBV-ის სკრინინგის ხარჯეფექტურობის კვლევა ზოგად პოპულაციაში აჩვენებს, რომ სკრინინგი ხარჯეფექტურია მაშინაც კი, როდესაც HBV ინფექცია 0.3%-ის დონეზეა. პაციენტთა ამ პოპულაციაში სკრინინგის შემაკავებელ ფაქტორებს წარმოადგენს ტესტირების ფასი, სკრინინგის ცრუ-დადებითი შედეგების შესაძლებლობა და HBV ინფექციის ახალი დიაგნოზის პოტენციური ემოციური და ფინანსური გავლენა. ამის საწინააღმდეგოდ, სკრინინგის სარგებელი გულისხმობს ქრონიკული HBV ინფექციის ან ალაგებული HBV ინფექციის ადრეული იდენტიფიკაციას იმ პაციენტებში, რომლებშიც მოხდა იმუნოსუპრესიული თერაპიით მკურნალობა და პროფილაქტიკის გამოყენება, რათა მომხდარიყო რეაქტივაციის, ავადობისა და სიკვდილობის რისკის მინიმუმამდე დაყვანა.

AGA იძლევა HBV-ზე სკრინინგის რეკომენდაციას (HBsAg და ანტი-HBc, რასაც თან სდევს სენსიტიური HBV-ის დნმ ტესტირება, თუკი დადებითია) პაციენტებში, რომლებსაც ზომიერი ან მაღალი რისკი აქვთ და რომლებიც დაექვემდებარებიან იმუნოსუპრესიული პრეპარატით თერაპიას. (ძლიერი რეკომენდაცია; საშუალო ხარისხის მტკიცებულება)  
AGA არის HBV-ის რუტინული სკრინინგის წინააღმდეგ პაციენტებში, რომლებიც დაექვემდებარებიან იმუნოსუპრესიული პრეპარატით თერაპიას და აქვთ დაბალი რისკი. (სუსტი რეკომენდაცია; საშუალო ხარისხის მტკიცებულება)  
კომენტარები: პაციენტებმა იმ პოპულაციებიდან, რომლებშიც ქრონიკული HBV-ის სანყისი პრევალენტობა სავარაუდოდ აღემატება 2%-ს, უნდა გაიარონ სკრინინგი, დაავადების კონტროლისა და პრევენციის ცენტრისა და აშშ-ის პრევენციული სერვისების სამიზნე ჯგუფების რეკომენდაციების თანახმად.

### შეჯამება

HBVr მეტად და მეტად არის აღიარებული, როგორც კლინიკული პრობლემა, რომელიც უკავშირდება მნიშვნელოვან ავადობასა და სიკვდილობას. HBV-ის კომპლექსურობის მართვა მოიცავს რისკის მქონე პაციენტებს, ხდება რა პაციენტების რისკზე სტრატეფიცირება, HBV-ის სეროლოგიური სტატუსისა და იმუნოსუპრესიის მიხედვით, რათა მოხდეს პროფილაქტიკისთვის გამოყენებული მკურნალობის ტიპის ფრთხილად შერჩევა. GRADE-ის ჩარჩოს გამოყენებით, ეს გაიდლაინი გვთავაზობს რეკომენდაციებს სკრინინგის, იმუნოპროფილაქტიკის გამოყენების, რისკის სტრატეფიკაციის საფუძველზე, გამოსაყენებელი აგენტების კლასის მიხედვით. მიუხედავად გამოქვეყნებული სტატიების დიდი რიცხვისა, შემთხვევების უმრავლესობაში, ჩვენი რეკომენდაციები სუსტია, ვინაიდან ან (1) ხელმისაწვდომი მონაცემების ხარისხი და/ან HBVr-ის სანყისი რისკი დაბალი ან გაურკვეველია და/ან (2) რისკისა და სარგებლის ბალანსი კონკრეტული სტატეფიკაციისთვის, უმეტეს შემთხვევაში, მხარს არ უჭერს მის გამოყენებას. თუმცა, არსებობს ზომიერად მძლავრი მონაცემები პროფილაქტიკის შესახებ ძლიერი რეკომენდაციის გამოყენებაზე მათში, ვისაც HBVr-ის მაღალი რისკი აქვს. არსებობს მტკიცებულებების ნაკლოვანება ნებისმიერი რეკომენდაციის შემუშავებისთვის HBV-ის დნმ-ის მონიტორინგის სტრატეფიკაციასა და თერაპიული სქემით ინტერვენციაზე, HBVr-ის დიაგნოსტიკის შემდეგ.

აღიარებს რა ამ და სხვა შეზღუდვებს, აქ წარმოდგენილი რეკომენდაციები წარმოადგენს ლიტერატურის ზუსტ, მტკიცებულებებზე დაფუძნებულ შეჯამებას, რომელიც აღწერს HBVr-ის პრევენციასა და მკურნალობას. ამ გაიდლაინის მიმოხილვა, თანდართულ ტექნიკურ მიმოხილვასთან ერთად, განაპირობებს გადაწყვეტილების ერთობლივად მიღების ეფექტურ განხორციელებას, HBVr-ის რისკის მქონე პაციენტებში.

### ლიტერატურის ნუსხა იმყოფება რედაქციაში

*Gastroenterology 2015; 148:215-219*



# COVID-19 – წვეთებიანი დამკვრობელი

შოთა ტაბატაძე  
Shota Tabatadze



კორონავირუსული დაავადება COVID-19 უკვე მთელ მსოფლიოს მოედო, გამოიწვია მრავალი ქვეყნის დახურვა, პნევმონია და შიში. ამასობაში კი მეცნიერები ცდილობენ გაარკვიონ, საიდან მოვიდა ამ დაავადების გამომწვევი კორონავირუსი SARS-CoV-2. როდესაც რაიმე ახალი დაავადება ჩნდება, მეცნიერები დაუყოვნებლივ მოქმედებას იწყებენ, რომ მის შესახებ რაც შეიძლება მეტი ინფორმაცია მიიღონ, რადგან ეს დაავადების შეჩერების თითქმის ერთადერთი გზაა.

პირველი ადამიანები, რომლებსაც აზიაში გავრცელებული ახალი კორონავირუსი შეხვდათ, მაშინ დაინფიცირდნენ, როცა ვირუსი ცხოველებიდან ადამიანებზე გადავიდა. როგორც ახალი მოხსენება მიუთითებს, ვირუსის პირველწყარო ცხოველები ღამურები იყვნენ.

SARS-CoV-2-ის გენომის სეკვენსირება ჩინელმა მკვლევრებმა სწრაფად მოახდინეს. ეს გახლავთ დაახლოებით 30 000 ფუძესაგან შემდგარი რნმ მოლეკულა, რომელიც 15 გენს შეიცავს, მათ შორის არის S გენები, რომელშიც ჩაშიფრულია ვირუსის გარსის ზედაპირზე არსებული ცილა (შედარებისათვის, ჩვენი გენომი დნმ-ის ორმაგი ხვეულის სახისაა და შეიცავს დაახლოებით 3 მილიარდ ფუძესა და 30 000 გენს).

შედარებითაა გენომურმა ანალიზებმა აჩვენა, რომ SARS-CoV-2 მიეკუთვნება ბეტაკორონავირუსების ჯგუფს და შესაბამისად, ძალიან ახლოს არის ვირუს SARS-CoV-თან, რომელმაც 2002 წლის ნოემბერში ჩინეთის გუანდონის პროვინციაში გამოიწვია მწვავე პნევმონიის ეპიდემია (SARS), რომელიც 2003 წელს 29 ქვეყანაში გავრცელდა. მსოფლიო მასშტაბით დაინფიცირდა 8098 ადამიანი, 774 კი გარდაიცვალა. ცნობილია, რომ ამ ვირუსის რემერვუარი იყო ცხვირნალისებრთა გვარის ღამურები (Rhinolophus), ღამურებსა და პირველ ინფიცირებულ ადამიანს შორის კი შუამავალი მასპინძლის როლი სავარაუდოდ შეასრულა პატარა ხორცისმჭამელმა ცხოველმა — აზიური პალმის ციბეტინმა (Paguma larvata).

მას შემდეგ მეცნიერებმა აღმოაჩინეს მრავალი ბეტაკორონავირუსი, ძირითადად ღამურებში, მაგრამ ზოგიერთი მათგანი ადამიანებშიც. მაგალითად, ვირუსი RaTG13, რომელიც ჩინეთის იუნანის პროვინციაში დაჭერილი შუალედური ცხვირნალისებრი ღამურიდან (Rhinolophus affinis) გამოიყვანეს, ბოლო პერიოდში დადგინდა, რომ ძალიან ჰგავს SARS-CoV-2-ს, მათი გენომური თანმიმდევრობა 96 პროცენტით იდენტურია. ასეთი შედეგი კი მიუთითებს, რომ ღამურები, განსაკუთრებით კი ცხვირნალისებრთა გვარის წარმომადგენლები, SARS-CoV-ისა და SARS-CoV-2 ვირუსების რემერვუარები არიან.



## რეკომბინაციის მექანიზმი

2020 წლის 7 თებერვალს, მეცნიერებმა დაადგინეს, რომ SARS-CoV-2-თან უფრო ახლოს მყოფი ვირუსი აღმოაჩინეს პანგოლინიში. გენომის შესაბამისობა აქ 99 პროცენტია, რაც იმაზე მიუთითებს, რომ უფრო მეტად სავარაუდო რემერვუარი პანგოლინია და არა ღამურა. თუმცა, რეცენზირების პროცესში მყოფი კვლევა იმასაც აჩვენებს, რომ ძალიან პანგოლინიდან (Manis javanica) იზოლირებული კორონავირუსის გენომი SARS-Cov-2-ისას ნაკლებად ჰგავს, 90-პროცენტის შესაბამისობით. ეს კი იმას უნდა ნიშნავდეს, რომ ამჟამად მძინვარე COVID-19-ის პანდემიაზე პასუხისმგებელი არ უნდა იყოს პანგოლინიდან იზოლირებული ვირუსი.

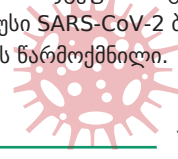
მიუხედავად ამისა, პანგოლინიდან იზოლირებული კორონავირუსი S ცილის კონკრეტულ რეგიონში 99 პროცენტით ჰგავს SARS-Cov-2-ს, რომელიც შედგება 74 ამინომჟავისგან; ეს უკანასკნელი ჩართული არიან ACE2 (ანგიოტენზინის გარდამქმნელი ცილა 2) რეცეპტორის შებოჭვის დომენში, რომელიც ვირუსს ადამიანის უჯრედებში შესვლისა და დაინფიცირების საშუალებას აძლევს. შედარებისათვის, ცხვირნალისებრი ღამურისგან იზოლირებული ვირუსი RaTG13 ამ სპეციფიკურ რეგიონში ძლიერ განსხვავებულია (მხოლოდ 77-პროცენტის მსგავსება). ეს კი იმას ნიშნავს, რომ პანგოლინიდან იზოლირებულ ვირუსს ადამიანის

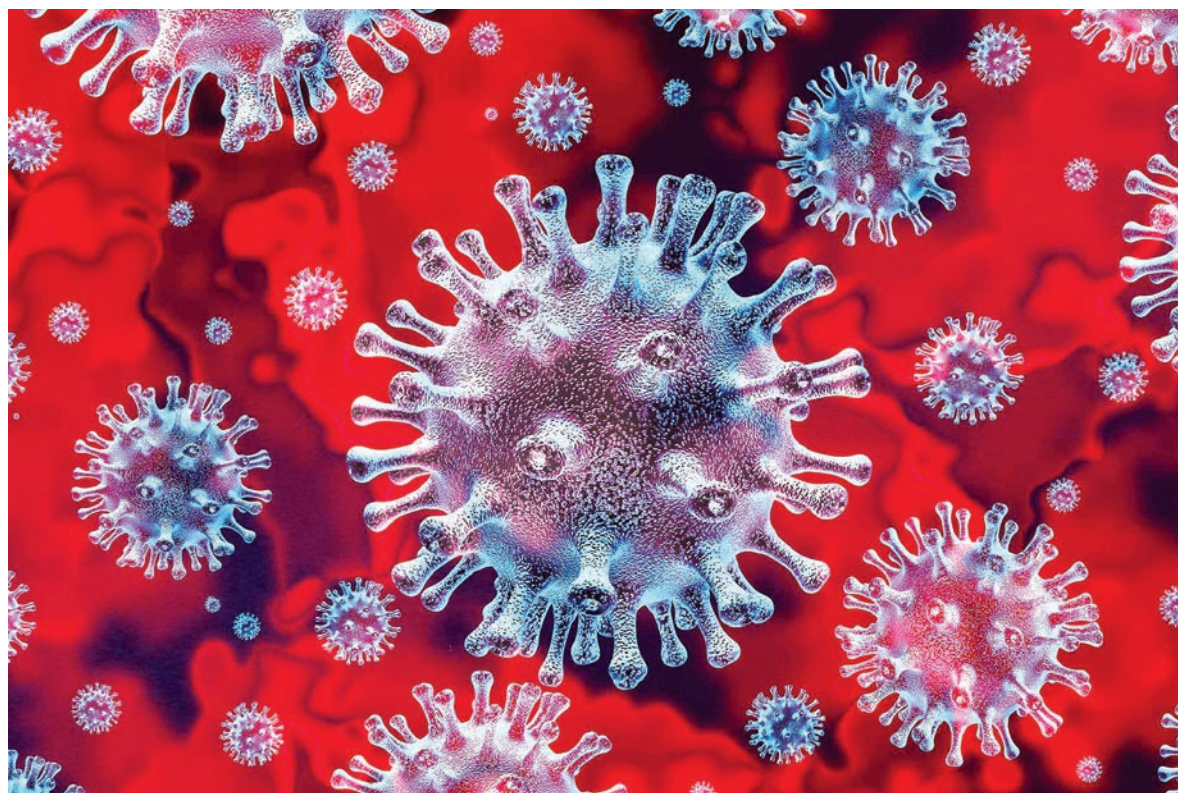
უჯრედებში შესვლა შეუძლია, ცხვირნალისებრი ღამურიდან იზოლირებულს კი არა.

გარდა ამისა, გენომური შედარებები მიუთითებს, რომ SARS-Cov-2 ვირუსი არის ორი სხვადასხვა ვირუსის რეკომბინაციის შედეგი — ერთი, რომელიც ახლოს დგას ღამურის RaTG13 ვირუსთან, მეორე კი პანგოლინის ვირუსთან. სხვა სიტყვებით რომ ვთქვათ, ეს გახლავთ ქიშკრა მანამდე არსებულ ორ ვირუსს შორის. რეკომბინაციის ეს მექანიზმი უკვე აღწერილია კორონავირუსებში, რაც განსაკუთრებით კარგად ხსნის ვირუს SARS-CoV-ის წარმოშობას. მნიშვნელოვანია ვიცოდეთ, რომ რეკომბინაცია სრულდება ახალი ვირუსის წარმოქმნით, რომელსაც პოტენციურად აქვს ახალი მასპინძელი სახეობის დაინფიცირების უნარი. იმისათვის, რათა რეკომბინაცია მოხდეს, ორმა განსხვავებულმა ვირუსმა ერთი და იგივე ორგანიზმში ერთდროულად უნდა დაინფიცირდეს.

## ბუნებრივი გადარჩევა

აღსანიშნავია, რომ იგივე დაასკვნა რამდენიმე დღის წინ ჟურნალ Nature Medicine-ში რამდენიმე დღის წინ გამოქვეყნებულმა კვლევამაც, რომელიც მკვლევართა საერთაშორისო ჯგუფმა ჩაატარა. როგორც ავტორები წერენ, ვირუსი SARS-CoV-2 ბუნებრივი ევოლუციის შედეგად არის წარმოქმნილი.





**ნახ. 1** SARS-CoV-2-ის გენომი დაახლოებით 30 000 ფუძესაგან შემდგარი რნმ მოლეკულაა, რომელიც 15 გენს შეიცავს.

„გამომდინარე იქიდან, რომ COVID-19-ის მრავალი ადრეული შემთხვევა ქალაქ უხანის ხუანანის ბაზრობასთან იყო დაკავშირებული, შესაძლებელია, რომ წყარო ცხოველი ამ ბაზრობაზე იყო წარმოდგენილი. თუ გავითვალისწინებთ იმ მსგავსებას, რაც SARS-CoV-2-სა და ლამურის SARS-CoV-ის მსგავს კორონავირუსებს შორის არსებობს, სავარაუდოა, რომ ლამურები მათი წინაპრისთვის რეგულარულად წარმოადგენენ. მიუხედავად იმისა, რომ ცხვირნალისებრი ლამურიდან აღებული RaTG13 ვირუსი SARS-CoV-2-თან ~96 პროცენტით იდენტურია, RBD რეგიონში მათი წვეტი ცილები განსხვავდება, რაც იმაზე მიუთითებს, რომ ის ეფექტიანად ვერ მიეკვრება ადამიანის უჯრედის რეცეპტორ ACE2-ს“, — წერენ მკვლევრები.

კვლევის ავტორები სასტიკად გამოიხატავენ ვირუსის ხელოვნურ წარმომავლობას.

„მაღალი პანგოლინი, რომელიც არალეგალურად იყიდება გუანდუნის პროვინციაში, შეიცავს SARS-CoV-2-ის მსგავს კორონავირუსებს. მიუხედავად იმისა, რომ გენომის თვალსაზრისით ლამურის RaTG13 ვირუსი უფრო ახლოს არის SARS-CoV-2-თან, პანგოლინის ზოგიერთი კორონავირუსი RBD რეგიონით ძლიერ მსგავსებას აჩვენებს SARS-CoV-2-თან. ეს კი ნათლად მიუთითებს, რომ SARS-CoV-2-ის წვეტმა ცილებმა ადამიანის უჯრედის რეცეპტორ ACE2-თან მიკვრის უნარი ბუნებრივი გადარჩევის გზით გამოიმუშავეს“, — წერია კვლევაში.

უხანის ვირუსოლოგიის ინსტიტუტის მეცნიერთა მიერ გამოქვეყნებული დოკუმენტი ადასტურებს, რომ სწრაფად გავრცელებადი ვირუსი იმავე ოჯახებში დაფიქსირდა, რომლებშიც 2003 წელს მწვავე რესპირატორული სინდრომი; ამ ვირუსმა მაშინ თითქმის 800 ადამიანი იმსხვერპლა.

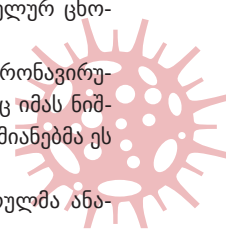
ქალაქ უხანის ჯინინტანის პოსპიტალში შვიდი პაციენტისგან აღებულ ორალურ და ანალურ ნაცხზე, ასევე სისხლის ანალიზებზე დაყრდნობით, მეცნიერებმა ვირუსის გენეტიკური გამიჯვრა შეძლეს. ამის შემდეგ, ის ცნობილ ვირუსთა მონაცემთა ბაზაში გატესტეს და აღმოაჩინეს 96,2-პროცენტული დამთხვევა ლამურებში ბინადარ კორონავირუსთან; სწორედ ლამურები მიიჩნევა მწვავე რესპირატორული სინდრომისა (SARS) და ახლო აღმოსავლეთის რესპირატორული სინდრომის (MERS) გავრცელების წყაროდაც.

აღსანიშნავია, რომ ლამურებია მიჩნეული კიდევ ერთი მომაკვდინებელი ვირუსის წყაროდ, რომელმაც 2013-2016 წლებში დასავლეთ აფრიკაში 11 000-ზე მეტი ადამიანი იმსხვერპლა; საუბარია ებოლაზე. მკვლევრებმა დაადგინეს, რომ ახალი ვირუსი მსხვერპლის ფილტვებში შესაღწევად იყენებს იმავე რეცეპტორებს, რომლებსაც SARS-ი და ინვეს ისეთ სიმპტომებს, როგორცაა ხველება, თავის ტკივილი და პნევმონია. დოკუმენტში ახალი ვირუსი, სახელად nCoV-2019 დეტალურად არის აღწერილი. მკვლევართა აზრით, ვირუსი გავრცელდა უხანის ხორცისა და ზღვის პროდუქტების ბაზრობიდან, სადაც ცხოველებს ადგილზე კლავდნენ და ასევე ყიდდნენ ველურ ცხოველებს.

აღსანიშნავია, რომ ლამურებია მიჩნეული კიდევ ერთი მომაკვდინებელი ვირუსის წყაროდ, რომელმაც 2013-2016 წლებში დასავლეთ აფრიკაში 11 000-ზე მეტი ადამიანი იმსხვერპლა; საუბარია ებოლაზე.

მკვლევრებმა დაადგინეს, რომ ახალი ვირუსი მსხვერპლის ფილტვებში შესაღწევად იყენებს იმავე რეცეპტორებს, რომლებსაც SARS-ი და ინვეს ისეთ სიმპტომებს, როგორცაა ხველება, თავის ტკივილი და პნევმონია. დოკუმენტში ახალი ვირუსი, სახელად nCoV-2019 დეტალურად არის აღწერილი. მკვლევართა აზრით, ვირუსი გავრცელდა უხანის ხორცისა და ზღვის პროდუქტების ბაზრობიდან, სადაც ცხოველებს ადგილზე კლავდნენ და ასევე ყიდდნენ ველურ ცხოველებს.

SARS-ისა და MERS-ის მსგავსად, ახალი კორონავირუსი ზოონოზური ვირუსული დაავადებაა, რაც იმას ნიშნავს, რომ პირველად ინფიცირებულმა ადამიანებმა ეს ვირუსი პირდაპირ ცხოველებისგან მიიღეს. ჩატარებულმა გენეტიკურმა და სტრუქტურულმა ანა-





ლიზებმა გამოავლინა ვირუსის საკვანძო მახასიათებელი — მისი ზედაპირის ცილა, რომელმაც შეიძლება ახსნას, რატომ აინფიცირებს ის ადამიანის უჯრედებს ასე მარტივად.

მკვლევართა ჯგუფები ასევე იკვლევენ იმ შესავლელს, რომლითაც ახალი კორონავირუსი ადამიანის ქსოვილებში აღწევს — უჯრედის მემბრანის რეცეპტორს. როგორც უჯრედის რეცეპტორი, ისე ვირუსის ცილა პოტენციური სამიზნეა პრეპარატებისთვის, რომ პათოგენი დაბლოკოს; თუმცა, მეცნიერები ამბობენ, რომ ეს ასე მალე არ მოხდება.

„ვირუსის გადაცემის გარკვევა საკვანძოა მის გადამდებობაში და სამომავლო პრევენციაში“, — ამბობს ვაშინგტონის უნივერსიტეტის ვირუსოლოგი დევიდ ვისლერი, რომელმაც 20 თებერვალს ბიოსამედიცინო რეცენზირებადდელ სერვერ bioRxiv-ზე თავისი ჯგუფის აღმოჩენები გამოაქვეყნა ვირუსის ცილის შესახებ.

ახალი ვირუსი გაცილებით ადვილად ვრცელდება, ვიდრე ის ვირუსი, რომელმაც წარსულში გამოიწვია მწვავე რესპირატორული სინდრომი, იგივე SARS-ი (ასევე კორონავირუსი) და უკვე დააინფიცირა ამ უკანასკნელზე ათჯერ მეტი ადამიანი.

უჯრედის დაინფიცირებისათვის კორონავირუსი იყენებს ცილის „წვეტებს“, რომლებიც ეკვრის და ბოჭავს უჯრედის მემბრანას; ამ პროცესს ააქტიურებს უჯრედის სპეციფიკური ფერმენტები. ახალი კორონავირუსის გენომურმა ანალიზებმა გამოაშკარავა, რომ მისი წვეტი-ცილები სხვა ახლო ნათესავი კორონავირუსის ანალოგიურ მახასიათებელთაგან განსხვავდება; ანალიზები ასევე მიუთითებს, რომ ცილებს მასზე აქვთ ადგილი, რომელიც გააქტიურებულია მასპინძელი უჯრედის ფერმენტით, რომელსაც ფურინი ეწოდება.

ეს მნიშვნელოვანია იმიტომ, რომ ფურინი ადამიანის ძალიან ბევრ ქსოვილში გვხვდება, მათ შორის ფილტვებში, ღვიძლსა და წვრილ ნაწლავებში, რაც იმას ნიშნავს, რომ ვირუსს აქვს მრავალ ორგანოზე თავდასხმის პოტენციალი, ამბობს ლი ჰუა, ახალი კორონავირუსის გავრცელების ეპიცენტრის, ჩინეთის ქალაქ უხანის ჰუაჟონგის მეცნიერებისა და ტექნოლოგიების უნივერსიტეტის სტრუქტურული ბიოლოგი. მისი თქმით, ამ აღმოჩენას შეუძლია ახსნას კორონავირუსით დაინფიცირებულ ადამიანებში შემჩნეული ზოგიერთი სიმპტომი, მაგალითად, ღვიძლის უკმარისობა. ლიმ და მისმა ჯგუფმა ვირუსის გენეტიკური ანალიზის შედეგები 23 თებერვალს გამოაქვეყნეს. მისივე თქმით, SARS-ს და ამავე გვარის სხვა კორონავირუსებს, მათ შორის ახალს, არ გააჩნიათ ფურინის აქტივაციის ადგილები.

ფურინის აქტივაციის ადგილი „ვირუსს SARS-ისგან ძალიან განსხვავებულ მდგომარეობაში აყენებს უჯრედში შეღწევის თვალსაზრისით და სავარაუდოდ, გავლენას ახდენს ვირუსის სტაბილურობაზე და შესაბამისად, გადადებამდე“, — ამბობს გარი ვითაკერი, კორნელის უნივერსიტეტის ვირუსოლოგი. მისმა ჯგუფმა კორონავირუსის წვეტი-ცილების კიდევ ერთი სტრუქტურული ანალიზი 18 თებერვალს გამოაქვეყნა.

სხვა რამდენიმე ჯგუფმა ასევე დაადგინა, რომ აქტივაციის ადგილი სავარაუდოდ ვირუსს საშუალებას აძლევს ეფექტიანად გავრცელდეს ადამიანებს შორის. რო-

გორც ისინი შენიშნავენ, ეს ადგილები ასევე გვხვდება იმ სხვა ვირუსებში, რომლებიც ადამიანებს შორის ადვილად ვრცელდება, მათ შორის, გრიპის ვირუსის ძლიერ შტამებში. ამ ვირუსებში აქტივაციის ადგილები გვხვდება არა წვეტი-ცილაზე, არამედ ცილაზე, რომელსაც პემაგლუტინინი ეწოდება.

**სიფრთხილე**

ზოგიერთ მკვლევარს მიაჩნია, რომ აქტივაციის ადგილის როლი კორონავირუსის ადვილად გავრცელებაში გადაჭარბებულია.

„არ ვიცი, ის მართლაც დიდ როლს თამაშობს თუ არა“, — ამბობს ტეხასის უნივერსიტეტის სტრუქტურული ბიოლოგი ჯეისონ მაკლენანი, რომლის ჯგუფმაც ასევე ჩაატარა კორონავირუსის სტრუქტურული ანალიზი.

მეცნიერთა ნაწილი სიფრთხილეს იჩენს გრიპისა და ახალი კორონავირუსის ფურინის აქტივაციის ადგილის შედარებისას. გრიპის ვირუსების ზედაპირის ცილა პემაგლუტინინი არ ჰგავს ან დაკავშირებული არ არის კორონავირუსების წვეტი-ცილებთან, აღნიშნავს ახალი სამხრეთ უელსის უნივერსიტეტის ვირუსოლოგი პიტერ ვაიტი.

ილინოისის უნივერსიტეტის ვირუსოლოგის, ლიჯუნ რონგის განცხადებით კი, გრიპის ვირუსს, რომელმაც 1918 წელს ესპანური გრიპის სახელით ცნობილი მოკვდინებელი პანდემია გამოიწვია, ფურინის აქტივაციის ადგილი სულ არ გააჩნია.

ვითაკერის განცხადებით, აქტივაციის ადგილის ფუნქციის შესაძენებლად საჭიროა უჯრედის ან ცხოველის მოდელებში კვლევა.

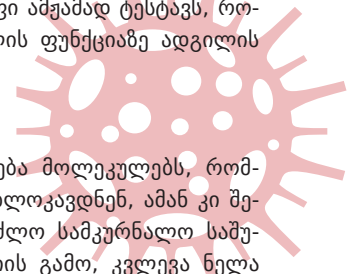
„კორონავირუსები არაპროგნოზირებადია და ხშირად, კარგი ჰიპოთეზა არასწორი აღმოჩნდება ხოლმე“, — ამბობს ვითაკერი. მისი ჯგუფი ამჟამად ტესტავს, როგორ მოქმედებს წვეტი-ცილის ფუნქციაზე ადგილის მოშორება ან შეცვლა.

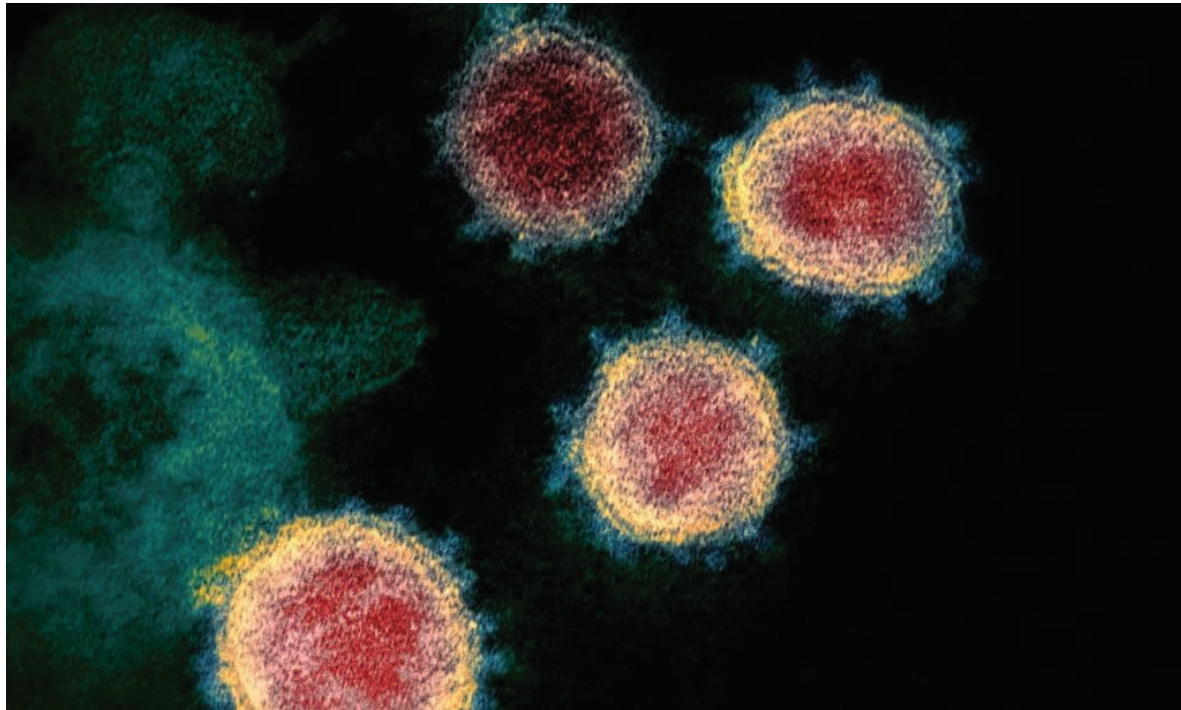
**ნამლის სამიზნეები**

ლის ჯგუფი ასევე აკვირდება მოლეკულებს, რომლებიც შეიძლება, ფურინს ბლოკავდნენ, ამან კი შესაძლოა მიგვიყვანოს შესაძლო სამკურნალო საშუალებამდე. თუმცა, ეპიდემიის გამო, კვლევა წელა მიმდინარეობს; ლი კამპუსში ცხოვრობს და ამჟამად ერთადერთია საკუთარ ჯგუფში, რომელსაც ლაბორატორიაზე წვდომა აქვს.

მაკლელანის ჯგუფმა ტეხასში აღმოაჩინა კიდევ ერთი მახასიათებელი, რომელმაც შეიძლება ახსნას, თუ რატომ აინფიცირებს ახალი კორონავირუსი ადამიანის უჯრედს ასე წარმატებით. მათმა ექსპერიმენტებმა აჩვენა, რომ წვეტი-ცილა ადამიანის უჯრედის რეცეპტორს, ანგიოტენზინის გარდამქმნელ ფერმენტ 2-ს (ACE2) სულ მცირე ათჯერ მჭიდროდ ეკვრის, ვიდრე SARS-ის ვირუსის წვეტი-ცილა.

ეს მახასიათებელი ვესლერის ჯგუფმაც აღმოაჩინა, რაც იმაზე მიუთითებს, რომ რეცეპტორი კიდევ ერთი პოტენციური სამიზნეა ვაქცინების ან სამკურნალო საშუალებებისთვის. მაგალითად, პრეპარატმა, რომელიც რეცეპტორს ბლოკავს, შეიძლება, კორონავირუსს უჯრედში შესვლა გაურთულოს.





**ნახ. 2** ცილაში მომხდარ პატარა მუტაციას რამდენად სხვადასხვანაირი ნაკვეთებისა და შვერილების წარმოქმნა შეუძლია, ეს მახასიათებლები კი შემდეგ ცვლიან იმ გზებს, რომლითაც ვირუსული ნაწილაკი ჩვენი უჯრედების რეცეპტორებს ეკრობა.

ერთ-ერთი ასეთი კვლევა სულ ახლახან დაასრულა მინესოტის უნივერსიტეტის ჯგუფმა, რომელიც COVID-19-ის გამომწვევი ვირუსის, SARS-CoV-2-ის ზედაპირიდან გამოშვებული „წვეტი“ ცილების სტრუქტურას სწავლობდა. ჯგუფი იმედოვნებს, რომ მათი კვლევა ხელს შეუწყობს ახალი პრეპარატის შექმნას.

„ზოგადად, ვირუსული ცილის სტრუქტურულ მახასიათებელთა შესწავლა ყველაზე მნიშვნელოვანია, რადგან ადამიანის უჯრედთან კონტაქტს ვირუსის სწორედ ეს ნაწილი ამყარებს. მხოლოდ ამის შემდეგ შეგვიძლია შევქმნათ პრეპარატები, რომლებიც ამ მახასიათებლებს ეძებენ და ბლოკავენ მათ აქტივობას, შეიძლება ითქვას, რომ ახშობენ მათ რადარს“, — განმარტავს მინესოტის უნივერსიტეტის ბიოსამედიცინო მკვლევარი ფენგ ლი.

ჯგუფმა დაადგინა, რომ SARS-CoV-2-ის კორონავირუსულ შტამს აქვს მხოლოდ რამდენიმე მუტაცია, რაც განსაკუთრებულად კომპაქტურ „გამონაშვებს“ წარმოქმნის წვეტი ცილაში. ეს გამონაშვერი კიდევ უფრო კომპაქტურია SARS ვირუსში და შეიძლება სწორედ ეს იყოს იმის ერთ-ერთი მიზეზი, რის გამოც ეს ახალი შტამი ასე ადვილად შედის და აინფიცირებს ადამიანს, რაც საბოლოოდ იწვევს დაავადება COVID-19-ს.

„3D სტრუქტურა გვაჩვენებს, რომ იმ ვირუსისგან განსხვავებით, რომელმაც 2002-2003 წლებში SARS-ის ეპიდემია გამოიწვია, ახალ კორონავირუსს განვითარებული აქვს ადამიანის რეცეპტორის შებოჭვის ახალი სტრატეგია, რომლის საშუალებითაც ის მას უფრო მჭიდროდ ეკვრის“, — უთხრა ლიმ The Guardian-ს. მისი თქმით, ადამიანის რეცეპტორზე ასე მჭიდროდ მიკვრა ვირუსს ადამიანის უჯრედის ადვილად ინფიცირებასა და ადამიანებს შორის გავრცელებაში ეხმარება.

ჯგუფმა ასევე შეისწავლა კორონავირუსის ასეთივე

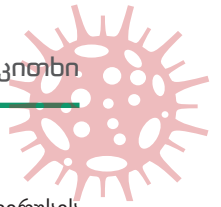
შტამები ღამურებსა და პანგოლინებში. შედეგად დაადგინეს, რომ ღამურის შტამს რამდენიმე მუტაცია უნდა განეცადა, რათა მის წვეტი ცილებს ის ფორმა მიეღო, რომელიც ადამიანის უჯრედს კარგად ეკვრის. თუმცა, პანგოლინში აღმოჩენილი კორონავირუსის ერთი კონკრეტული შტამი განსაკუთრებით კარგად მოერგო ადამიანის რეცეპტორს, რამაც ცოტა უფრო მეტი წონა შესძინა ჰიპოთეზას, რომლის მიხედვითაც პანგოლინები ამ ვირუსის შუამავალი მასპინძელი (ღამურასა და ადამიანს შორის) აღმოჩნდა. ჯგუფს იმედი აქვს, რომ ახალი მოდელი მკვლევართა სხვა ჯგუფებს ამ ვირუსის საწინააღმდეგო პრეპარატებისა და ვაქცინების შექმნაში დაეხმარება.

„ჩვენი კვლევა შეიძლება ერთგვარი სახელმძღვანელო აღმოჩნდეს მონოკლონური ანტისხეულების შესაქმნელად, რომლებმაც პრეპარატის მსგავსად უნდა იმოქმედონ — ამოიციონ და გააუვნებელყო წვეტი ცილების ის ნაწილი, რომელიც ადამიანის უჯრედის რეცეპტორს ეკვრის; ანდაც, ეს ნაწილი შეიძლება ვაქცინის შექმნის საფუძველი გახდეს“, — ამბობს ლი. თუმცა, ამ ეტაპზე საჭიროა დიდი სიფრთხილე. კვლევები ყოველდღიურად იხვეწება. მიუხედავად იმისა, რომ ეს მოდელი იმედისმომცემია, კვლევის დროს გამოიყენეს ვირუსის წვეტი ცილის მხოლოდ მცირე ფრაგმენტი — მისი მხოტავი დომენი და შესაბამისად, შეიძლება, ბევრი რამ ჯერ კიდევ გაურკვეველი იყოს.

ახალი კორონავირუსის წარმოშობის შესახებ კვლევა რამდენიმე საინტერესო შესაძლებლობას გვთავაზობს. ერთ-ერთი სცენარის მიხედვით კი, ეს ვირუსი ადამიანთა პოპულაციაში შეიძლება საკმაოდ დიდი ხნის განმავლობაში ცირკულირებდა სრულიად უსაფრთხოდ, სანამ პანდემიური გახდებოდა.

„შესაძლებელია, რომ ადამიანებში SARS-CoV-2-ის





წინაპარი გადმოვიდა, ადამიანიდან ადამიანზე გადადებისას მიმდინარე ადაპტაციის პროცესში კი შეიძინა ახალი გენომური მახასიათებლები”, — წერენ ახალ კვლევაში ამერიკელ, ბრიტანელ და ავსტრალიელ მკვლევართა ჯგუფები.

მათივე ვარაუდით, ეს ადაპტაციები ამ მახასიათებლების შექმნისთანავე აძლევს პანდემიას დაძვრისა და შემთხვევათა საკმაოდ დიდი კლასტერების წარმოქმნის საშუალებას. მკვლევრებმა ანალიზები ჩაუტარეს SARS-CoV-2-ისა და სხვა მსგავს კორონავირუსთა გენომურ მონაცემებს; შედეგად კი დაადგინეს, რომ SARS-CoV-2-ის წვეტი ცილების ის სექცია, რომელიც ადამიანის უჯრედის რეცეპტორებს ბოჭავს (RBD) და უჯრედში აღწევს, ამ საქმეში საკმაოდ ეფექტიანია და ამის მიზეზი ბუნებრივი გადარჩევა უნდა იყოს.

„ცნობილ კორონავირუსთა ჩვენს ხელთ არსებული გენომური თანმიმდევრობის მონაცემების შედარების შედეგად, მტკიცედ შეგვიძლია განვსაზღვროთ, რომ ვირუსი SARS-CoV-2 სათავეს იღებს ბუნებრივი პროცესების შედეგად“, — ამბობს ჯგუფის ერთ-ერთი წევრი, იმუნოლოგი Scripps Research-ის ცენტრიდან, კრისტიან ანდერსენი. „ვირუსის ორი მახასიათებელი — წვეტი ცილებში, მუტაციები რეცეპტორის შემოჭველდომენის (RBD) სექციაში და მისი განსხვავებული ხერხემალი სრულიად გამორიცხავს, რომ SARS-CoV-2 შეიძლება ლაბორატორიული წარმოშობის იყოს“, — ამბობს ანდერსენი.

ვირუსის წარმოშობის შესახებ ჯგუფი განიხილავს ორ

საკმაოდ სიცოცხლისუნარიან ჰიპოთეზას.

პირველი — ბუნებრივი გადარჩევა მოხდა ვირუსის ცხოველ მასპინძელში, იქამდე, ვიდრე ის ადამიანებს გადაედებოდა. როგორც ჯგუფი განმარტავს, მიუხედავად იმისა, რომ ღამურებსა და პანგოლინებში აღმოჩენილ კორონავირუსებში SARS-CoV-2-ის მსგავსი გენომები გამოვლინდა, არც ერთი მათგანი არ არის ზუსტად იგივე. „მიუხედავად იმისა, რომ ჯერჯერობით არ გვიპოვია ცხოველის არც ერთი ისეთი კორონავირუსი, რომელიც შეიძლება SARS-CoV-2-ის პირდაპირ წინაპრად ჩავთვალოთ, ღამურებსა და სხვა ცხოველებში არსებული კორონავირუსების მრავალსახეობა ჯერ ძირითადად შეუსწავლელია“, — წერენ მკვლევრები.

მეორე ჰიპოთეზის მიხედვით კი, ბუნებრივი გადარჩევა ადამიანებში მოხდა, მას შემდეგ რაც ვირუსი მათ ცხოველიდან გადაედო. „მეორე სცენარის მიხედვით, ახალი კორონავირუსი ცხოველებიდან ადამიანებში იქამდე გადმოვიდა, ვიდრე მას ადამიანებში დაავადების გამოწვევა შეეძლებოდა“, — ამბობს აშშ-ის ჯანდაცვის ეროვნული ინსტიტუტის დირექტორი ფრენსის კოლინსი.

„ამის შემდეგ, წლობით ან ათწლეულობით მიმდინარე თანდათანობითი ევოლუციური ცვლილებების შედეგად, ვირუსმა დროთა განმავლობაში შეიძინა ადამიანიდან ადამიანში გავრცელებისა და სერიოზული, ზოგჯერ სიცოცხლისათვის საფრთხის შემცველი დაავადების გამოწვევის უნარი“, — განმარტავს კოლინსი.



## ახალი კორონავირუსის პოტენციური ვაქცინები და სამკურნალო პრეპარატები

მიუხედავად იმისა, რომ მედიცინას ჯერ არ აქვს ახალი კორონავირუსის ვაქცინა ან სამკურნალო საშუალება, ჯანდაცვის ექსპერტები და ფარმაცევტული კომპანიები მათ შესაქმნელად მთელ მსოფლიოში აქტიურად მუშაობენ.

ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციის გენერალური დირექტორის განცხადებით, მსოფლიოს მასშტაბით უკვე მიმდინარეობს მუშაობა 20-ზე მეტ პოტენციურ ვაქცინაზე, რომელთა მიზანია კორონავირუსით გამოწვეული დაავადების, COVID-19-ის პრევენცია.

თუმცა, ჯანდაცვის სფეროს წარმომადგენლები გამუდმებით აღნიშნავენ, რომ სულ მცირე ერთი წელი დასჭირდება რომელიმე ეფექტიანი ვაქცინის შექმნას და საჭირო თანხმობას მარეგულირებელთა მხრიდან.

ამასობაში, კლინიკურ ცდებს გადის

რამდენიმე პრეპარატი, რომლებმაც პაციენტები უნდა განკურნოს ან სიმპტომები შეუმსუბუქოს.

### შესაძლო პრეპარატები

#### • ანტივირუსული პრეპარატი რემდესივირი

ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციის ცნობით, უკვე არსებულმა ანტივირუსულმა პრეპარატმა რემდესივირმა ახალი კორონავირუსის სამკურნალო ნიშნები აჩვენა.

„ამჟამად არსებობს მხოლოდ ერთი პრეპარატი, რომელსაც ვფიქრობთ, რომ რეალური ეფექტი აქვს — ეს გახლავთ რემდესივირი“, — აღნიშნა პეკინში გამართულ პრესკონფერენციაზე ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციის გენერალური დირექტორის თანაშემწე ბრიუს ვილვარდმა.

რემდესივირი ექსპერიმენტული მედიკამენტია, რომელიც ადამი-

ანებში ებოლას სამკურნალოდ გატესტეს, მაგრამ კვლევებმა დაადგინა, რომ ამისათვის ის არაეფექტიანი აღმოჩნდა. ამერიკული ბიოტექნოლოგიური კომპანია Gilead Sciences-ის მიერ შექმნილმა ამ პრეპარატმა რამდენიმე ცდა უნდა გაიაროს.

აშშ-ის ჯანდაცვის ეროვნული ინსტიტუტის ცნობით, ერთ-ერთი კლინიკური ცდა ნებრასკის უნივერსიტეტის სამედიცინო ცენტრში, ქალაქ ომაჰაში მიმდინარეობს. პირველი მონაწილეა ამერიკელი, რომლის ევაკუაციაც იაპონიაში გაჩერებული საკრუიზო გემიდან მოხდა. მონაწილეებს 200 გრამ რემდესივირს ინტრავენურად გაუკეთებენ საავადმყოფოში შეყვანისას, ათი დღის განმავლობაში კი კიდევ 100 გრამს. იქნება, კვლევის პლაცებო ჯგუფიც, რომელიც მიიღებს რემდესივირის მსგავს ხსნა-

რს, რომელიც მხოლოდ არააქტიურ ნივთიერებებს შეიცავს. აშშ-ის ალერგიისა და ინფექციურ დაავადებათა ინსტიტუტის დირექტორის, დოქტორ ენტონი ფოსის განცხადებით, პასუხი სულ მალე გვეცოდინება. თუ აღმოჩნდა, რომ პრეპარატი მოქმედებს, ხელთ გვექნება ეფექტიანი პრეპარატი. მედიკამენტის მწარმოებლის, Gilead Sciences-ის განცხადებით, მარტიდან აზიაში დაიწყო კორონავირუსის 1000 პაციენტის ორი რანდომიზებული კვლევა რემდესივირზე.

ერთი მათგანი ჩატარდება მძიმე სიმპტომების მქონე 400 პაციენტზე, მეორე კი საშუალო სიმპტომების მქონე 600 პაციენტზე. კვლევა დაადგენს დოზირების სხვადასხვა ხანგრძლივობის ეფექტიანობას — ორივე ჯგუფში პაციენტები პრეპარატს ხუთი და ათი დღის განმავლობაში მიიღებენ.

**აივ ინფექციის პრეპარატები:** მთელ მსოფლიოში, მათ შორის ტაილანდსა და ჩინეთში, ექიმებმა მოსინჯეს აივ ინფექციისა და გრიპის წამლების კომბინაცია.

ამ კვლევათა შედეგების შესახებ ბევრი არაფერია ცნობილი, მაგრამ ნამდვილად არსებობს რამდენიმე მიზეზი, რომელთა გამოც აივ ინფექციის ანტირეტროვირუსული პრეპარატების კვლევა ღირს. აივ-ის მსგავსად, კორონავირუსები რნმ ვირუსებია. წლების წინ, 2002-2004 წლებში, მწვავე რესპირატორული სინდრომის (SARS) ეპიდემიისას, აივ-ის პრეპარატებისა და ანტივირუსული წამლების კომბინაციამ გამოაჯანმრთელა ზოგიერთი პაციენტი. SARS სხვა სახის კორონავირუსით არის გამოწვეული. კვლევის შედეგების ნახვა შესაძლებელია ჟურნალ Thorax-ში. „წინა კორონავირუსული ეპიდემიებიდან (SARS და MERS) ჩინეთმა ისწავლა ანტირეტროვირუსული და ანტივირუსული მედიკამენტების სხვა მიზნებით გამოყენებაც, გლობალური ჯანდაცვისათვის სახიფათო ამ ახალი ვირუსული დაავადებების ნაწილობრივ სამკურნალოდ“, — ამბობს იელის უნივერსიტეტის სამოგადოებრივი ჯანდაცვის სკოლის მკვლევარი, დოქტორი სტენ ვერმანდი.



**ნახ. 3** კორონავირუსის ვაქცინისა და პრეპარატების შექმნაზე მრავალი კომპანია მუშაობს

**შესაძლო ვაქცინები**

მსოფლიოს სხვადასხვა ადგილას მოღვაწე რამდენიმე კომპანია აცხადებს, რომ მათ უკვე შექმნეს პოტენციური ვაქცინა მას შემდეგ, რაც ვირუსის შესახებ გენეტიკური ინფორმაცია მიიღეს. შედარებისათვის გეტყვით, რომ წარსულში მეცნიერებს 20 თვე დასჭირდათ SARS-ის ვაქცინის ადამიანებზე გამოცდის დაწყებამდე.

**Novavax-ი და Inovio:** კანდიდატი ვაქცინების შექმნის შესახებ ასევე იუწყებიან ამერიკული ბიოტექნოლოგიური კომპანიები, Novavax-ი და Inovio. Novavax-ი იმედოვნებს, რომ საკუთარი ვაქცინის ტესტირების პირველ ფაზას მაისში ან ივნისში დაიწყებს.

**სხვა მხარეთა ძალისხმევა:** როგორც თავადვე აცხადებენ, ვაქცინის შექმნაზე გამალებით ასევე მუშაობენ აშშ-ის ჯანდაცვის ეროვნული ინსტიტუტი; ჩინეთის ბიოტექნოლოგიური კომპანია Clover-ი, რომელიც ამ საქმეში ბრიტანულ ფარმაცევტულ კომპანია GlaxoSmithKline-თან თანამშრომლობს; ისრაელის ბიოლოგიურ კვლევათა ინსტიტუტი; აშშ-ის ფარმაცევტული გიგანტი Johnson & Johnson-ი; იაპონიის ინფექციურ დაავადებათა ეროვნული ინსტიტუტი.

**კომპანია:** Gilead Sciences Inc  
**ტიპი:** პრეპარატი

**ეტაპი:** კლინიკური ცდების მე-3 ფაზა

**სახელი:** რემდესივირი  
Gilead-ი დიდი გამოცდილების

მქონე ფარმაცევტული კომპანიაა, რომელიც ყველაზე მეტად ცნობილია C ჰეპატიტის სამკურნალო პირველი პრეპარატის, სოვალდის შექმნით. ამ პრეპარატმა სრულიად შეცვალა C ჰეპატიტის მკურნალობის სტანდარტი. კომპანიას აქვს აივ ინფექციის საწინააღმდეგო პრეპარატების შექმნის გამოცდილებაც, მათ შორის არის ტრუვადა, დაავადების პროფილაქტიკური საშუალება მის გამოვლენამდე (PrEP), რომელიც აივ ინფექციის პრევენციას ახდენს. გარდა აშშ-ისა, Gilead-ი რანდომიზებულ, კონტროლირებულ კლინიკურ ცდებს ატარებს ქალაქ უხანშიც, სადაც პრეპარატ რემდესივირს ტესტავს იმ პაციენტებში, რომლებსაც კორონავირუსით გამოწვეული პნევმონიის მსუბუქი ან საშუალო სიმპტომები აქვთ. ცდების ნებართვა კომპანიას ჩინეთის საკვებისა და წამლების ადმინისტრაციამ თებერვალში მისცა.

**კლინიკური ცდები:**

21 თებერვალს, აშშ-ის ალერგიისა და ინფექციურ დაავადებათა ეროვნულმა ინსტიტუტმა მსოფლიოს 50 ადგილზე COVID-19-ით დაავადებულ 394 პაციენტზე დაიწყო რანდომიზებული, ორმაგი ბრმა მეთოდის, პლაცებო-კონტროლირებად 3-ფაზიანი ცდა.

3 მარტს, Gilead-მა განაცხადა, რომ რანდომიზებული 3-ფაზიანი ცდა რემდესივირს გამოცდის COVID-19-ის საშუალო სიმპტომების მქონე პაციენტებში. ცდა მართმი დაიწყო და პირველი შედეგები მაისში გახდება ცნობილი.

**კომპანია:** GlaxoSmithKline  
**ტიპი:** პანდემიური დამხმარე პლატფორმა ვაქცინებისთვის  
**სახელი:** AS03 Adjuvant System  
 GSK არის ვაქცინების კიდევ ერთი წამყვანი მწარმოებელი; მათ შორის, შექმნილი აქვს ვაქცინები პაპილომაავირუსისა და სემონური გრიპის წინააღმდეგ. 3 თებერვალს ცნობილი გახდა, რომ ავსტრალიის კვინზლენდის უნივერსიტეტმა ბრიტანულ ფარმაცევტულ კომპანიას წვდომა მისცა საკუთარ ვაქცინის დამხმარე პლატფორმის ტექნოლოგიაზე, რაც ორივე მხარეს კიდევ უფრო გააძლიერებს ვაქცინის შესაქმნელად.

**კომპანია:** Inovio Pharmaceuticals Inc.  
**ტიპი:** დნმ-ზე დაფუძნებული ვაქცინა  
**ეტაპი:** პრეკლინიკური  
**სახელი:** INO-4800  
 კომპანიას აფინანსებს ოსლოში ბაზირებული ეპიდემიური მზადყოფნის კოალიცია (CEPI), რომელიც 2017 წელს მსოფლიო ეკონომიკურმა ფორუმმა დააარსა. Inovio-ს განცხადებით, უკვე დაწყებულია მცირემასშტაბიანი პრეკლინიკური ცდები.  
 Inovio ქმნის იმუნოთერაპიულ საშუალებებსა და ვაქცინებს, მაგრამ ჯერ არ აქვს პროდუქტი, რომელსაც სამკურნალო ნებართვა გააჩნია. ვაქცინა INO-4800-ის პრეკლინიკური ტესტირება 23 იანვრიდან 29 თებერვლამდე მიმდინარეობდა. კომპანიამ აპრილში დაიწყო კლინიკური ცდა, რომელშიც 30 ადამიანი იღებს მონაწილეობას. აპრილში ჩატარდა ადამიანებზე ცდები ჩინეთსა და სამხრეთ კორეაში; როგორც Inovio იუწყება, ცდის პირველი შედეგები შემოდგომაზე ექნება, ვაქცინის 1 მილიონი დოზა კი წლის ბოლოსთვის მზად იქნება დამატებითი კლინიკური ცდების ან გადაუდებელი მოხმარებისათვის.

**კომპანია:** Johnson & Johnson  
**ტიპი:** ვაქცინა  
**სახელი:** უცნობია  
 11 თებერვალს, Johnson & Johnson-მა განაცხადა, რომ ვაქცინის კანდიდატის ტესტირებაზე აშშ-ის ბიოსამედიცინო კვლევებისა და განვითარების სამმართველოსთან (BARDA) ერთად მუშაობს. იყენებს ტექნოლოგიას, რომელიც ვაქცინის შექმნის პროცესს ამარტივებს და რომელიც უკვე გამოიყენა ებოლას ექსპერიმენტული ვაქცინის შექმნისას. კომპანია იმედოვნებს, რომ კლინიკური ცდების პირველ ფაზას წლის ბოლომდე დაიწყებს.

**კომპანია:** Moderna Inc  
**ტიპი:** რნმ-ზე დაფუძნებული ვაქცინის კანდიდატი  
**ეტაპი:** პრეკლინიკური  
**სახელი:** mRNA-1273  
 23 იანვარს, COVID-19-ის სანინა-აღმდეგ ვაქცინის შექმნისათვის Moderna-მ დაფინანსება CEPI-სგან მიიღო. 24 თებერვალს, კომპანიამ განაცხადა, რომ ვაქცინა mRNA-1273-ის პირველი პარტია პირველი კლინიკური ცდებისთვის აშშ-ის ალერგიისა და ინფექციურ დაავადებათა ეროვნულ ინსტიტუტს გაუგზავნა.  
 ინსტიტუტის განცხადებით, mRNA-1273-ის, როგორც COVID-19-ის ვაქცინის კლინიკური ცდის პირველი ფაზა 45 ჯანმრთელ ადამიანზე 19 მარტს დაიწყო. ცდები 2021 წლის 1 ივნისს უნდა დასრულდეს.

**კომპანია:** Regeneron Pharmaceuticals Inc.  
**ტიპი:** პრეპარატი  
**ეტაპი:** პრეკლინიკური  
**სახელი:** უცნობია  
 4 თებერვალს Regeneron-მა განაცხადა, რომ მუშაობს COVID-19-ის სამკურნალო მონოკლონალურ ანტისხეულებზე. კომპანიის პლატფორმა სახელად VelocImmune, პრეკლინიკურ ცდებში იყენებს

გენური ინჟინერიით გამოყვანილ თაგვებს ადამიანის იმუნური სისტემით. კომპანიის პრესსპიკერის განცხადებით, ათასობით პროფილაქტიკური დოზა ადამიანებზე ტესტირებისთვის მათ აგვისტოს ბოლოსთვის ექნებათ მზად.

**კომპანია:** Sanofi  
**ტიპი:** ვაქცინა  
**ეტაპი:** პრეკლინიკური  
**სახელი:** უცნობია  
 18 თებერვლიდან, BARDA-სთან ერთად Sanofi მუშაობს პრეკლინიკური ვაქცინის კანდიდატის ტესტირებაზე, რომლისთვისაც იყენებს თავის რეკომბინანტ დნმ პლატფორმას. ამ ფრანგულ კომპანიას ვაქცინების წარმოების დიდი გამოცდილება გააჩნია; წარსულში ასევე მუშაობდა გრიპის ვაქცინებზე.

**კომპანია:** Takeda Pharmaceutical Company Ltd.  
**ტიპი:** პრეპარატი  
**ეტაპი:** პრეკლინიკური  
**სახელი:** TAK-888  
 COVID-19-ის სამკურნალო პრეპარატების შექმნისათვის დაწყებულ რბოლას იაპონური კომპანია Takeda ახლახან შეუერთდა. 4 მარტს კომპანიამ განაცხადა, რომ ჰიპერემიუნურ გლობულინებს (ცილოვანი ნივთიერება) გატესტავს ინფექციის მაღალი რისკის ქვეშ მყოფ ადამიანებში. Takeda-ს განცხადებით, კვლევისათვის მას ესაჭიროება COVID-19-ისგან განკურნებულ ადამიანთა პლაზმა.

**კომპანია:** Vir Biotechnology Inc.  
**ტიპი:** პრეპარატი  
**ეტაპი:** პრეკლინიკური  
 25 თებერვალს კომპანიამ განაცხადა, რომ შანხაიში ბაზირებულ კომპანია WuXi Biologics-თან ერთად მუშაობს მონოკლონალური ანტისხეულების, როგორც COVID-19-ის სამკურნალო საშუალების ტესტირებაზე.

ლიტერატურის ნუსხა იმყოფება რედაქციაში (ნყარო 55)

Nature Medicine volume 26, pages 450-452 (2020)

# ირბესარტანის გამოყენება მარფანის სინდრომის დროს (AIMS): ორმაგად ბრმა, პლაცებოთი კონტროლირებული რანდომიზებული კვლევა

მაიკლ მულენი\*,

ბარცის გულის ცენტრი, ლონდონი, დიდი ბრიტანეთი

ქსუ იუნ ჯინი\*,

ქორ ექო ლაბი, ოქსფორდის უნივერსიტეტი, ოქსფორდი, დიდი ბრიტანეთი

ენ ჩაილდი,

მოლეკულური და კლინიკური კვლევითი ინსტიტუტი, ლონდონი, დიდი ბრიტანეთი

ა გრევემ სტუარტი,

ბრისტოლის უნივერსიტეტი, ბრისტოლი, დიდი ბრიტანეთი

მეთიუ დოდი,

ლონდონის ჰიგიენისა და ტროფიკული მედიცინის სკოლა, ლონდონი, დიდი ბრიტანეთი

ხოსე ანტონიო არაგონ-მარტინი,

მოლეკულური და კლინიკური კვლევითი ინსტიტუტი, ლონდონი, დიდი ბრიტანეთი

დევიდ გეიზი,

ვესტმინსტერის უნივერსიტეტი, ლონდონი, დიდი ბრიტანეთი

ანატოლი კიოტსეკოლდუ,

ოქსფორდის გულის ცენტრი, ოქსფორდი, დიდი ბრიტანეთი

ლი იუანი,

ოქსფორდის გულის ცენტრი, ოქსფორდი, დიდი ბრიტანეთი

ჯიანგტინგ ჰუ,

ოქსფორდის გულის ცენტრი, ოქსფორდი, დიდი ბრიტანეთი

კლერ ფოლი,

ნჰს, კემბრიჯი, დიდი ბრიტანეთი

ლაურა ვან დიკი,

ლონდონის ჰიგიენისა და ტროფიკული მედიცინის სკოლა, ლონდონი, დიდი ბრიტანეთი

როზმარი ნაითი,

ლონდონის ჰიგიენისა და ტროფიკული მედიცინის სკოლა, ლონდონი, დიდი ბრიტანეთი

ტიმ კლეიტონი,

ლონდონის ჰიგიენისა და ტროფიკული მედიცინის სკოლა, ლონდონი, დიდი ბრიტანეთი

ლორნა სვონი,

ტორონტოს გულის ცენტრი, ტორონტო, კანადა

გულიზ ერდემი,

მედიცინის სკოლა, აჯიბადენის უნივერსიტეტი, სტამბული, თურქეთი

დევიდ კროსმენი,

სტ. ანდრიუს უნივერსიტეტი, მედიცინის სკოლა, სტ. ანდრიუსი, დიდი ბრიტანეთი

მარკუს ფლეტერი,

ნორვიჩის სამედიცინო სკოლა, ნორვიჩი, დიდი ბრიტანეთი

AIMS-ის მკვლევარების სახელით †

**Michael Mullen, Xu Yu Jin, Anne Child, A Graham Stuart, Matthew Dodd, José Antonio Aragon-Martin, David Gaze, Anatoli Kiotsekoglou, Li Yuan, Jiangting Hu, Claire Foley, Laura Van Dyck, Rosemary Knight, Tim Clayton, Lorna Swan, Guliz Erdem, David Crossman, Marcus Flather**

## შეჯამება

**მიმოხილვა** ირბესარტანმა, ხანგრძლივი მოქმედების ანგიოტენზინ-1 რეცეპტორის შერჩევითი მოქმედების ინჰიბიტორმა, მარფანის სინდრომის დროს შეიძლება შეამციროს აორტის დილატაცია, რომელიც უკავშირდება აორტის ამრეველასა და გაგლეჯვას. ჩვენი მიზანი იყო, განგვესაზღვრა ირბესარტანის ეფექტები აორტის დილატაციის სიჩქარეზე მარფანის სინდრომის მქონე ბავშვებსა და ზრდასრულებში.

**მეთოდები** მოცემული პლაცებო-კონტროლირებადი, ორმაგად ბრმა რანდომიზებული კვლევა ჩატარდა გაერთიანებული სამეფოს 22 ცენტრში. 6-40 წლის ასაკის ინდივიდები კლინიკურად დადასტურებული მარფანის სინდრომით, შერჩეული იქნა კვლევაში ჩასართავად. კვლევის ყველა მონაწილეს მისცეს 75 მგ ლია-ეტიკეტიანი ირბესარტანი დღეში ერთხელ, შემდეგ კი რანდომულად დანიშნული 150 მგ ირბესარტანი (300 მგ-მდე, ამტანობის მიხედვით) ან შესაბამისი პლაცებო. აორტის დიამეტრი იზომებოდა ექოგრაფიულად დასაწყისში და შემდეგ ყოველწლიურად. ყველა გამოსახულების ანალიზი ხდებოდა ძირითად ლაბორატორიაში, დაფარული იყო მკურნალობის მეთოდი. პირველადი საბოლოო წერტილი იყო აორტის ფესვის დილატაციის სიჩქარე. ეს კვლევა რეგისტრირებულია ISRCTN-



ზე, ნომრით ISRCTN90011794.

**შედეგები** 2012 წლის 14 მარტსა და 2015 წლის 1 მაისის პერიოდში, მოხდა 192 მონაწილის რეკრუტირება და რანდომულად ირბესარტანის (n=104) ან პლაცებოს (n=88) დანიშვნა. ყველა მათგანზე ხდებოდა დინამიკაში დაკვირვება 5 წლის განმავლობაში. მედიანური ასაკი რეკრუტირებისას 18 წელი იყო (IQR 12–28), 99 (52%) იყო მდედრობითი სქესის, სისხლის საშუალო წნევა იყო 110/65 მმ. ვრცხ. სვ. (SD 16 და 12), 108 (56%) იღებდა β ბლოკატორებს. კვლევის დასაწყისში აორტის ფესვის საშუალო დიამეტრი იყო 34.4 მმ ირბესარტანის ჯგუფში (SD 5.8) და პლაცებოს ჯგუფში (5.5). აორტის ფესვის დილატაციის საშუალო სიჩქარე იყო 0,53 მმ წელიწადში (95% CI 0,39-დან 0,67-მდე) ირბესარტანის ჯგუფში, წელიწადში 0,74 მმ-სთან შედარებით (0,60-დან 0,89-მდე) პლაცებოს ჯგუფში, საშუალო მაჩვენებელი განსხვავებით -0,22 მმ წელიწადში (-0,41-დან -0,02-მდე, p=0,030). აორტის Z ქულაში ცვლილების სიჩქარე ასევე შემცირდა ირბესარტანით (განსხვავება საშუალოებში -0,10 წელიწადში, 95% CI -0,19-დან -0,01-მდე, p=0,035). მკურნალობის პროცესში ირბესარტანი კარგად აიტანებოდა რაიმე შესამჩნევი გვერდით მოვლენა არ გამოვლენილა.

**ინტერპრეტაცია** ირბესარტანის მიღება განაპირობებს აორტის დილატაციის სიჩქარის შემცირებას მარფანის სინდრომის მქონე ბავშვებსა და ზრდასრულებში და ასევე ამცირებს აორტული გართულებების ინციდენტობას.

**დაფინანსება** ბრიტანეთის გულის ფონდი, გაერთიანებული სამეფოს მარფანის ტრასტი, გაერთიანებული სამეფოს მარფანის ასოციაცია.

**საკვთო უფლებები** © 2019 ავტორ(ებ)ი. გამოქვეყნებულია Elsevier Ltd-ის მიერ. ეს არის ღია წვდომის სტატია CC BY 4.0 ლიცენზიის ფარგლებში.

**შესავალი**

მარფანის სინდრომი შემაერთებელი ქსოვილის დომინანტურად მემკვიდრეობითი დაავადებაა, რომელიც გამოწვეულია იმ გენის მუტაციებით, რომელიც ახდენს ფიბრილინ-1-ის კოდირებას [1]. გულ-სისხლძარღვთა სისტემის გართულებები, აორტის ფესვის დილატაციის, აშრეებისა, და გაგლეჯვის ჩათვლით, წარმოადგენს ავადობისა და სიკვდილობის წამყვან მიზეზს [2]. β ბლოკატორები რეკომენდებულია აორტის ფესვის დილატაციის სიჩქარის შესამცირებლად მარფანის სინდრომის მქონე პირებში [3,4]. მარფანის სინდრომის ექსპერიმენტული მოდელები გვამცნობს, რომ ანგიოტენზინ-II ტიპი 1 რეცეპტორის ბლოკატორებს (არბ-ე-ბი) შეუძლიათ ბიოლოგიური ბილიკების შეცვლა, მათ შორის ჭარბი TGF-β სასიგნალო მოლეკულების ჩათვლით, რასაც შეუძლია ხელი შეუწყოს აორტული გართულებების პათოგენეზის შემცირებას [5–8], შე-

დეგი ეყრდნობა კლინიკური კვლევების ობსერვაციული მონაცემებს [9]. მარფანის სინდრომის დროს რანდომიზებულმა კვლევებმა შეადარა არბ ლოსარტანის ეფექტები როგორც β ბლოკატორებთან, ისე საკონტროლო ნივთიერებასთან მიმართებაში (სადაც სტანდარტული სამედიცინო თერაპია შეიძლება შეიცავდეს β ბლოკატორებს), აორტის დილატაციის დროს [10–15], აღნიშნული მეთოდის სარგებელი კლინიკურად არ დადასტურებულა. სხვა არბ-ებს, როგორცაა ირბესარტანი, შეიძლება ჰქონდეს უფრო მეტი ბიომედეცადობა და უფრო ხანგრძლივი ნახევარდაშლის პერიოდი, ვიდრე ლოსარტანს, ასევე მეტი პოტენციური ანტიჰიპერტენზიული ეფექტი. ჩვენი მიზანი იყო, განგვესაზღვრა არბ ირბესარტანის მოქმედება აორტის დილატაციის სიჩქარეზე, მარფანის სინდრომის მქონე ბავშვებსა და ზრდასრულებში.

**კვლევა კონტექსტში**

**კვლევაზე არსებული მტკიცებულება**  
 ანგიოტენზინის რეცეპტორების ბლოკატორების რუტინული გამოყენება, მარფანის სინდრომის დროს აორტის დილატაციის შესამცირებლად, სადავო საკითხს წარმოადგენს. PubMed-ზე მოხდა ლიტერატურის მოძიება (საკვანძო სიტყვები „მარფანის სინდრომი“, „რანდომიზებული“, და „ანგიოტენზინის რეცეპტორის ბლოკატორი“), ენის ან თარიღის შემზღვევების გარეშე (ძიების ბოლო თარიღი 2018 წლის 20 ივნისი) და ჩატარდა სხვა მკვლევარებთან დისკუსია, რათა მომხდარიყო მარფანის სინდრომის დროს ანგიოტენზინის რეცეპტორების ბლოკატორების გამოყენების შესახებ ყველა რანდომიზებული კონტროლირებადი კვლევის იდენტიფიცირება. არსებული ყველაზე დიდი რანდომიზებული კვლევა ახდენდა ლოსარტანის ტესტირებას β ბლოკატორების წინააღმდეგ, აორტის დილატაციაზე მსგავსი ეფექტებით, და კიდევ ორი კვლევა ახდენდა ლოსარტანის ტესტირებას საკონტროლო ნივთიერებასთან შედარებით, ურთიერთსაპირისპირო შედეგებით. მარფანის სინდრომის დროს ირბესარტანის კვლევები არ ჩატარებულა.

**ამ კვლევის დამატებითი ღირებულება**  
 კვლევა AIMS აჩვენებს, რომ ანგიოტენზინის რეცეპტორის ბლოკატორი ირბესარტანის რუტინულად გამოყენება კარგად აიტანებოდა და უკავშირდებოდა აორტის დილატაციის უფრო დაბალ სიჩქარეებს, მარფანის სინდრომის მქონე ბავშვებსა და ზრდასრულებში, პლაცებოსთან შედარებით. ეს შედეგები გვეხმარება კლინიკოსებისა და პაციენტების ინფორმირებაში, მარფანის სინდრომის დროს ირბესარტანის გამოყენების შესახებ.

**არსებული მტკიცებულებების შედეგები**  
 AIMS კვლევის შედეგად არსებულ ცოდნას დაემატა ანგიოტენზინის რეცეპტორების ბლოკატორების თვისებები აორტის დილატაციის სიჩქარის შემცირებაში, პლაცებოსთან შედარებით. მტკიცებულება გვამცნობს, რომ ეს არის ჯგუფის ეფექტი და ინდივიდუალური პაციენტის მონაცემების დამატებითი მეტა-ანალიზი დამუშავების სტადიაშია.

**მეთოდები**

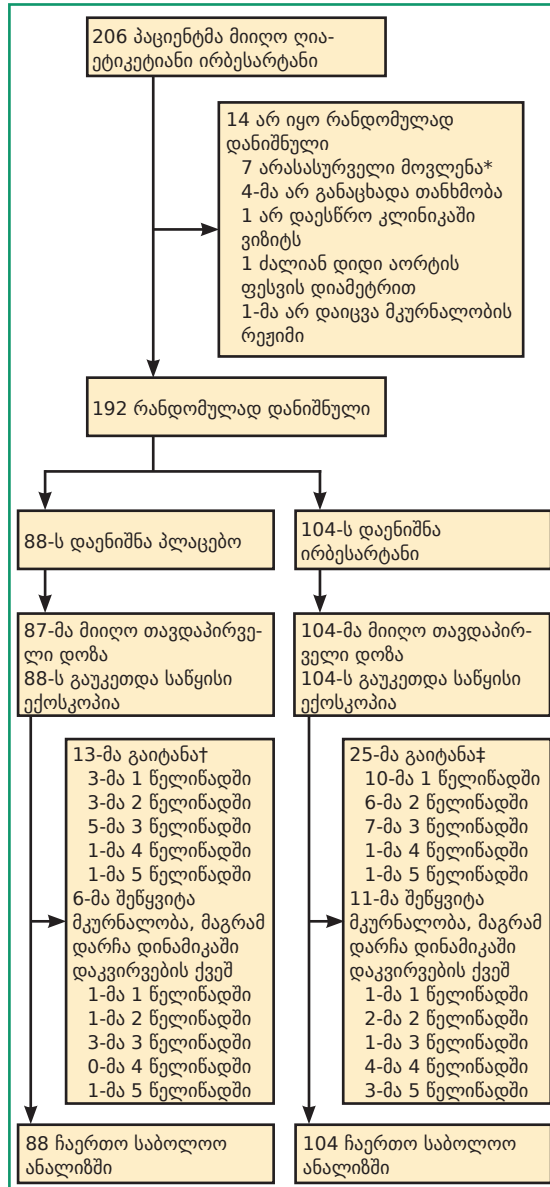
**კვლევის დიზაინი და მონაწილეები**

აორტული ირბესარტანის მარფანის კვლევის (AIMS) დიზაინი და მეთოდები შესახებ უკვე მოხსენდა [16]. მოკლედ რომ ითქვას, AIMS იყო მკვლევარის მიერ წარმართული, პლაცებოთი კონტროლირებული, ორმაგად ბრმა რანდომიზებული კვლევა, რომელიც ჩატარდა გაერთიანებული სამეფოს 22 ცენტრში, რომლებსაც გამოცდილება ჰქონდათ მარფანის სინდრომის მართვაში. კვლევის პროტოკოლი დამტკიცებული იყო გაერთიანებული სამეფოს კვლევითი ეთიკის კომიტეტის, მონაწილე დანესებულებებისა და კავშირში მყოფი მარეგულირებელი სააგენტოების მიერ. ყველა მონაწილემ, ან მათმა კანონიერმა წარმომადგენელმა, ბავშვების შემთხვევაში, წარმოადგინა წერილობითი ინფორმირებული თანხმობა. კვლევა შეესაბამება ჰელსინკის დეკლარაციის პრინციპებს.

ინდივიდები კვლევაში ჩასართავად დაიშვებოდნენ, თუკი მათი ასაკი იყო 6-დან 40 წლამდე და ჰქონდათ კლინიკურად დადასტურებული მარფანის სინდრომი, გენტის გადახედილი სადიაგნოსტიკო კრიტერიუმებისა [17] და აორტის Z ქულის გამოყენებით, რომელიც ნულს აღემატება სანყის ექოკარდიოგრაფიაზე. ინდივიდები კვლევაზე არ დაიშვებოდნენ თუკი მათ ჩატარებული ჰქონდათ ოპერაცია გულზე ან აორტაზე, ან ამგვარი იგეგმებოდა და აორტის დიამეტრი იყო მინიმუმ 4,5 სმ, ასევე სარქვლის ჰემოდინამიკურად მძიმე დაავადების შემთხვევაში, ასევე თუ ჰქონდათ მკაფიო თერაპიული ჩვენება ან არბ-ის უკუჩვენება, გულის უკმარისობა ან იყვნენ ორსულად. პოტენციურად ორსული მონაწილეები ჩართვას შეძლებდნენ, თუკი კონტრაცეფციის სანდო საშუალებებს იყენებდნენ. მონაწილეები განაგრძობდნენ მათ რუტინულ მკურნალობას. β-ბლოკატორების გამოყენება ამ პროტოკოლით არ იყო გათვალისწინებული და გამოიყენებოდა მკურნალი ექიმის გადაწყვეტილების შემთხვევაში.

**რანდომიზაცია**

ყველა მონაწილე თავდაპირველად იღებდა ლია-ექტიკტიან 75 მგ ირბესარტანს დღეში ერთხელ, რანდომიზაციამდე 4 კვირის განმავლობაში. ამის შემდეგ, მონაწილეებს, ვებ-სისტემის გამოყენებით 1:1 პროპორციით რანდომულად დაენიშნათ 150 მგ ირბესარტანი დღეში ერთხელ, 4 კვირის განმავლობაში. პარალელურად ხდებოდა რა მისი ტიტრაცია დოზამდე 300 მგ დღეში ერთხელ, იმ შემთხვევაში თუ ტოლერანტობა მაღალი იყო და წონა აღემატებოდა 50 კგ-ს, ან პაციენტი იღებდა შესაბამის პლაცებოს, 5 წლის განმავლობაში. რანდომიზაციის თანმიმდევრულობა გენერირებული იყო რანდომულად ცვლადი ჯგუფის ზომებით 2 ან 4 და სტრატეგიცირებული იყო პაციენტის ასაკის და β-ბლოკატორების პარალელური გამოყენების მიხედვით. ირბესარტანი და შესაბამისი პლაცებო წარმოდგენილი იყო ბითუმად, Sanofi-ს მიერ (რიდინგი, გაერთიანებული სამეფო) და პრეპარატის შეფუთვა, შენახვა და მომარაგება ხდებოდა Brecon Pharmaceuticals-ის მიერ (ჰეი ვაიზე, გაერთიანებული სამეფო).



**ნახ. 1:** კვლევის პროფილი

\*ეს არასასურველი მოვლენები არ იყო სერიოზული. ღოთხი არ დაესწრო, ოთხმა გაიტანა თანხმობა, სამმა არ დაიცვა მკურნალობის რეჟიმი და ორი მკვლევარის გადაწყვეტილებით მოიხსნა კვლევიდან. † ცხრა არ დაესწრო, ხუთმა გაიტანა თანხმობა, ხუთმა არ დაიცვა მკურნალობის რეჟიმი და სამი არ იყო დასაშვები.

**პროცედურები**

კვლევაში ჩართვამდე, ლია-ექტიკტიან სანყის ფაზამდე, ხდებოდა თითოეული მონაწილის სიმძლის, წონის, სისხლის წნევის, პულსის, სანყის ელექტროგრაფიის, მიღებული პრეპარატების, და თირკმლის ფუნქციის ჩანერა. თუკი პაციენტები საკვლევ პრეპარატს კარგად იტანდნენ და სურდათ კვლევაში ჩართვა, სანყისზე (რანდომიზაციისას), კვლევაში ჩართვიდან 1 თვეში და შემდგომ ყოველწლიურად ხდებოდა მათი სისხლის საერთო ანალიზისა და თირკმლის ფუნქციის გამოძვა. პაციენტებში, რომლებმაც წარმოადგინეს თანხმობა, ხდებოდა ფიბრილინი-1-ის მუტაციის ანალიზისთვის ნიმუშის აღება. ყოველწლიურად ხდებოდა თორაკალური ექოკარდიოგრაფიების გადაღება, გამოცდილი ექოკარდიოგრა-

ფების მიერ, კვლევის სტანდარტიზებული პროტოკოლისა და ექოკარდიოგრაფიული ლაბორატორიის მიერ ჩატარებული ტრენინგის მიხედვით, დამკვირვებელთა შორის და თავად დამკვირვებლის შეფასების ვარიანტების ჩათვლით. DICOM ფორმატში არსებული თითოეული ექოკარდიოგრაფიის გადაცემა ხდებოდა ექოკარდიოგრაფიის ძირითად ლაბორატორიაში ჯონ რედკლიფის ჰოსპიტალში, ოქსფორდის უნივერსიტეტი, ოქსფორდი, სადაც ერთი გამოცდილი მკვლევარი (XYJ) ახდენდა გამოსახულების ანალიზის და ინტერპრეტაციის პროცესის ზედამხედველობას, პირველადი გამოსავლის მონაცემებისთვის. ექოკარდიოგრაფიის ძირითადი ლაბორატორიისთვის დაფარული იყო საკვლევის პრეპარატის ალოკაცია, რათა მომხდარიყო ექოლოგიური გამოშვების ნაკითხვაში მიკერძოებულობის თავიდან აცილება. ხდებოდა ხარისხის კონტროლის მკაცრი პროცესების გამოყენება ანალიზის დროს, ექოკარდიოგრაფიის ამერიკის საზოგადოების გაიდლაინების თანახმად [18]. პარასტერნალური გრძივი ღერძის ჭრილიდან, აორტის ფესვის დიამეტრი იზომებოდა შიდა კიდიდან შიდა კიდემდე ტექნიკის გამოყენებით, პიკური სისტოლის დროს, ვალსავას სინუსის დონეზე, წვერით ღია წვეტებისკენ, სისხლის ნაკადის მიმართულებასთან ოთხმოცდაათი გრადუსით (პირველადი საბოლოო წერტილი; დანართი გვ. 9) და ასევე, დიასტოლის დასრულებისას. აორტის დიამეტრის დამატებითი გამოშვები კეთდებოდა და მოხსენდებოდა ცალკე. სომატური ზრდის დარეგულირებისთვის, აორტის Z ქულა გამოითვლებოდა აორტის სინუსის დიამეტრისა და სხეულის ზედაპირის ფართობის საფუძველზე, რომელიც მანამდე აღწერილი იყო Devereux-ისა და კოლეგების მიერ [19] და პეტერსენის მეთოდით [20], რომელიც გამოიყენებოდა სენსიტივობის ანალიზის სახით.

**გამოსავლები**

პირველადი გამოსავლის გამოშვას წარმოადგენდა აორტის ფესვის დიამეტრის აბსოლუტური ცვლილება წელიწადში, რომელიც იზომებოდა თორაკალური ექოკარდიოგრაფიით. აქ მოხსენებული მეთოდი გამოიყენებოდა იყო აორტის ფესვის დიამეტრის Z ქულის ყოველწლიური ცვლილების სიჩქარე, კლინიკური მოვლენების შემთხვევები, აორტის აშრეების, აორტის დილატაციის ოპერაციის, სიკვდილისა და სერიოზული გვერდითი მოვლენების ინციდენტობის ჩათვლით [16]. ამასთან, მოხსენებულია დინამიკაში დაკვირვების პერიოდისთვის ირბესარტანის ეფექტები სისხლის სისტოლურ და დიასტოლურ წნევაზე. TGF-β ნიმუშები აღებული იყო პაციენტთა ქვენაკრებში, რომლებმაც თანხმობა წარმოადგინეს. ნიმუშები გაანალიზდა ELISA-ით და სრული მეთოდები წარმოდგენილია დანართში. სერიოზული არასასურველი მოვლენების შესახებ მკვლევარების მიერ ხდებოდა მოხსენება სპეციალური ფორმების გამოყენებით და განიხილებოდა არბიტრების მიერ, რომლებსთვისაც დაფარული იყო მკურნალობის ალოკაცია. კვლევიდან გასვლის, მკურნალობის შეწყვეტის მიზეზები და მკურნალობის შესაძლო გვერდითი ეფექტები ასევე დოკუმენტირებულია.

**ცხრილი 1.** საწყისი მახასიათებლები

	პლაცებო, n=88	ირბესარტანი, n=104
ასაკი (წელი)		
6-დან <11	19 (22%)	21 (20%)
11-დან <18	26 (30%)	27 (26%)
18-დან <25	13 (15%)	22 (21%)
25-დან <41	30 (34%)	34 (33%)
სქესი		
მდედრობითი	42 (48%)	46 (52%)
მამრობითი	46 (52%)	47 (45%)
ეთნიკური კუთვნილება		
თეთრკანიანი ბრიტანელი, ირლანდიელი ან სხვა	78 (89%)	97 (93%)
აზიელი	6 (7%)	2 (2%)
შავკანიანი ამერიკელი ან კარიბელი	2 (2%)	1 (1%)
შერეული	1 (1%)	2 (2%)
სხვა	1 (1%)	2 (2%)
აორტის ფესვის დიამეტრი, მმ	34.4 (5.8)	34.4 (5.5)
აორტის Z ქულა	3.3 (2.1)	3.2 (2.0)
β-ბლოკატორების გამოყენება	52 (59%)	56 (54%)
სისხლის სისტოლური წნევა, მმ. ვრც. სვ.	109 (15)*	110 (16)
სისხლის დიასტოლური წნევა, მმ. ვრც. სვ.	64 (11)*	66 (12)
პულსი	72 (13)*	72 (14)
სიმაღლე, სმ	178 (161-186)	175 (163-187)
წონა, კგ	60.7 (44.6-73.1)	61.6 (44.0-76.8)
სხეულის მასის ინდექსი, კგ/მ <sup>2</sup>	18.9 (16.0-22.4)	19.3 (15.8-22.5)
სხეულის ზედაპირის ფართობი, მ <sup>2</sup>	1.78 (1.50-1.96)	1.78 (1.44-2.01)
ქვედა სეგმენტი, სმ	94 (84-100)*	94 (86-100)
მკლავის გარშემოწერილობა, სმ	181 (164-190)†	179 (163-192)
კრეატინინი, μმოლი/ლ	56 (14)*	56 (16)*

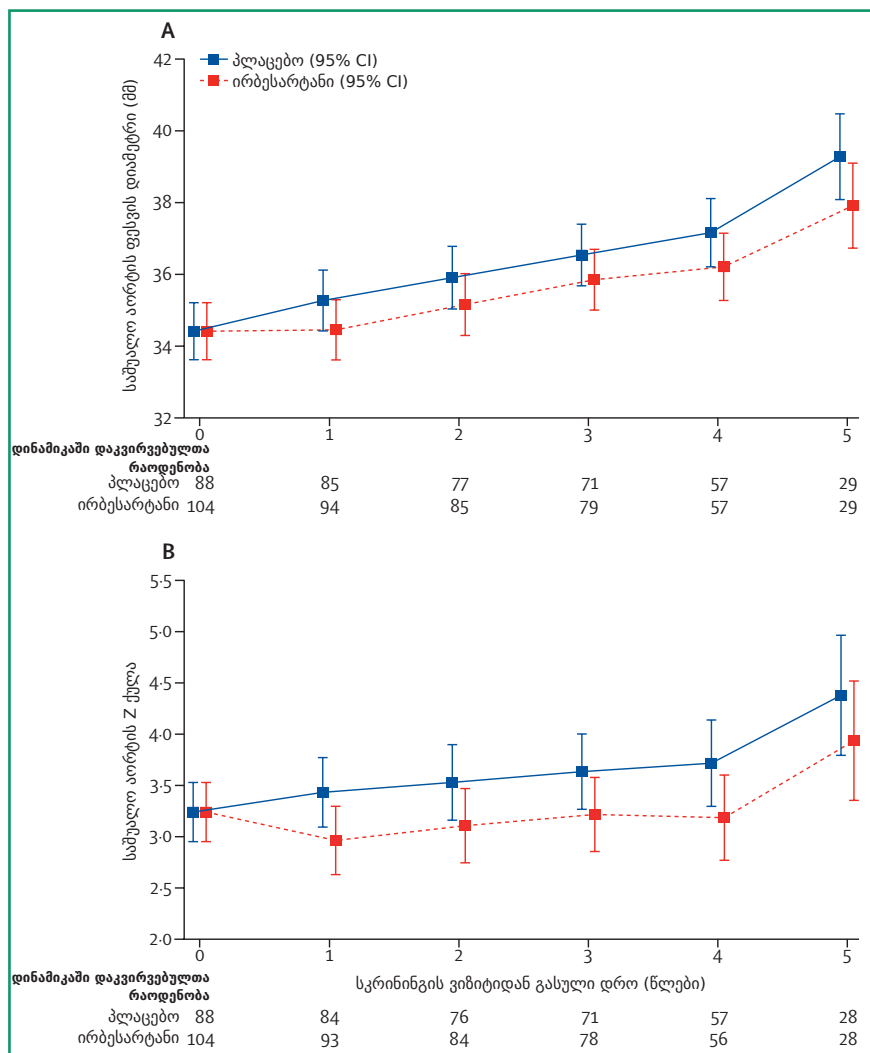
მონაცემები n-შია (%), საშუალო (SD), ან მედიანა (IQR). \*ერთ პაციენტზე არაა მონაცემები. †ორ პაციენტზე არაა მონაცემები.

**სტატისტიკური ანალიზი**

მარფანის სინდრომის დროს აორტის ფესვის დილატაციის შესახებ, არსებული ინფორმაციის საფუძველზე, მონაცემთა თავდაპირველი ნიმუშის ზომა დადგინდა აორტის ფესვის დიამეტრის 0,5 მმ-იანი შემცირების აღმოსაჩენად ირბესარტანისთვის, პლაცებოსთან შედარებით, 1,8 მმ-იანი SD-ით. მოაზრებული იყო, რომ 490 მონაწილე საკმარისი იქნებოდა ამ განსხვავების განსასაზღვრად. რეკრუტირება მოსალოდნეულ უფრო ნელა ხდებოდა და დასრულდა 192 მონაწილეზე, დინამიკაში დაკვირვების გახანგრძლივებით 5 წლამდე. კვლევის დროს ხდებოდა სტატისტიკური ანალიზებით აორტის დილატაციის სიჩქარის შეფასე-

ცხრილი 2. აორტის ფესვის დიამეტრი				
	პლაცებო	ირბესარტანი	განსხვავება (95% CI)	p მნიშვნელობა
ცვლილება აორტის ფესვის სისტოლურ დიამეტრში, მმ წელიწადში, საშუალო (95% CI)	0.74 (0.60 to 0.89)	0.53 (0.39 to 0.67)	-0.22 (-0.41 to -0.02)	0.030
აორტის ფესვის დიამეტრი, მმ				
საწყისი, საშუალო (SD), n	34.4 (5.8), 88	34.4 (5.5), 104	..	..
1 წელი, საშუალო (95% CI), n	35.3 (34.4 to 36.1), 85	34.5 (33.6 to 35.3), 94	-0.82 (-1.33 to -0.30)	0.0017
2 წელი, საშუალო (95% CI), n	35.9 (35.0 to 36.8), 77	35.2 (34.3 to 36.0), 85	-0.75 (-1.41 to -0.10)	0.024
3 წელი, საშუალო (95% CI), n	36.5 (35.7 to 37.4), 71	35.9 (35.0 to 36.7), 79	-0.67 (-1.32 to -0.03)	0.041
4 წელი, საშუალო (95% CI), n	7.1 (36.2 to 38.1), 57	36.2 (35.3 to 37.1), 57	-0.95 (-1.86 to -0.05)	0.038
5 წელი, საშუალო (95% CI), n	39.2 (38.0 to 40.4), 29	37.8 (36.7 to 39.0), 29	-1.37 (-2.83 to 0.08)	0.065

შედეგები გაკეთდა ჯგუფებს შორის, დროის თითოეულ მონაკვეთზე. დინამიკაში დაკვირვების საბოლოო ვიზიტზე, პაციენტების უმრავლესობამ ვერ მიაღწია კვლევაში მონაწილეობის 5 წელს, რაც განაპირობებს მე-4 და მე-5 წელს შორის დინამიკაში დაკვირვების მონაცემების მკვეთრ ვარდნას.



**ნახ. 2:** აორტის დიამეტრის გაზომვები დროთა განმავლობაში (A) საშუალო აორტის ფესვის დიამეტრი დროთა განმავლობაში. (B) აორტის საშუალო Z ქულა დროთა განმავლობაში. საშუალო მნიშვნელობები გამოანგარიშდა წრფივი შერეული ეფექტების მოდელის გამოყენებით, განმეორებითი გაზომვებისთვის. დინამიკაში დაკვირვების საბოლოო ვიზიტზე, პაციენტების უმრავლესობამ ვერ მიაღწია კვლევაში მონაწილეობის 5 წელს, რაც განაპირობებს მე-4 და მე-5 წელს შორის დინამიკაში დაკვირვების მონაცემების მკვეთრ ვარდნას.

ბა, რომელიც აღირიცხებოდა განმეორებითი გაზომვებითა და გამოსავლის ნაკლები მონაცემებით. პირველადი ანალიზისას ხდებოდა აორტის ფესვის დიამეტრის წლიური ცვლილების შედარებით ირბესარტანის და პლაცებო ჯგუფებს შორის. პოპულაცია მკურნალობის გაზრახვის ანალიზში პირველადი და მეორეული გამოსავლებისთვის მოიცავდა ყველა რა-

ნდომულად დანიშნულ პაციენტს, მათი ორიგინალური მკურნალობის ალოკაციის საფუძველზე. პირველადი გამოსავლების დამატებითი ანალიზი განმეორდა პაციენტებისთვის, მხოლოდ იმ წერტილამდე, როდესაც მათზე ცნობილი იყო, რომ შეწყვიტეს მკურნალობა (პროტოკოლის ანალიზი). აორტის ფესვის საშუალო წლიური დილატაციის სიჩქარე თითოეულ სამკურნალო

ჯგუფში და ამ სიჩქარეების აბსოლუტური განსხვავება გამოითვალა წრფივი შერეული ეფექტების მოდელის გამოყენებით შერეული გამოშვებისთვის [21]. ეს მოდელი ითვალისწინებს აორტის ფესვის დიამეტრის საწყის გამოშვას. პირველად ანალიზში გამოყენებული მოდელი ვარაუდობს, რომ დროთა განმავლობაში აორტის ფესვის დიამეტრის წრფივად იცვლება და სენსიტივობის ანალიზი, რომელიც ადუნებს ამ ვარაუდს, ასევე ჩატარდა შემდგენიარად: დროის თითოეულ წერტილში (1-დან 5 წლამდე), აორტის ფესვის საშუალო დიამეტრი თითოეულ სამკურნალო ჯგუფში, ამ საშუალებებს შორის აბსოლუტურ განსხვავებასთან ერთად, რომელიც გამოითვალა წრფივი შერეული ეფექტების მოდელის გამოყენებით, განმეორებითი გამოშვებისთვის. ეს მოდელი ითვალისწინებს აორტის ფესვის დიამეტრის საწყის გაზომვას [22]. მოდელი მოიცავს მუდმივ ცვლადს დროის (წლებში), სხვადასხვა კვებასა და ფერდობს, წრფივ ურთიერთქმედებას დროსა და სამკურნალო ჯგუფებს შორის, და არ ითვალისწინებს მკურნალობის ეფექტს საწყისზე. გამოყენებული იყო არასტრუქტურული ვარიანტულ-კოვარიანტული მატრიცა, რათა კორელაციების საშუალება მიეცა სხვადასხვა კვებისა და ფერდობისთვის. ეს მოდელი მორგებული იყო შემლუდულ მაქსიმალურ მსგავსებაზე. პაციენტებს დინამიკაში აკვირდებოდნენ 2-დან 5 წლამდე და ყველა შერეული წრფივი მოდელის მსგავსად.

მსგავსი მოდელები გამოყენებული იყო ირბესარტანის ეფექტის შესაფასებლად პლაცებოსთან შედარებით, აორტის დიასტოლური დიამეტრის წლიური ცვლილების სიჩქარის, აორტის Z ქულის და სისხლის სისტოლური და დიასტოლური წნევის, და 1 წელზე TGF- $\beta$ -ის განსხვავების მიხედვით. წინასწარგანსაზღვრული ქვეჯგუფოვანი ანალიზის მცირე რაოდენობა ჩატარდა ასაკის, სქესის, სისხლის წნევის,  $\beta$ -ბლოკატორების გამოყენების, და აორტის Z ქულის მიხედვით, ურთიერთქმედების სათანადო პირობების ჩართვის გზით. TGF- $\beta$  გაანალიზდა პაციენტების ქვეჯგუფში. ყველა სტატისტიკური ანალიზი ჩატარდა მკურნალობის განმზავის პრინციპით, Stata IC-ის, ვერსია 15.1-ის გამოყენებით. ეს კვლევა რეგისტრირებულია ISRCTN-ზე, ნომრით ISRCTN90011794.

### დაფინანსების წყაროს როლი

კვლევის დამფინანსებელს არ ჰქონია როლი კვლევის დიზაინის შექმნაში, მონაცემთა შეგროვებაში, მონაცემთა ანალიზში, მონაცემთა ინტერპრეტაციაში, ან ამ ანგარიშის დაწერაში. შესაბამის ავტორს ჰქონდა სრული წვდომა კვლევის ყველა მონაცემზე და საბოლოო პასუხისმგებლობა მის გაგზავნაზე გამოსაქვეყნებლად.

### შედეგები

2012 წლის 14 მარტსა და 2015 წლის 1 მაისის პერიოდში, მოხდა 192 მონაწილის რეკრუტირება; 104-ს რანდომულად დაენიშნა ირბესარტანი და 88-ს პლაცებო (ნახატი 1). მონაწილეებს დინამიკაში აკვირდებოდნენ მედიანურად 4 წლის განმავლობაში (IQR 3–5), პაციენტის ბოლო ვიზიტით 2018 წლის 12 მარტს. საწყისი მახასიათებლები კარგად იყო დაბალანსებული ჯგუფებს შორის (ცხრილი 1); მონაწილეების

მედიანური ასაკი იყო 18 წელი (12–28), 99 (52%) იყო მდედრობითი სქესის, სისხლის საშუალო წნევა იყო 110/65 მმ. ვრცხ. სვ. (SD-ები 16 და 12), და 108 (56%) მონაწილე იღებდა  $\beta$ -ბლოკატორებით მკურნალობას საწყისზე. 149 პაციენტიდან, რომელიც დათანხმდა ფიბრილინი-1 გენის მუტაციის ანალიზზე, 138-ს (93%) დაუდასტურდა, რომ ჰქონდა დადებითი მუტაცია. მეტმა პაციენტმა გაიტანა თანხმობა ირბესარტანის ჯგუფში, პლაცებოს ჯგუფთან შედარებით, მიუხედავად იმისა, რომ მათ არ ჰქონიათ მკურნალობასთან დაკავშირებული რაიმე ხილული, კავშირში მყოფი გვერდითი ეფექტი. დინამიკაში დაკვირვებისთვის დარჩენილ პაციენტებს შორის, საკვლევი მკურნალობის შეწყვეტა არ განსხვავდებოდა ორ ჯგუფს შორის (დანართი p 5). 300 მგ ირბესარტანის დოზა მიღწეულ იქნა მონაწილეთა 80%-ში, (დანართი pp 5–6).

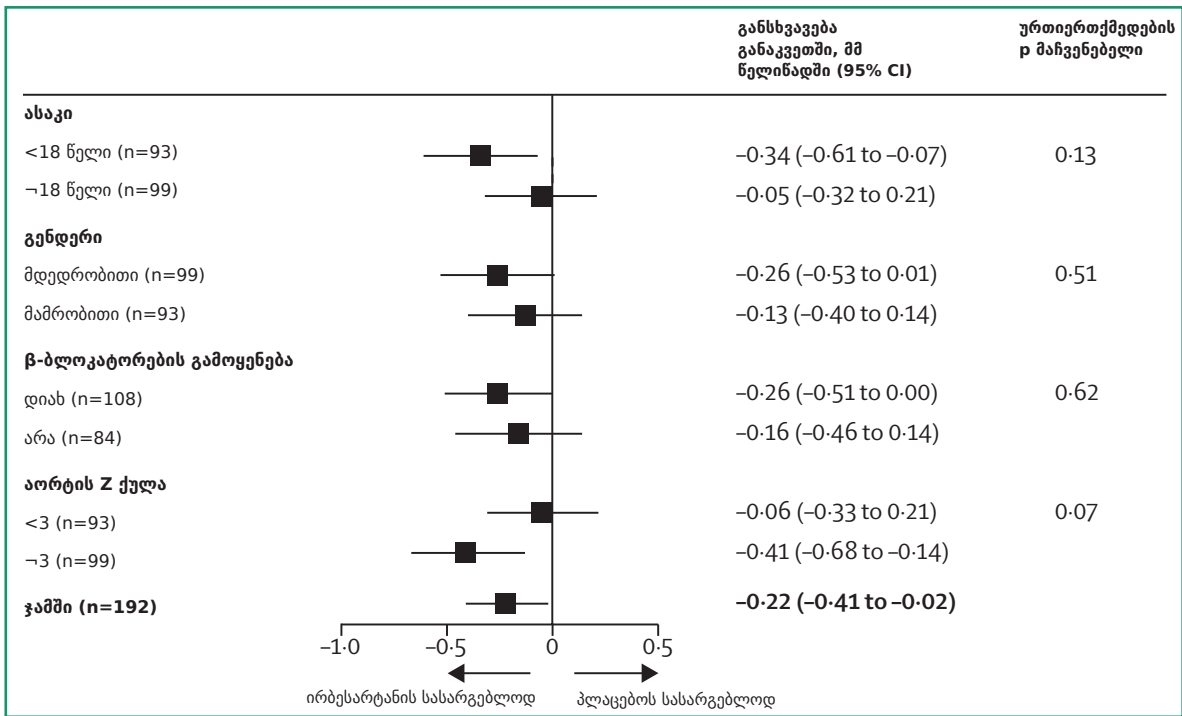
საწყისზე, საშუალო აორტის ფესვის დიამეტრი იყო 34,4 მმ (SD 5,6; ცხრილი 2). აორტის ფესვის წლიური ცვლილება სისტოლურ დიამეტრში უფრო დაბალი იყო ირბესარტანის ჯგუფში, პლაცებოს ჯგუფთან შედარებით (0,53 მმ წელიწადში [95% CI 0,39-დან 0,67-მდე], წელიწადში 0,74 მმ-ის [0,60-დან 0,89-მდე] წინააღმდეგ; განსხვავება საშუალებებში – 0,22 მმ წელიწადში [-0,41-დან -0,02-მდე],  $p=0,030$ ). მე-3 წელს მოსალოდნელი განსხვავება აორტის ფესვის საშუალო დიამეტრებში იყო -0,67 მმ (95% CI -1,32-დან -0,03-მდე,  $p=0,041$ ; ნახატი 2A; ცხრილი 2). მსგავსი აღმოჩენა ასევე ცხადი იყო, როდესაც ხდებოდა დიასტოლური დიამეტრების გამოყენება (0,62 მმ წელიწადში [95% CI 0,49-დან 0,76-მდე] ირბესარტანის ჯგუფში, წელიწადში 0,82 მმ-ის [0,68-დან 0,96-მდე] წინააღმდეგ პლაცებოს ჯგუფში; განსხვავება საშუალებებში -0,20 მმ წელიწადში [-0,39-დან -0,01-მდე],  $p=0,038$ ; დანართი გვ 6). პროტოკოლის ანალიზი ეფუძნებოდა გამოშვებს იმ წერტილში, როდესაც კვლევიდან გასულეს ჰქონდათ მსგავსი მაჩვენებლები (განსხვავება საშუალებებში -0,21 მმ წელიწადში, 95% CI -0,40-დან -0,02-მდე,  $p=0,027$ ).

აორტის ფესვის Z ქულების ცვლილების წლიური სიჩქარე უფრო დაბალი იყო ირბესარტანის ჯგუფში (0,05 წელიწადში [95% CI -0,02-დან 0,11-მდე], წელიწადში 0,15-ის წინააღმდეგ [0,08-დან 0,22-მდე]; განსხვავება საშუალებებში -0,10 წელიწადში [-0,19-დან -0,01-მდე],  $p=0,035$ ; ცხრილი 3). Z ქულის სიჩქარის საშუალო ცვლილების შედეგები ირბესარტანისთვის, პლაცებოსთან შედარებით, რომელიც ეფუძნება პეტერსენის ფორმულას [20], ძალიან მსგავსი იყო (-0,10 წელიწადში, 95% CI -0,18-დან -0,01-მდე,  $p=0,028$ ). მე-3 წელს, ნავარაუდები განსხვავება აორტის საშუალო Z ქულებში იყო -0,41 მმ (95% CI -0,73-დან -0,08-მდე,  $p=0,013$ ; ნახატი 2B; ცხრილი 3).

არ არსებობს ურთიერთქმედების მტკიცებულება  $\beta$  ბლოკატორების თანხმობა გამოყენებასთან. ირბესარტანს უკეთესი ეფექტები შეიძლება ჰქონოდა უფრო ახალგაზრდა მონაწილეებში და მათში, ვისაც საწყისზე უფრო მაღალი აორტის Z ქულა ჰქონდა, მაგრამ სტატისტიკური მტკიცებულება ამას არ უჭერდა მხარს (ნახატი 3). TGF- $\beta$ -ის კონცენტრაციები საწყისიდან 1 წლამდე 99 პაციენტისთვის დიდად არ განსხვავდებო-

ცხრილი 3. აორტის Z ქულა				
	პლაცებო	ირბესარტანი	განსხვავება (95% CI)	p მანიფესტური
ცვლილება აორტის Z ქულაში (წელიწადში), საშუალო (95% CI)	0.15 (0.08 to 0.22)	0.05 (-0.02 to 0.11)	-0.10 (-0.19 to -0.01)	0.030
აორტის Z ქულა				
საწყისი, საშუალო (SD), n	3.28 (2.10); 88	3.21 (2.00); 104	..	..
1 წელი, საშუალო (95% CI), n	3.44 (3.10 to 3.77), 84	2.96 (2.63 to 3.30), 93	-0.47 (-0.74 to -0.20)	0.0006
2 წელი, საშუალო (95% CI), n	3.53 (3.16 to 3.90), 76	3.11 (2.75 to 3.47), 84	-0.42 (-0.74 to -0.10)	0.010
3 წელი, საშუალო (95% CI), n	3.63 (3.26 to 4.00), 71	3.22 (2.86 to 3.59), 78	-0.41 (-0.73 to -0.08)	0.013
4 წელი, საშუალო (95% CI), n	3.72 (3.30 to 4.14), 57	3.18 (2.76 to 3.60), 56	-0.54 (-0.98 to -0.10)	0.016
5 წელი, საშუალო (95% CI), n	4.38 (3.80 to 4.97), 28	3.94 (3.35 to 4.52), 28	-0.45 (-1.14 to 0.25)	0.21

შედარებები გაკეთდა ჯგუფებს შორის, დროის თითოეულ მონაკვეთზე. დინამიკაში დაკვირვების საბოლოო ვიზიტზე, პაციენტების უმრავლესობამ ვერ მიაღწია კვლევაში მონაწილეობის 5 წელს, რაც განაპირობებს მე-4 და მე-5 წელს შორის დინამიკაში დაკვირვების მონაცემების მკვეთრ ვარდნას.



ნახ. 3: აორტის ფესვის დიამეტრის ცვლილებაში განაკვეთის განსხვავება

და ჯგუფებს შორის (დანართი p 7). პლაცებოს ჯგუფში, როგორც სისხლის სისტოლური, ისე დიასტოლური წნევა თანმიმდევრულად იზრდებოდა კვლევის განმავლობაში, მაშნ, როცა სისხლის წნევა მცირდებოდა ირბესარტანის ჯგუფში. განსხვავება 1 წელზე (ირბესარტანი პლაცებოსთან შედარებით) იყო -6,3 მმ. ვრცხ. სვ. (95% CI -9,8-დან -2,9-მდე) სისხლის სისტოლური წნევაში და -3,6 მმ. ვრცხ. სვ. (-6,5-დან -0,8-მდე) - სისხლის დიასტოლური წნევაში, რომელიც ნარჩუნდებოდა მთელი კვლევის განმავლობაში (დანართი pp 8, 10). პაციენტების რიცხვი, რომლებიც იტყობინებოდნენ მინიმუმ ერთი სერიოზული არასასურველი მოვლენის შესახებ, 21 (24%) იყო ირბესარტანის ჯგუფში და 24 (23%) - პლაცებოს ჯგუფში. არ ყოფილა განსხვავება ნებისმიერი სერიოზული ან გულ-სისხლძარღვთა არა-

სასურველი მოვლენების წარმოქმნაში, ირბესარტანი-სა და პლაცებოს ჯგუფებს შორის (დანართი გვ. 8-9). ჩატარდა ხუთი ოპერაცია აორტაზე ირბესარტანის ჯგუფში (აორტის ფესვის ორი არჩევითი ოპერაცია და სამი გარე სტენტის არჩევითი პროცედურა) და ოთხი - პლაცებოს ჯგუფში (აორტის ფესვის სამი არჩევითი ოპერაცია და ერთი გადაუდებელი ოპერაცია აორტის ამრევების გამო). კვლევის მსვლელობის მანძილზე არც ერთი პაციენტი არ გარდაცვლილა.

**დისკუსია**

ეს კვლევა გვანჯდის მტკიცებულებას აორტის ფესვის დილატაციის სიჩქარის შემცირებაზე მარფანის სინდრომის მქონე ბავშვებსა და ზრდასრულებში, რომლებსაც მკურნალობენ ირბესარტანით, პლაცებოსთან შედარებით, დაკვირვების 5-წლიანი პერიოდის განმ-

ვლობაში. მკურნალობა კარგად აიტანება და არაა განსხვავებები არასასურველი მოვლენების კუთხით ირბესარტანის და პლაცებოს ჯგუფებს შორის, გვერდით ეფექტებზე ეჭვის გამო.

ჩვენს კვლევას მძლავრი ორმაგად ბრმა დიზაინი ჰქონდა პლაცებოთი კონტროლის გამოყენებით, დამოუკიდებელი ძირითადი ლაბორატორია დაფარული იყო მკურნალობის მიმართ, რათა შეეფასებინა ექოკარდიოგრაფიული საბოლოო წერტილები, ბავშვების მაღალი პროპორცია, 50%-ზე მეტი მკურნალობდა  $\beta$  ბლოკატორებით და კარგად ემორჩილებოდნენ საკვლევ მკურნალობას. ჩვენ ვაწვდით მტკიცებულებას აორტის დილატაციის სიჩქარის შემცირების შესახებ იმ პაციენტებში, რომლებიც ირბესარტანს იღებენ, ნათელი იყო 1 წელში და ნარჩუნდებოდა კვლევის მთლიანი მიმდინარეობის მანძილზე. ბავშვებისა და ზრდასრულების ჩვენს კოჰორტაში ჩვენ ვიყენებდით აბსოლუტური დიამეტრის ცვლილების სიჩქარეს, როგორც პირველად საბოლოო წერტილს, ვინაიდან იგი წარმოადგენდა უფრო პირდაპირ საზომს. ჩვენი შედეგები მსგავსი იყო აორტის ფესვის დიასტოლური დიამეტრისა და Z ქულისთვისაც, რომელიც ითვალისწინებდა სომატურ ზრდას დროთა განმავლობაში. იყო დისკუსია უფრო შესაბამისი მეთოდის შესახებ Z ქულის გამოსათვლელად, მარფანის მქონე პოპულაციაში [23]. აორტის Z ქულის გამოსათვლელი ეს მეთოდები პირდაპირ იყო შემუშავებული და ვალიდირებული იმ პოპულაციაში, რომელიც აჩვენებს სომატურ ზრდას და შეიძლება არ იყოს სანდო ზრდასრულებში. ჩვენ გამოვიყენეთ დევერის მეთოდი პირველადი Z ქულის ანალიზისთვის და პეტერსენის მეთოდი სენსიტიურობის ანალიზისთვის, რომელიც ძალიან მსგავს შედეგებს გვაძლევდა ცვლილების სიჩქარის განსხვავებებში ირბესარტანისა და პლაცებოსთვის.

მარფანის სინდრომის დროს არბ-ების გამოყენების შესახებ ყველა წინა რანდომიზებული კვლევა აფასებდა ლოსარტანის გავლენას  $\beta$  ბლოკატორთან, პლაცებოთი კონტროლთან ან ღია საკონტროლო ნივთიერებასთან შედარებით [10–15]. Groenink და კოლეგები [13] გვამცნობდნენ ღია-ეტიკეტიანი ლოსარტანის სასარგებლო ეფექტს 3 წლის განმავლობაში, წელიწადში დაახლოებით 0,2 მმ-ით, რაც ჩვენი აღმოჩენის მსგავსია. კვლევა მოიცავდა მხოლოდ ზრდასრულებს, აორტის ფესვის დადგენილი დილატაციით, ჩვენი კვლევისგან განსხვავებით, სადაც ყველა პაციენტის ნახევარი 18 წელზე უმცროსი იყო. Milleron და კოლეგებმა [12] აჩვენეს მოკრძალებული, მაგრამ სტატისტიკურად უმნიშვნელო შემცირება აორტის დილატაციაში ლოსარტანის მეშვეობით, პლაცებოსთან შედარებით, მარფანის სინდრომის მქონე 303 პაციენტში, რომლებსაც დინამიკაში 3,5 წლის მანძილზე აკვირდებოდნენ.

$\beta$  ბლოკატორები შეიძლება კარგად ატანადი არ იყოს მარფანის სინდრომის მქონე ზოგიერთ პაციენტში, რომლებსაც ასთმური სიმპტომები აქვს და შეიძლება პარადოქსულად დაამძიმოს სისხლძარღვების სიმკვრივე [24]. ამგვარად,  $\beta$  ბლოკატორები და არბ-ები არაკონკურენტულია, და თუ ეფექტურია, არბ-ები შეიძლება სინერგიულად ან დამატებით გამოიყენებოდეს  $\beta$ -ბლო-

კატორებით სტანდარტულ თერაპიასთან ერთად. აშშ-ის პედიატრიული ქსელის ლოსარტანის კვლევაში ათენოლოლის წინააღმდეგ, მარფანის სინდრომის მქონე 608 პაციენტში, 6 თვიდან 25 წლამდე ასაკში [10], აორტის დილატაციის სიჩქარე არ განსხვავდებოდა ორ ჯგუფს შორის. გულის პედიატრიული ქსელის კვლევა წარმოადგენს მარფანის სინდრომის უდიდეს რანდომიზებულ კონტროლირებად კვლევას და გვამცნობს, რომ არბ-ებსა და  $\beta$  ბლოკატორებს შეიძლება მსგავსი ეფექტები ჰქონდეს აორტის დილატაციაზე [10]. AIMS კვლევაში,  $\beta$  ბლოკატორები ეძლეოდათ კლინიკური საჭიროების თანახმად და თითოეულ ჯგუფში პაციენტების დაახლოებით ნახევარი დასაწყისში იღებდა  $\beta$  ბლოკატორებს. ჩვენ ვიყენებდით კონტროლს პლაცებოთი და არა  $\beta$  ბლოკატორით, მიუხედავად იმისა, რომ  $\beta$  ბლოკატორები გამოიყენებოდა კლინიკური ჩვენებისთვის, პაციენტთა თითქმის ნახევარზე მეტში. ჩვენ ვერ ვნახეთ ირბესარტანის ეფექტთან  $\beta$  ბლოკატორების ან ნებისმიერ წინასწარგანზრახულ ქვეჯგუფში ურთიერთქმედების მტკიცებულება, მიუხედავად იმისა, რომ ამ კუთხით კვლევა შესუსტებული იყო.

სხვა კვლევებისგან განსხვავებით, AIMS აფასებდა ირბესარტანის ეფექტებს მარფანის სინდრომის დროს. ირბესარტანი არის შერჩევითი მოქმედების ანგიოტენზინ ტიპი-1-ის რეცეპტორი ბლოკატორი, უფრო მეტი ბიოშელწვეადობითა და უფრო ხანგრძლივი ნახევარდაშლის პერიოდით ლოსარტანთან შედარებით (11–15 სთ ირბესარტანისთვის, 6–9 სთ-ის წინააღმდეგ ლოსარტანისთვის), უფრო მძლავრი ანტიჰიპერტენზიული ეფექტით [25,26]. ირბესარტანს შეიძლება ეფექტი ჰქონდეს აორტის დაავადების პათოფიზიოლოგიაზე, TGF- $\beta$ -ის ბილიკების ჩათვლით [7]. სხვა შესაძლებლობაა, რომ აორტის დილატაციაზე გავლენა აისახება სისხლის წნევის შემცირებამე. Milleron და კოლეგებმა [12] აჩვენეს, რომ ლოსარტანი იწვევდა სისხლის სისტოლური წნევის მსგავს შემცირებას, საკონტროლო ნივთიერებასთან შედარებით, როგორც ვნახეთ AIMS კვლევაში, აორტის დილატაციის სიჩქარეზე ნათელი ეფექტის გარეშე. ეს გვამცნობს, რომ შეიძლება სხვა გზებიც იყოს ჩართული კლინიკურ ეფექტში, მიუხედავად იმისა, რომ ამ კვლევაში პაციენტები საშუალოდ 10 წლით იყვნენ უფროსები. ასევე, ჩვენ ვნახეთ აორტის დიასტოლური დიამეტრის ცვლილების შემცირებული სიჩქარე, რომელიც სავარაუდოდ ნაკლებად უკავშირდება სისხლის წნევას. ქვეჯგუფოვანმა ანალიზმა აჩვენა რიცხობრივად უფრო დიდი შემცირება ირბესარტანის მეშვეობით უფრო ახალგაზრდა მონაწილეებში და მათში, ვისაც დასაწყისში დადგენილი ჰქონდა აორტის დილატაცია, მაგრამ ეს სტატისტიკურად უმნიშვნელო იყო და საჭიროებს დადასტურებას სხვა კვლევებისგან. პაციენტთა დაახლოებით 40%-მა შეიტანა წვლილი TGF- $\beta$  ანალიზში, და ჯგუფები არ განსხვავდებოდნენ დასაწყისიდან 1 წლამდე მარფანის სინდრომის დროს აორტის დილატაციის შემცირების ეფექტები შეიძლება კლასურ ეფექტს წარმოადგენდეს არბ-ებისთვის, და ნებისმიერი განსხვავება, რომელიც ინახა კვლევებს შორის, უნდა უკავშირდებოდეს პაციენტთა შერჩევას, მიღწეულ დოზას, მკურნალობის ხანგრძლივობას და გამოშვების

მეთოდის სიმუსტეს, რომელიც შემდგომში შეფასდება ინდივიდუალური პაციენტების მონაცემთა დაგეგმილ მეტა-ანალიზში [27].

AIMS არ ყოფილა შემუშავებული და მისი სიმძლავრე არ იყო გათვლილი ჯგუფებს შორის კლინიკურ გამო-სავლებში განსხვავებების განსასაზღვრად აორტის დიამეტრის პირველადი გამოსავალი წარმოადგენს სუროგატულ საზომს. კლინიკურ პრაქტიკაში, ექოგრაფიულად გამოძიებული აორტის დიამეტრი გამოიყენება იმ წერტილის განსაზღვრისთვის, როდესაც დგება ქირურგიული ჩარევის საჭიროება და ჩვენ ვუშვებთ, რომ აორტის დილატაციის სიჩქარის შემცირებამ ირ-ბესარტანის გამო შეიძლება გადადოს ოპერაციის სა-ჭიროება და გააუმჯობესოს გამოსავლები, მიუხედავად იმისა, რომ ამ მოკრძალებული განსხვავებების კლი-ნიკური ეფექტი კვლავ გაურკვეველია. ამასთან, ირბე-სარტანი უსაფრთხოა და კარგად აიტანება, როგორც ბავშვებში, ისე ზრდასრულებში.

ამ კვლევას რამდენიმე შემზღვევა აქვს. კვლევაში ვერ მოხერხდა თავდაპირველად განსაზღვრული 490 მონაწილის ჩართვა. დინამიკაში გახანგრძლივებულმა დაკვირვებამ და სტატისტიკურმა ანალიზმა, რომე-ლიც იყენებს კორელაციებს საწყის და დინამიკაში დაკვირვების გამოშვებს, გააუმჯობესა მკურნალობის სავარაუდო ეფექტების სიმუსტე და დაგვეხმარა, შე-გვენარჩუნებინა სიმძლავრე, მიუხედავად იმისა, რომ იგი დაგეგმილზე უფრო მცირეა, რაც მაინც რჩება შე-ზღუდვად. უფრო მეტი პაციენტი განაწილდა ირბესა-რტანის ჯგუფში, ცეტრის, ასაკისა და β ბლოკატორების გამოყენების მიხედვით სტრატეგიკაციის გამო.

შეჯამების სახით, ამ ორმაგად ბრმა, პლაცებოთი კონტროლირებულ რანდომიზებულ კონტროლირებად კვლევაში, ჩვენ ვაჩვენებთ, რომ ირბესარტანს შეუძლია აორტის დილატაციის შენელება მარფანის სინდრომის მქონე ბავშვებსა და ზრდასრულებში და იგი კარგად აიტანება. ამ დაკვირვების კლინიკური შედეგები შემ-დგომ კვლევებს საჭიროებს, მაგრამ ჩვენი მონაცემე-ბი გვანვდის მტკიცებულებას, რათა მხარი დაეჭიროს ირბესარტანის გამოყენებას, რათა შემცირდეს აორტის დილატაციის სიჩქარე, შედარებით გავრცელებული და პოტენციურად ფატალური მემკვიდრეობითი მდგომა-რეობის დროს.

**თანაავტორი**

MM იყო მთავარი მკვლევარი. DC იყო ხელმძღვანელი კომიტეტის თავმჯდომარე. MM-მ, XYJ-მ, AC-მ, AGS-მ, MD-მ, JAA-M-მ, DG-მ, TC-მ, GE-მ, და MF-მ შექმნეს კვლევის დიზაინი. MM-მ, XYJ-მ, AC-მ, AGS-მ, GE-მ, და MF-მ გააკეთეს განცხადება გრანტებზე. MM, XYJ, AC, AGS, CF, LVD, RK, TC, DC, და MF მართავდნენ კვლევას. MM-მ, XYJ-მ, AC-მ, AGS-მ, MD-მ, AK-მ, LY-მ, JH-მ, CF-მ, LVD-მ, RK-მ, TC-მ, DC-მ, და MF-მ მოახდი-ნეს მონაცემების ანალიზი და ინტერპრეტაცია. JAA-M-მ და AC-მ ჩაატარეს გენეტიკური ანალიზი, DG-მ ჩაატა-რა ლაბორატორიული და ბიომარკერების ანალიზი, XYJ-მ, AK-მ, LY-მ, და JH-მ წარმოადგინეს ექოსკოპიის კვლევითი პროტოკოლები, მოახდინეს ექოლოგიური

ლაბორატორიის გამოსახულების ხარისხის კონტრო-ლი, და გააანალიზეს ექოკარდიოგრაფიული გამო-სახულებები ძირითად ლაბორატორიაში, და GE-მ და AC-მ მოახდინეს ბიომარკერების ქვეკვლევის მართვა. LS-მ და JDRT-მ მოახდინეს კლინიკური ექსპერტიზა და პაციენტების უკუკავშირი. MM-მ, XYJ-მ, AC-მ, AGS-მ, MD-მ, TC-მ, და MF-მ დაწერეს ხელნაწერი. ყველა ავტორმა წარმოადგინა ხელნაწერის კრიტიკული მი-მოხილვა.

**ინტერესთა განცხადება**

ჩვენ ვაცხადებთ, რომ არ გვაქვს ინტერესთა კონ-ფლიქტი.

**მონაცემთა გაზიარება**

AIMS კვლევის მონაცემები, პაციენტის დონის მონაცე-მების ჩათვლით, მოთხოვნის შემთხვევაში, შეიძლება ხელმისაწვდომი გახდეს შექმნილი კვლევითი ჯგუფე-ბისთვის, ადამიანის ჯანმრთელობის გაუმჯობესების მიზნით, მონაცემთა გაზიარების სათანადო ხელშეკრუ-ლების საფუძველზე.

მონაცემთა გაზიარებისთვის, მიმართეთ შესაბამის ავტორს.

**მადლიერება**

ჩვენ მადლობას ვუცხადებთ კვლევის სპონსორს (Royal Brompton და Harefield NHS ფონდის ტრასტი) და კვლევის საკოორდინაციო ცენტრებს (კლინიკუ-რი კვლევებისა და შეფასების განყოფილება, Royal Brompton და Harefield NHS ფონდის ტრასტი 2010–15 და კლინიკური კვლევების განყოფილება, ლონდონის ჰიგიენისა და ტროპიკული მედიცინის სკოლა 2015–19), აღმოჩენილი დახმარებისთვის. ჩვენ გვსუ-რს, მადლობა გადავუხადოთ ყველა პაციენტს, რო-მელიც მონაწილეობდა და მკვლევარებს მონაწილე ცენტრებიდან, ხელმძღვანელ კომიტეტს, მონაცემთა მონიტორინგის კომიტეტს და კლინიკური მოვლენების არბიტრებს (დანართი p 3). ასევე, გვსურს, მადლობა გადავუხადოთ რებეკა სვინსონს [Rebecca Swinson] (ლონდონის ჰიგიენისა და ტროპიკული მედიცინის სკოლა), რომელმაც მოახდინა კვლევის მართვა, დინამიკაში დაკვირვების პერიოდში, ტომ გოდექს [Tom Godec] და კრის ფროსტს [Chris Frost] (ლონდონის ჰიგიენისა და ტროპიკული მედიცინის სკოლა), რომ-ლებმაც რჩევები მოგვცეს სტატისტიკური ანალიზის გეგმის შესახებ, და ფიონა ნუგარას [Fiona Nugara], ვაჯიდ ასლანს [Wajid Aslan], და ევა მატესანს [Eva Matesanz] კლინიკური კვლევებისა და შეფასების გა-ნყოფილებიდან, Royal Brompton და Harefield NHS ფონდის ტრასტიდან, მონაცემების მართვისთვის. Sanofi-მ ფასდაკლებით მოგვანოდა ირბესარტანი და პლაცებო და Brecon Pharmaceuticals-მა მოახდინა პრეპარატის შეფუთვა, შენახვა და დისტრიბუცია.

**ლიტერატურის ნუსხა იმყოფება რედაქციაში**

*The Lancet* 394 (10216) · December 2019



# ტრანექსამის მჟავას ეფექტები სიკვდილიანობაზე, შრომისუუნარობაზე, სისხლძარღვების ოკლუზიის მოვლენებსა და სხვა სახის ავადობებზე, პაციენტებში თავის ტვინის მწვავე ტრავმული დაზიანებით (CRASH-3): რანდომიზებული, პლაცებო-კონტროლირებადი კვლევა

ხორხე უმბერტო მეხია-მანტილა

ფუნდაციონ ვალე დელ ლილი, კალი, კოლუმბია

ჰალემა შაქურ-სტილი

ლონდონის ტროფიკული მედიცინისა და პიგიენის სკოლა, ლონდონი, დიდი ბრიტანეთი

Jorge Humberto Mejía-Mantilla, Haleema Shakur-Still

## შეჯამება

**მიმოხილვა** ტრანექსამის მჟავა ამცირებს ქირურგიულ სისხლდენას და სიკვდილიანობას პაციენტებში ტრავმული ექსტრა-კრანიალური სისხლდენით. ინტრაკრანიალური სისხლდენა გავრცელებულია თავის ტვინის ტრავმული დაზიანების (TBI) შემდეგ და შეიძლება გამოიწვიოს თავის ტვინში თიაქრის წარმოქმნა და სიკვდილი. ჩვენი მიზანი იყო ტრანექსამის მჟავას ეფექტების შეფასება TBI-ის მქონე პაციენტებში.

**მეთოდები** ეს რანდომიზებული, პლაცებოთი კონტროლირებადი კვლევა ჩატარდა 29 ქვეყნის 175 ჰოსპიტალში. დაიშვებოდა TBI-ის მქონე მრავალრიცხოვანი, რომლებშიც დაზიანებიდან 3 სთ გავიდა, გლაზგოს კომის შკალით (GCS) ჰქონდათ 12 ქულა ან ნაკლები ან ნებისმიერი სახის ინტრაკრანიალური სისხლდენა CT-სკანირებაზე, და არანაირი გავრცელებული ექსტრაკრანიალური სისხლდენა. დასაშვებობის დროს ფანჯარა თავდაპირველად 8 სთ იყო, მაგრამ 2016 წელს პროტოკოლი შეიცვალა, რათა შეზღუდულიყო პაციენტების ჩართვა დაზიანებიდან 3 სთ-მდე. ეს ცვლილება განხორციელდა კვლევის მონაცემების დასაფარად, გარე მტკიცებულების ცნობის საპასუხოდ, რომელიც აცოვებდა მკურნალობას, ნაკლებად სავარაუდოა, რომ აღნიშნული ეფექტური იყოს. ჩვენ რანდომულად გადავანალიზეთ (1:1) პაციენტები ტრანექსამის მჟავის (ერთ-ჯერადი დოზა 1 გრ 10 წთ-ის მანძილზე, შემდეგ 1 გრ-ის ინფუზია 8 სთ-ის მანძილზე) ან შესაბამისი პლაცებოს მისაღებად. პაციენტებს დანიშნულება მიეცათ დანომრილი სამკურნალო პაკეტის შერჩევით ყუთიდან, რომელიც შეიცავდა რვა იდენტურ პაკეტს, რომლებიც მხოლოდ შეფუთვის ნომრით განსხვავდებოდნენ. პაციენტების, მომვლელების და შედეგების შემფასებლებისთვის, ალოკაცია შენიღბული იყო. პირველადი გამოსავალი იყო თავის ტრავმასთან დაკავშირებული სიკვდილი საავადმყოფოში, ტრავმის მიღებიდან 28 დღის განმავლობაში, პაციენტებისთვის, რომლებიც ნამკურნალები იყვნენ ტრავმის მიღებიდან 3 სთ-ის განმავლობაში. ჩვენ წინასწარ განვსაზღვრეთ სენსიტივობის ანალიზი, რომელიც გამოიცხადებდა პაციენტებს GCS-ის ქულით 3 ან ვისაც სანყისზე ბილატერალურად ურეაქციო გუგები ჰქონდა. ყველა ანალიზი ჩატარდა მკურნალობის განზრახვით. კვლევა დარეგისტრირდა ISRCTN-ზე (ISRCTN15088122), ClinicalTrials.gov-ზე (NCT01402882), EudraCT-ზე (2011-003669-14), და პან აფრიკული კლინიკური კვლევების რეესტრზე (PACTR20121000441277).

**შედეგები** 2012 წლის 20 ივლისიდან 2019 წლის 31 იანვრამდე, ჩვენ რანდომულად გავანალიზეთ 12 737 TBI-ის მქონე პაციენტი, რათა მიეღოთ ტრანექსამის მჟავა (6406 [50.3%]) ან პლაცებო [6331 [49.7%], რომელთაგანაც 9202 (72.2%) პაციენტი ნამკურნალები იყო ტრავმის მიღებიდან 3 სთ-ის მანძილზე.

ტრავმის მიღებიდან 3 სთ-ის მანძილზე ნამკურნალები პაციენტებს შორის, თავის ტრავმასთან დაკავშირებული სიკვდილის რისკი 18.5% იყო ტრანექსამის მჟავას ჯგუფში, 19.8%-ის წინააღმდეგ პლაცებოს ჯგუფში (855 მოვლენა 892-ის წინააღმდეგ; რისკების თანაფარდობა [RR] 0.94 [95%-იანი CI 0.86-1.02]). წინასწარ განსაზღვრულ სენსიტივობის ანალიზში, რომელიც გამოიცხადებდა პაციენტებს 3-ზე ნაკლები GCS ქულით ან სანყისზე ბილატერალურად არარეაქტიული გუგებით, თავის ტრავმასთან დაკავშირებული სიკვდილის რისკი 12.5% იყო ტრანექსამის მჟავას ჯგუფში, 14.0%-ის წინააღმდეგ პლაცებოს ჯგუფში (485 მოვლენა 525-ის წინააღმდეგ; RR 0.89 [95%-იანი CI 0.80-1.00]). თავის ტრავმასთან დაკავშირებული სიკვდილის რისკი ტრანექსამის მჟავით მცირდებოდა, თავის მსუბუქიდან ზომიერამდე ტრავმის მქონე პაციენტებში (RR 0.78 [95%-იანი CI 0.64-0.95]), მაგრამ არ განსხვავდებოდა თავის მძიმე ტრავმის მქონე პაციენტებში (0.99 [95%-იანი CI 0.91-1.07]); *p* მანვენებელი ჰეტეროგენულობისთვის 0.030). ადრეული მკურნალობა უფრო ეფექტური იყო, ვიდრე გვიანი, თავის მსუბუქი და ზომიერი ტრავმის მქონე პაციენტებში (*p*=0.005), მაგრამ მკურნალობამდე დროს ნათელი ეფექტი არ ჰქონდა თავის მძიმე ტრავმის მქონე პაციენტებში (*p*=0.73). სისხლძარღვთა ოკლუზიის მოვლენების რისკი მსგავსი იყო ტრანექსამის მჟავას და პლაცებოს ჯგუფებში (RR 0.98 [0.74-1.28]). კრუნჩხვების რისკი ასევე მსგავსი იყო ჯგუფებს შორის (1.09 [95%-იანი CI 0.90-1.33]).

**ინტერპრეტაცია** ჩვენი შედეგები გვაჩვენებს, რომ ტრანექსამის მჟავა უსაფრთხოა TBI-ის მქონე პაციენტებში და რომ ტრავმის მიღებიდან 3 სთ-ის მანძილზე მკურნალობა ამცირებს თავის ტრავმასთან დაკავშირებულ სიკვდილს. პაციენტები ტრავმიდან რაც შეიძლება მალე იყვნენ ნამკურნალები.

**დაფინანსება** ჯანდაცვის კვლევის ჯანდაცვის შეფასების ეროვნული ინსტიტუტი, JP Moulton-ის საქველმოქმედო ჯგუფი, ჯანმრთელობისა და სოციალური დაცვის დეპარტამენტი, საერთაშორისო განვითარების დეპარტამენტი, გლობალური გამოწვევების კვლევითი ფონდი, სამედიცინო კვლევის საბჭო და Wellcome Trust (გლობალური ჯანდაცვის გაერთიანებული კვლევების სექცია).

**საავტორო უფლებები** © 2019 ავტორ(ებ)ი. გამოქვეყნებულია Elsevier Ltd.-ის მიერ. ეს არის ღია წვდომის სტატია, CC BY 4.0 ლიცენზიის ფარგლებში.

**შესავალი**

ყოველწლიურად, მსოფლიოს მასშტაბით, თავის ტვინის ტრავმული დაზიანების (TBI) 60 მილიონზე მეტი ახალი შემთხვევაა [1]. ავტოსაგზაო შემთხვევები და დავარდნები წარმოადგენს ძირითად მიზეზს და ინციდენტობა იზრდება [1]. ინტრაკრანიალური სისხლდენა TBI-ის გავრცელებული გართულებაა და ზრდის სიკვდილობისა და შრომისუნარობის რისკს [2]. მიუხედავად იმისა, რომ სისხლდენა შეიძლება დაიწყოს ზეგავლენის მომენტში, იგი ხშირად გრძელდება ტრავმის მიღებიდან რამდენიმე საათის განმავლობაში [3,4]. მიმდინარე ინტრაკრანიალურმა სისხლდენამ შეიძლება გამოიწვიოს მომატებული ინტრაკრანიალური წნევა, თავის ტვინში თიაქრის წარმოქმნა, და სიკვდილი. ტრანექსამის მჟავა ამცირებს სისხლდენას, ახდენს რა ფიბრინის სისხლის კოაგულაციის ფერმენტული დაშლის (ფიბრინოლიზი) ინჰიბირებას. CRASH-2 კვლევა, [5,6] აჩვენა, რომ ტრავმის მქონე პაციენტებში რომლებსაც მოცულობითი ექსტრაკრანიალური სისხლდენა ჰქონდათ, ტრანექსამის მჟავას ადრეული გამოყენება (ტრავმის მიღებიდან 3 სთ-ის მანძილზე) ამცირებს სისხლდენის შედეგად სიკვდილს მესამედით. შემდგომმა

ანალიზმა აჩვენა, რომ მკურნალობის მცირეხნიანი გადადება კი ამცირებს ტრანექსამის მჟავას გამოყენების სარგებელს [7].

ამ შედეგების საფუძველზე, ტრანექსამის მჟავა დამატურ ტრავმის მქონე პაციენტების პრეჰოსპიტალურ გაიდლაინებში, მიუხედავად იმისა, რომ იზოლირებული TBI-ის მქონე პაციენტები სპეციფიკურად გამოირიცხნენ. თუმცა, მომატებული ფიბრინოლიზი, რომელიც განისაზღვრება ფიბრინოგენის დაშლის პროდუქციის მომატებული კონცენტრაციები, ხშირად ნაწილია TBI-ის მქონე პაციენტებში და ახდენს ინტრაკრანიალური ჰემორაგიის გაფართოების პროგნოზირებას [8]. ამგვარად, TBI-ის მქონე პაციენტებში ტრანექსამის მჟავას ადრეული გამოყენებამ შეიძლება მოახდინოს ინტრაკრანიალური ჰემორაგიის გაფართოების პრევენცია ან შემცირება და ამ გზით, თავიდან აირიდოს თავის ტვინში თიაქრის წარმოქმნა და სიკვდილი.

CRASH-3 კვლევამდე, TBI-ის მქონე პაციენტებში ტრანექსამის მჟავას გამოყენების შესახებ მხოლოდ ორი მცირე ზომის კვლევა იყო ჩატარებული [9,10]. ამ კვლევების მეტა-ანალიზმა აჩვენა სიკვდილობის

**კვლევის კონტექსტი**

**მტკიცებულება ამ კვლევამდე**

CRASH-2 კვლევის მტკიცებულება, რომ ტრანექსამის მჟავას გამოყენება ტრავმის მიღებიდან 3 სთ-ის მანძილზე ამცირებს სიკვდილს ტრავმული ექსტრაკრანიალური სისხლდენის მქონე პაციენტებში ზრდის რა ალბათობას, რომ ტრანექსამის მჟავა შეიძლება ამცირებდეს სიკვდილს ტრავმული ინტრაკრანიალური სისხლდენისგან. ინტრაკრანიალური სისხლდენა ხშირია თავის ტვინის ტრავმული დაზიანების (TBI) შემდეგ და ზრდის თავის ტრავმასთან დაკავშირებულ სიკვდილიანობას და შრომისუნარობას. CRASH-3 კვლევამდე, ჩვენ ჩავატარეთ მწვავე ტრავმული დაზიანებისას ტრანექსამის მჟავას ყველა რანდომიზებული კვლევის სისტემური ძიება. ჩვენ მოვიძიეთ ყველა პუბლიკაცია PubMed, სამეცნიერო ციტირების სარჩევი, ეროვნული კვლევის რეესტრი, Zetoc, SIGLE, გლობალური ჯანმრთელობა, LILACS, ბოლოდროინდელი კონტროლირებადი კვლევები, კოპრინის ტრავმების ჯგუფის სპეციალიზირებული რეესტრი, CENTRAL, MEDLINE, და Embase, 2010 წლის 15 ივლისამდე. ჩვენ ვნახეთ თავის ტვინის ტრავმული დაზიანებისას ტრანექსამის მჟავას ორი მცირე რანდომიზებული კვლევა, ჯამში 150 პაციენტით. ორი კვლევის მეტა-ანალიზმა აჩვენა სიკვდილის სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი შემცირება ტრანექსამის მჟავასთან ერთად. თუმცა, კვლევების მცირე რაოდენობის გამო, ჩვენ მივიჩინეთ, რომ მტკიცებულება ახდენს ჰიპოთეზის განვითარება, საჭიროებს რა უფრო ფართო რანდომიზებულ კვლევებს.

**ამ კვლევის დამატებითი ღირებულება**

ჩვენმა კვლევამ აღმოაჩინა, რომ სიკვდილის რისკი თავის ტრავმის გამო შემცირდა ტრანექსამის მჟავით

ნამკურნალებ პაციენტებში, კერძოდ, როდესაც პაციენტები, რომლებსაც დასაწყისში ჰქონდათ გლაზგოს კომის შკალით 3 ქულა და ბილატერალურად არარეაქტიული გუგები. ჩვენ ვერ აღმოვაჩინეთ რაიმე მტკიცებულება შრომისუნარობის ზრდის შესახებ გადარჩენილ პირებში. სისხლძარღვთა ოკლუზიის მოვლენების რისკი მსგავსი იყო ტრანექსამის მჟავას და პლაცებოს ჯგუფებში.

**ხელმისაწვდომი მტკიცებულების შედეგები**

2019 წლის 30 აგვისტოს, რანდომიზებული კვლევების განახლებულმა ძიებამ ტრანექსამის მჟავას ადრეული გამოყენების შესახებ თავის ტვინის ტრავმული დაზიანების მქონე პაციენტებში გამოავლინა ერთი რანდომიზებული კვლევა, CRASH-3 კვლევის გარდა. ეს იყო რანდომიზებული კვლევა თავის ტვინის ტრავმული დაზიანების მქონე 967 პაციენტში ტრანექსამის მჟავას პრეჰოსპიტალური გამოყენების შესახებ. ტრანექსამის მჟავას დოზა იგივე იყო, როგორც CRASH-3 კვლევაში და GCS 3 ქულის მქონე პაციენტები და ისინი, ვისაც გუგების რეაქცია არ ჰქონდათ დასაწყისში, ასევე გამოირიცხებოდნენ. როდესაც მოხდა ამ ორი კვლევის პულირება, აღმოვაჩინეთ, რომ თავის ტრავმასთან დაკავშირებული სიკვდილის მცირედობა ტრანექსამის მჟავით და არ ყოფილა სისხლძარღვების ოკლუზიური მოვლენების ან კრუნჩხვების განვითარების მომატებული რისკი. ყველა ხელმისაწვდომი რანდომიზებული კვლევის შედეგების კომბინირება აჩვენებს თავის ტრავმასთან დაკავშირებული სიკვდილის შემცირება ტრანექსამის მჟავით ნამკურნალებ პაციენტებში. ტრანექსამის მჟავას ადრეული გამოყენება გათვალისწინებული უნდა იყოს თავის ტვინის ტრავმული დაზიანების მქონე პაციენტებში.

შემცირება ტრანექსამის მჟავას მიღების შედეგად (რისკების თანაფარდობა [RR] 0.63 [95%-იანი CI 0.40-0.99]), მაგრამ არ გვანჯვდიდა მტკიცებულებას ტრანექსამის მჟავას ეფექტის შესახებ შრომისუნარობის ან არასასურველი მოვლენების შესახებ. CRASH-3 კვლევა მიზნად ისახავდა ტრანექსამის მჟავას ეფექტების რაოდენობრივი ფორმით გამოხატვას თავის ტრავმასთან დაკავშირებულ სიკვდილთან, შრომისუნარობასთან, და არასასურველ მოვლენებთან მიმართებაში, TBI-ის მქონე პაციენტებში [11].

## მეთოდები

### კვლევის დიზაინი და მონაწილეები

CRASH-3 კვლევა იყო ტრანექსამის მჟავას ეფექტების საერთაშორისო, მულტიცენტრული, რანდომიზებული, პლაცებოთი კონტროლირებადი კვლევა სიკვდილიანობასა და შრომისუნარობაზე, TBI-ის მქონე პაციენტებში. დაიშვებოდნენ TBI-ის მქონე ზრდასრულები, რომლებშიც დაზიანებიდან 3 სთ გავიდა, გლაზგოს კომის შკალით (GCS) ჰქონდათ 12 ქულა ან ნაკლები ან ნებისმიერი სახის ინტრაკრანიალური სისხლდენა CT-სკანირებაზე, და არანაირი გავრცელებული ექსტრაკრანიალური სისხლდენა. დასაშვებობის ფუნდამენტური კრიტერიუმი იყო, რომ პასუხისმგებელი კლინიკოსი რეალურად არ იყო დარწმუნებული ტრანექსამის მჟავათი მკურნალობის მიზანშეწონილობაში. დასაშვებობის დროის ფანჯარა, თავდაპირველად, ტრავმის მიღებიდან 8 სთ იყო. თუმცა, 2016 წლის 6 სექტემბერს, კვლევის გარე მტკიცებულების საპასუხოდ, რომ ტრანექსამის მჟავა ნაკლებად სავარაუდოდ ეფექტურია, როდესაც ხდება ტრავმის მიღებიდან 3 სთ-ის მერე დაწყება [6,12,13], შესაბამისად, კვლევის ხელმძღვანელმა კომიტეტმა შეცვალა პროტოკოლი, რათა შემზღულიყო პაციენტთა ჩართვა ტრავმის მიღებიდან 3 სთ-ის მანძილზე და პირველადი საბოლოო წერილი შეიცვალა, თავის ტრავმის გამო საავადმყოფოში 28 დღის განმავლობაში სიკვდილით, ტრავმის მიღებიდან 3 სთ-ის მანძილზე ნამკურნალები პაციენტებისთვის. ეს ცვლილება განხორციელდა კვლევის დაუფარავ მონაცემებთან რეფერირების გარეშე. არ მომხდარა კვლევის მონიტორინგის კომიტეტთან კონსულტირება მოცემულ ცვლილებაზე. კვლევა ჩატარდა კლინიკური პრაქტიკის გაიდლაინების თანახმად. ტრავმის ბუნების გამო, TBI-ის მქონე პაციენტების უმრავლესობას არ შეეძლო ინფორმირებული თანხმობის მონღდება კლინიკურ კვლევაში მონაწილეობისთვის. როგორც აღნიშნულია ჰელსინკის დეკლარაციაში, პაციენტები, რომლებსაც არ შეუძლიათ თანხმობის მიცემა, წარმოდგენს კლინიკურ კვლევაში ინფორმირებული თანხმობის ძირითადი წესის გამონაკლისს [14]. ამ კვლევაში თანხმობის მიღება, როგორც წესი, ხდებოდა პაციენტის ნათესავის ან კანონიერი წარმომადგენლისგან. თუკი ამგვარი წარმომადგენელი ხელმისაწვდომი არ იყო, კვლევა გრძელდებოდა ორი კლინიკოსის თანხმობის საფუძველზე. თუკი პაციენტს უბრუნდებოდა შესაძლებლობა, მას ეცნობებოდა კვლევის შესახებ და ხდებოდა წერილობითი თანხმობის მიღება, მონაწილეობის გავრცელებისთვის. თუკი პაციენტი ან მისი წარმომადგენელი უარს ამბობდნენ მონაწილეობაზე,

მონაწილეობა ჩერდებოდა. თუ პაციენტების ჩართვა ხდებოდა კვლევაში, მაგრამ მათ არ უბრუნდებოდათ შესაძლებლობა, თანხმობის მოძიება ხდებოდა ნათესავის ან კანონიერი წარმომადგენლისგან. ჩვენ ვიცავდით ეთიკის ადგილობრივ და ეროვნული კომიტეტის მოთხოვნებს.

### რანდომიზაცია და შენიღბვა

დამოუკიდებელმა სტატისტიკოსმა დალუქული კონვერტიდან (ლონდონი, გაერთიანებული სამეფო) მოამზადა რანდომიზაციის კოდები და მისცა პრეპარატის შემფუთვლებს, რათა სამკურნალო პაკეტები მოემზადებინათ. რანდომულად მოვხდინეთ პაციენტების ალოკაცია, რათა მიეღოთ ტრანექსამის მჟავა ან შესაბამისი პლაცებო (0,9%-იანი ნატრიუმის ქლორიდი) ინტრავენური ინფუზიის სახით. მას შემდეგ, რაც საწყისი ინფორმაცია შეგროვდებოდა შეყვანის ფორმაში, ხდებოდა უმცირესი ნომრის მქონე დარჩენილი სამკურნალო შეფუთვის ამოღება, რვა სამკურნალო შეყვრის ყუთიდან. ამ მომენტისთვის, ვინაიდან სამკურნალო შეფუთვაში არსებული ამპულები ინტაქტური იყო, პაციენტები ითვლებოდნენ რანდომიზებულად. შესავსები ფორმის მონაცემები მკვლევარებს შეჰყავდათ დაცულ ონლაინ მონაცემთა ბაზაში. მონაწილეები და კვლევის პერსონალი (კვლევითი ცენტრის მკვლევარები და კვლევის მაკორდინირებელი ცენტრის პერსონალი) დაფარულები იყვნენ ალოკაციისას. გადაუდებელი გამჟღავნება ხელმისაწვდომი იყო, თუკი კლინიკოსი მიიჩნევდა, რომ კლინიკური მართვა მნიშვნელოვნად იყო დამოკიდებული იმის ცოდნაზე, პაციენტი იღებდა ტრანექსამის მჟავას თუ პლაცებოს. ტრანექსამის მჟავა წარმოებული იყო Pfizer-ის (სანდვიჩი, გაერთიანებული სამეფო) მიერ. Torbay-მ და სამხრეთ დევონის ჯანდაცვის NHS ჯგუფმა (გაერთიანებული სამეფო) მოამზადეს 0,9%-იანი ნატრიუმის ქლორიდის პლაცებო. ამპულები და შეფუთვები შესახედავად იდენტური იყო. სამკურნალო შეფუთვების მომზადება განხორციელდა Bilcare-ის (კრიკპოველი, გაერთიანებული სამეფო) მიერ, მწარმოებლის ეტიკეტის მოცილებისა და სამკურნალო შეფუთვის ეტიკეტითა და ნომრით ჩანაცვლების გზით. შეფუთვის ეტიკეტის ტექსტები იდენტური იყო ტრანექსამის მჟავასა და პლაცებოსთვის. ჩვენ შევამოწმეთ დაფარული ამპულების კოდირება, თითოეული სერიის რანდომული ტესტირებით და მაღალი სისშირის თხევადი ქრომატოგრაფიის გზით, მისი შიგთავის განსასაზღვრად.

### პროცედურები

პაციენტები რანდომულად განაწილდნენ, რათა მიეღოთ 1 გრ ტრანექსამის მჟავას დოზა, 10 წთ-იანი ინფუზიის გზით, რაც იწყებოდა რანდომიზაციისთანავე, რასაც თან სდევდა 1 გრ-ის ინტრავენური ინფუზია 8 სთ-ის განმავლობაში. თითოეულ პაციენტს ეძლეოდა უნიკალური ნომრის მქონე სამკურნალო შეფუთვა, რომელიც შეიცავდა ტრანექსამის მჟავას (500 მგ) ან პლაცებოს ოთხ ამპულას, 0,9%-იანი ნატრიუმის ქლორიდის ერთ 100 მლ-იან ფლაკონს (დატვირთვის დოზასთან ერთად გამოსაყენებლად), შპრიცსა და ნემსს, სტიკერებს კვლევის დეტალებითა და რანდომიზაციის ნომრით

(საინფუზიო ფლაკონებზე, ფორმებსა და სამედიცინო ჩანაწერებზე დასაკრავად) და ინსტრუქციებს.

ჩვენ ცალკე მივანოდეთ ინფორმაცია პაციენტებისა და წარმომადგენლებისთვის, თანხმობის ფორმები და მონაცემთა შეკრების ფორმები. სტიკერები, ინსტრუქციები, ლიფლეტები და ფორმები ადგილობრივ ენაზე იყო. რანდომიზაციის შემდეგ, შევავრთვეთ ინფორმაცია, იმ შემთხვევაშიც კი, თუკი მკურნალობა არ ჩატარებულა. გამოსავალი მონაცემები შეგროვდა რანდომიზაციიდან 28 დღის შემდეგ, მარანდომიზებული საავადმყოფოდან განჯრის ან სიკვდილის შემთხვევაში. ვინაიდან კვლევა დაბალი რისკის შემცველად შეფასდა (ტრანექსამის მჟავა ფართოდ გამოიყენება და კვლევა მიიჩნეოდა მიკერძოების დაბალი რისკის მქონედ), გამოვიყენეთ კვლევის ცენტრალური მონიტორინგი და ცენტრალური სტატისტიკური მონიტორინგი, მკვლევარის ტრენინგთან, შეხვედრებთან და წერილობით მითითებებთან ერთად.

მკვლევარებსა და მათ დაწესებულებებს პირდაპირი წვდომა ჰქონდათ წყარო მონაცემებზე, კვლევისთან დაკავშირებული მონიტორინგის, აუდიტებისა და მარეგულირებელი ინსპექციებისთვის. დაგვიგმეთ ადგილზე პაციენტთა ჩანაწერების დაახლოებით 10%-ის მონიტორინგი. თუმცა, პირველადი გამოსავლის შეცვლის შემდეგ, ჩვენ გავაფართოვეთ მონიტორინგის გეგმა, რათა ჩაგვეერთო პაციენტები, რომლებიც კვლევაში ტრავმის მიღებიდან 3 სთ-ის მანძილზე ჩაერთვნენ და შემდეგში გარდაიცვალდნენ. მოვახდინეთ 12 737 პაციენტის ჩანაწერიდან 2436-ის (19%) მონიტორინგი ადგილზე ან დისტანციურად (ვიდეოზარისა და ტელეფონის გამოყენებით), იმ 1161 (67%) პაციენტის ჩათვლით, რომლებიც გარდაიცვალნენ თავის ტრავმის გამო (პირველადი გამოსავალი). მონიტორინგის გუნდი მუშაობდა ადგილობრივ კვლევით გუნდებთან ერთად, რათა მომხდარიყო მონაცემების ვერიფიცირება მონაცემებიდან, პრეპოს-პიტალური ამბულატორიული ბარათების, პოსპიტალიზაციის რეესტრების, გადაუდებელი დახმარების დეპარტამენტის ჩანაწერების, CT სკანების, ქირურგიული ჩანაწერების, სიკვდილის რეესტრისა და სიკვდილის დამადასტურებელი მონომბების ჩათვლით.

**გამოსავლები**

პირველადი გამოსავალი იყო თავის ტრავმასთან დაკავშირებული სიკვდილი საავადმყოფოში, ტრავმის მიღებიდან 28 დღის მანძილზე, პაციენტში, რომელიც რანდომულად ჩაერთო ტრავმის მიღებიდან 3 სთ-ის მანძილზე. ვინაიდან TBI-ის მქონე პაციენტების უმრავლესობას, რომელსაც აქვს GCS-ის 3 ქულა და ბილატერალურად არარეაქტიული გუგები, ძალიან ცუდი პროგნოზი აქვთ, მიუხედავად მკურნალობისა, მათმა კვლევაში ჩართვამ შეიძლება მოახდინოს მკურნალობის ნებისმიერი ეფექტის მიკერძოებულობა ნულოვან ჰიპოთეზასთან მიმართებაში. ამგვარად, ჩვენ წინასწარ განვსაზღვრეთ სენსიტივობის ანალიზი, რომელიც გამოორიცხავდა ამ პაციენტებს [11]. სიკვდილის მიზეზი ფასდებოდა პასუხისმგებელი კლინიკოსის მიერ.

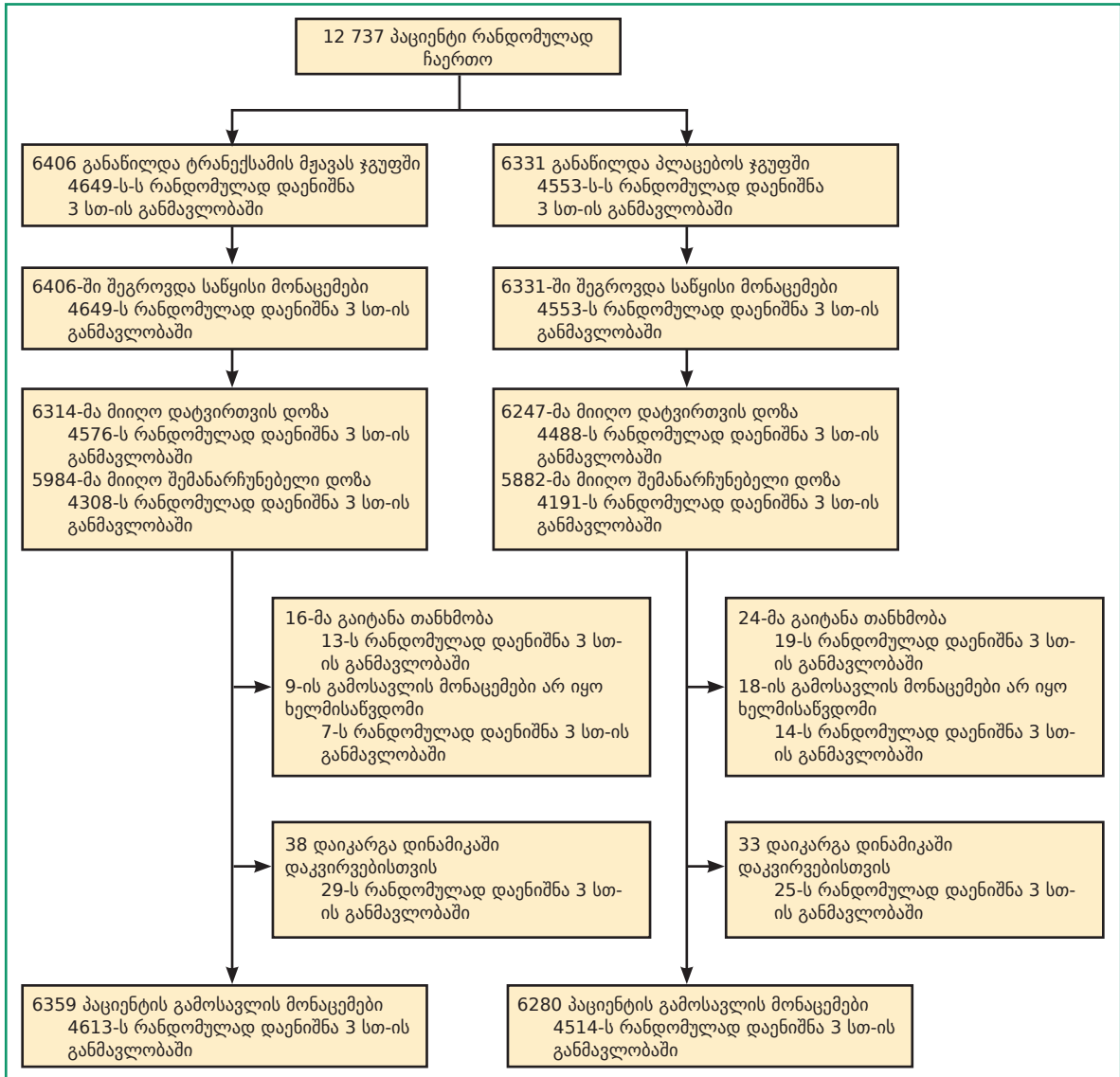
მეორეული გამოსავლები იყო თავის ტრავმასთან დაკავშირებული ადრეული სიკვდილი (ტრავმიდან 24

სთ-ის განმავლობაში), ყველა მიზეზით და მიზეზსპეციფიკური სიკვდილიანობა, შრომისუუნარობა, სისხლ-ძარღვოვანი ოკლუზიური მოვლენები (მიოკარდიუმის ინფარქტი, ინსულტი, ღრმა ვენების თრომბოზი, და ფილტვის ემბოლია), კრუნჩხვები, გართულებები, ნეიროქირურგია, ინტენსიური თერაპიის განყოფილებაში გატარებული დღეები, და არასასურველი მოვლენები რანდომიზაციიდან 28 დღის განმავლობაში. ღრმა ვენების თრომბოზის ან ფილტვის ემბოლიის დიაგნოზი ჩაინერებოდა მხოლოდ მაშინ, თუკი მოხდებოდა ვიზუალიზაციისას (მაგ., ულტრაბგერითი კვლევა) ან პათანატომიური კვლევისას დადებითი შედეგის მიღება. თავდაპირველად ვივარაუდეთ, რომ კვლევას დაახლოებით 10 000 პაციენტით ექნებოდა 90%-იანი სიმძლავრე (ორმხრივი  $\alpha=1\%$ ), რათა აღმოგვეჩინა სიკვდილობის 15%-იანი შედარებითი შემცირება (20-17%) [15]. თუმცა შევცვალეთ პირველადი გამოსავალი თავის ტრავმასთან დაკავშირებული საავადმყოფოში სიკვდილით, ტრავმის მიღებიდან 28 დღის მანძილზე პაციენტში, რომელიც რანდომულად ჩაერთო ტრავმის მიღებიდან 3 სთ-ის მანძილზე და შევამცირეთ პაციენტის ჩართვა ტრავმის მიღებიდან 3 სთ-ის მანძილზე. ამის შემდეგ ჩვენ გავზარდეთ ამონარჩევის ზომა 13 000-მდე, რათა გვყოლოდა ტრავმის მიღებიდან 3 სთ-ის მანძილზე ნამკურნალევი დაახლოებით 10 000 პაციენტი [11].

**სტატისტიკური ანალიზი**

გამქლავებაამდე გამოვაქვეყნეთ სტატისტიკური ანალიზის გეგმა [11]. გეგმა განმარტავდა რეკრუტირების ტრავმის მიღებიდან 3 სთ-მდე შებლუდვის მიზეზებს და განაცხადებდა, რომ იმ პაციენტების გამოსავლები, რომელთა მკურნალობაც მოხდა ტრავმის მიღებიდან 3 სთ-ის შემდეგ, წარმოდგენილი იქნებოდა ცალკე. ყველა ანალიზი იყო მკურნალობის განზრახვის საფუძველზე. თითოეული ბინარული გამოსავლისთვის, გამოვითვალეთ RR და 95%-იანი CI. ჩვენ ჩავატარეთ შემთხვევების სრულყოფილი ანალიზი, ნაკლები მონაცემების გარეშე. მონაწილეების უსაფრთხოების ზედამხედველობა ხდებოდა მონაცემთა მონიტორინგის დამოუკიდებელი კომიტეტის მიერ, რომელიც განიხილავდა ოთხ დაუფარავ შუალედურ ანალიზს.

ვგვემავდით, მოგვეხსენებინა ტრანექსამის მჟავას ეფექტები პირველადი გამოსავლისას, რომელიც სტრატეგიფიცირდა სამი საწყისი მახასიათებლის მიხედვით: თავის დაზიანების სიმძიმე, მკურნალობამდე დრო, და ასაკი. თავის დაზიანების სიმძიმე ფასდებოდა საწყისი GCS ქულის გამოყენებით — მსუბუქიდან ზომიერამდე (GCS 9-15) და მძიმე (GCS 3-8) — და გუგების რეაქციის მიხედვით. სიმძიმის ეფექტი ასევე შევფასეთ რეგრესიის ანალიზში, რომელიც მოიცავდა მუდმივ პირობებს GCS-ისა და მისი კვადრატისთვის. მოველოდით, რომ ტრანექსამის მჟავას ნებისმიერი სასარგებლო ეფექტი განსხვავებული იქნებოდა მკურნალობამდე დროის მიხედვით, როდესაც უფრო ადრეული მკურნალობა უფრო ეფექტურია. ეს ჰიპოთეზა შევამოწმეთ ტრანექსამის მჟავას ეფექტის ქვეგუფოვან ანალიზში, ტრავმასა და მკურნალობას შორის შეფასებული დროის მიხედვით ( $\leq 1$ ,  $>1$ -დან  $\leq 3$ -მდე,  $>3$  სთ).



ნახ. 1: კვლევის პროფილი

წინასწარ განვსაზღვრეთ, რომ ეს ანალიზი მოიცავდა პაციენტებს, რომლებიც ნამკურნალევი იყვნენ ტრავმის მიღებიდან 3 სთ-ის მანძილზე და 3 სთ-ის შემდეგ. ვინაიდან TBI-ის სიმძიმე, სისხლის სისტოლური წნევა, და ასაკი შეიძლება გავლენას ახდენდეს მკურნალობამდე დროის მკურნალობის ეფექტურობაზე, ვგეგმავდით, ეს ცვლადები გავკონტროლებინა მულტივარიაციულ მოდელში.

ვინაიდან TBI-ის ფიზიოლოგიური აქტივაცია შეიძლება გაიზარდოს ასაკთან ერთად, შევისწავლეთ ტრანექსამის მჟავას ეფექტი თავის ტრავმასთან დაკავშირებულ სიკვდილთან მიმართებაში, რომელიც სტრატეგიცირებული იყო ასაკის მიხედვით: 30 წლის ან უფრო ახალგაზრდა, 31-60 წლის, 60 წელზე უფროსი. ქვეკვლევი ანალიზისთვის, მოვახსენეთ p მარკენებლები პეტეროგენულობის ტესტირებისთვის.

**დაფინანსების წყაროს როლი**

ამ კვლევის დამფინანსებელს არ უთამაშია რაიმე როლი კვლევის დიზაინის შექმნაში, მონაცემთა შეგროვებაში, მონაცემთა ანალიზში, მონაცემთა ინტე-

რპრეტაციაში ან ამ ანგარიშის დანერგვაში. შესაბამის ავტორებს ჰქონდათ სრული წვდომა ამ კვლევის ყველა მონაცემზე და ჰქონდათ საბოლოო პასუხისმგებლობა, გამოსაქვეყნებლად გაგზავნაზე.

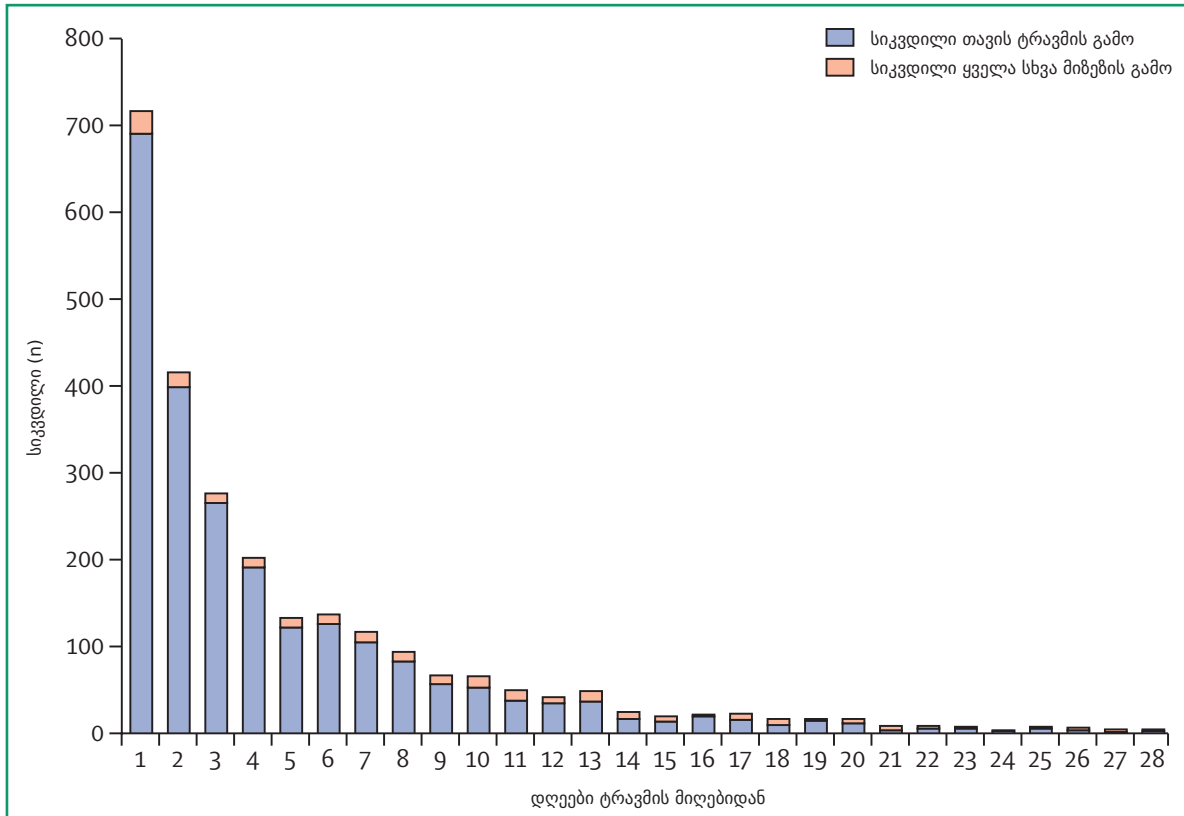
**შედეგები**

2012 წლის 20 ივლისსა და 2019 წლის 31 იანვარს შორის, მოვახდინეთ TBI-ის მქონე პაციენტის რეკრუტირება, 29 ქვეყნის 175 ჰოსპიტალიდან. მოვახდინეთ რეკრუტირება, როდესაც საკვლევი მკურნალობა დასრულდა. მოვახდინეთ 12 737 პაციენტის რანდომული ალოკაცია, რათა მიეღოთ ტრანექსამის მჟავა (6406 [50.3%]) ან შესაბამისი პლაცებო (6331 [49.7%]), რომელთაგანაც 12 561-მა (98.6%) მიიღო განანიღებული მკურნალობის პირველი დოზა (ნახატი 1). ჩართეთ 9202 (72.2%) პაციენტი ტრავმის მიღებიდან 3 სთ-ის მანძილზე. 40 პაციენტმა გაიტანა თანხმობა რანდომიზაციის შემდეგ, მაგრამ მათგან 13 დათანხმდა გამოსავლის შესახებ მონაცემების შეგროვებაზე, ანდა უკვე იყო მათზე გამოსავლის შესახებ მონაცემები, როგორც გვერდითი მოვლენის შესახებ ანგარიშგების ნა-

<b>ცხრილი 1. ტრავმის მიღებიდან 3 სთ-ის მანძილზე განაწილებული პაციენტების საწყისი მახასიათებლები რანდომიზაციაში</b>		
	ტრანექსამის მჟავა (n=4649)	პლაცებო (n=4553)
<b>სქესი*</b>		
მამრობითი	3742 (80%)	3660 (80)
მდედრობითი	906 (19%)	893 (20)
<b>ასაკი, წელი</b>		
საშუალო (SD)	41.7 (19.0)	41.9 (19.0)
<25	1042 (22%)	996 (22%)
25-44	1716 (37%)	1672 (37%)
45-64	1169 (25%)	1184 (26%)
≥65	722 (16%)	701 (15%)
<b>ტრავმის მიღებიდან გასული დრო, სთ</b>		
საშუალო (SD)	1.9 (0.7)	1.9 (0.7)
≤1	877 (19%)	869 (19%)
>1-2	2003 (43%)	1889 (41%)
>2-3	1769 (38%)	1795 (39%)
<b>სისხლის სისტოლური წნევა, მმ. ვრცხ. სვ.</b>		
<90	89 (2%)	85 (2%)
90-119	1508 (32%)	1490 (33%)
120-139	1461 (31%)	1504 (33%)
≥140	1576 (34%)	1466 (32%)
უცნობია	15 (<1%)	8 (<1%)
<b>გლაზგოს კომის შკალის ქულა</b>		
3	495 (11%)	506 (11%)
4	213 (5%)	213 (5%)
5	163 (4%)	172 (4%)
6	221 (5%)	232 (5%)
7	311 (7%)	294 (6%)
8	354 (8%)	315 (7%)
9	335 (7%)	292 (6%)
10	371 (8%)	364 (8%)
11	375 (8%)	390 (9%)
12	476 (10%)	478 (10%)
13	297 (6%)	312 (7%)
14	526 (11%)	458 (10%)
15	484 (10%)	492 (11%)
უცნობია	28 (1%)	35 (1%)
<b>გუგების რეაქცია</b>		
არც ერთი არ რეაგირებს	425 (9%)	440 (10%)
ერთი რეაგირებს	374 (8%)	353 (8%)
ორივე რეაგირებს	3706 (80%)	3636 (80%)
შეუძლებელია შეფასება ან უცნობია	144 (3%)	124 (3%)
მონაცემები n-შია (%), თუკი სხვაგვარად არაა მითითებული. *ტრანექსამის მჟავას ჯგუფში, ერთი პაციენტის სქესი უცნობია.		

წელი. ჩვენ ვერ მოვიპოვეთ პირველადი გამოსავლის შესახებ მონაცემები 75 (0.8%) პაციენტისთვის. იყო პროტოკოლიდან 98 (0.8%) გადაცდომა. 66 (0.5%) პაციენტმა ვერ დააკმაყოფილა ჩართვის კრიტერიუმები (32-ს ჰქონდა GCS ქულა >12 და არ ფიქსირდებოდა სისხლდენა CT სკანირებაზე, 11-ს ჰქონდა დიდი მოცულობის ექსტრაკრანიალური სისხლდენა, რვაზე ტრავმის მიღებიდან გასული დრო იყო >8 სთ, ექვსი 16 წელზე უმცროსი იყო, სამს ჰქონდა არატრავმული სისხლდენა, ხუთს ჰქონდა ზემოთხსენებული მიზეზების კომბინაცია და ერთმა პაციენტმა ტრანექსამის მჟავა

მიიღო რანდომიზაციაში). 32 (0.3%) პაციენტი რეკურტირდა ეთიკის ყოველწლიური დამტკიცების კომიტეტის განახლების პერიოდში, არაბეთის გაერთიანებულ ემირატებში. ეს პაციენტები რეკურტირდნენ დამტკიცებული პროცედურის თანახმად და სწორედ ამ პერიოდში მოხდა განახლებული პროცედურის დაშვება. 13 პაციენტის შესახებ მონაცემების გამჟღავნება მოხდა მკურნალობის დროს. საწყისი მახასიათებლები მსგავსი იყო სამკურნალო ჯგუფებისთვის ტრავმის მიღებიდან 3 სთ-ის მანძილზე ნამკურნალებ (ცხრილი 1) და 3 სთ-ის შემდეგ ნამკურნალებ პაციენტებში (დანართი 8 გვ 1). ნახატი 2 აჩვენებს თავის ტრავმის და ყველა სხვა მიზეზის გამო სიკვდილის რისკს, ტრავმის მიღებიდან დღეების მიხედვით, ყველა პაციენტში. 2560 სიკვდილი დადგა და სიკვდილის მედიანური დრო იყო ტრავმის მიღებიდან 59 სთ (IQR 20-151). ცხრილი 2 აჩვენებს ტრანექსამის მჟავას ეფექტს თავის ტრავმასთან დაკავშირებულ სიკვდილთან მიმართებაში, 9127 პაციენტში, რომლებიც რანდომულად ჩაერთნენ ტრავმის მიღებიდან 3 სთ-ის მანძილზე, გამოსავლის მონაცემებთან ერთად. ამ პაციენტებს შორის, თავის ტრავმასთან დაკავშირებული სიკვდილის რისკი იყო 18.5% ტრანექსამის მჟავას ჯგუფში, პლაცებოს ჯგუფში 19.8%-ის წინააღმდეგ (855 მოვლენა 892-ის წინააღმდეგ, RR 0.94 [95%-იანი CI 0.86-1.02]). წინასწარგანსამღვრულ სენსიტივობის ანალიზში, რომელიც გამოიყენებოდა პაციენტებს 3-ზე ნაკლები GCS ქულით ან დასაწყისში ბილატერალურად არარეაქტიული გუგებით, შედეგი იყო 12.5% ტრანექსამის მჟავას ჯგუფში, პლაცებოს ჯგუფში 14%-ის წინააღმდეგ (485 მოვლენა 525-ის წინააღმდეგ, 0.89 [0.80-1.00]). შევამოწმეთ ტრანექსამის მჟავას ეფექტი თავის ტრავმასთან დაკავშირებულ სიკვდილთან მიმართებაში, რომელიც სტრატეგიული იყო საწყისი GCS-ისა და გუგების რეაქციების მიხედვით (ნახატი 3). აღმოვაჩინეთ თავის ტრავმასთან დაკავშირებული სიკვდილის რისკის შემცირება ტრანექსამის მჟავათი, თავის მსუბუქიდან ზომიერამდე ტრავმის მქონე პაციენტებში (RR 0.78 [95%-იანი CI 0.64-0.95]), მაგრამ თავის მძიმე ტრავმის მქონე პაციენტებში (0.99 [0.91-1.07]) ვერ ვნახეთ შემცირების რაიმე მტკიცებულება (p მაჩვენებელი ჰეტეროგენულობისთვის 0.030). როდესაც შევამოწმეთ საწყისი GCS-ის ეფექტი რეგრესიულ ანალიზში, აღმოვაჩინეთ მტკიცებულება, რომ ტრანექსამის მჟავა უფრო ეფექტურია ნაკლებად მძიმე ტრავმირებულ პაციენტებში (p=0.007). რეაქტიული გუგების მქონე პაციენტებში, თავის ტრავმასთან დაკავშირებული სიკვდილი ტრანექსამის მჟავის მიღების შედეგად მცირდებოდა (0.87, [0.77-0.98]). შევამოწმეთ ტრანექსამის მჟავას ეფექტი თავის ტრავმასთან დაკავშირებულ სიკვდილზე, მკურნალობამდე დროის სტრატეგიული მიხედვით და ჰეტეროგენულობის შესახებ ჩანერილი მტკიცებულების გარეშე (p=0.96). თავის ტრავმასთან დაკავშირებული სიკვდილის RR ტრანექსამის მჟავას მიღების შემთხვევაში იყო 0.96 (95%-იანი CI 0.79-1.17) პაციენტებში, რომლებიც რანდომულად ჩაერთნენ ტრავმის მიღებიდან 1 სთ-ის შემდეგ, 0.93 (0.85-1.02) პაციენტებში, რომლებიც რანდომულად ჩაერთნენ ტრავმის მიღებიდან 1-დან



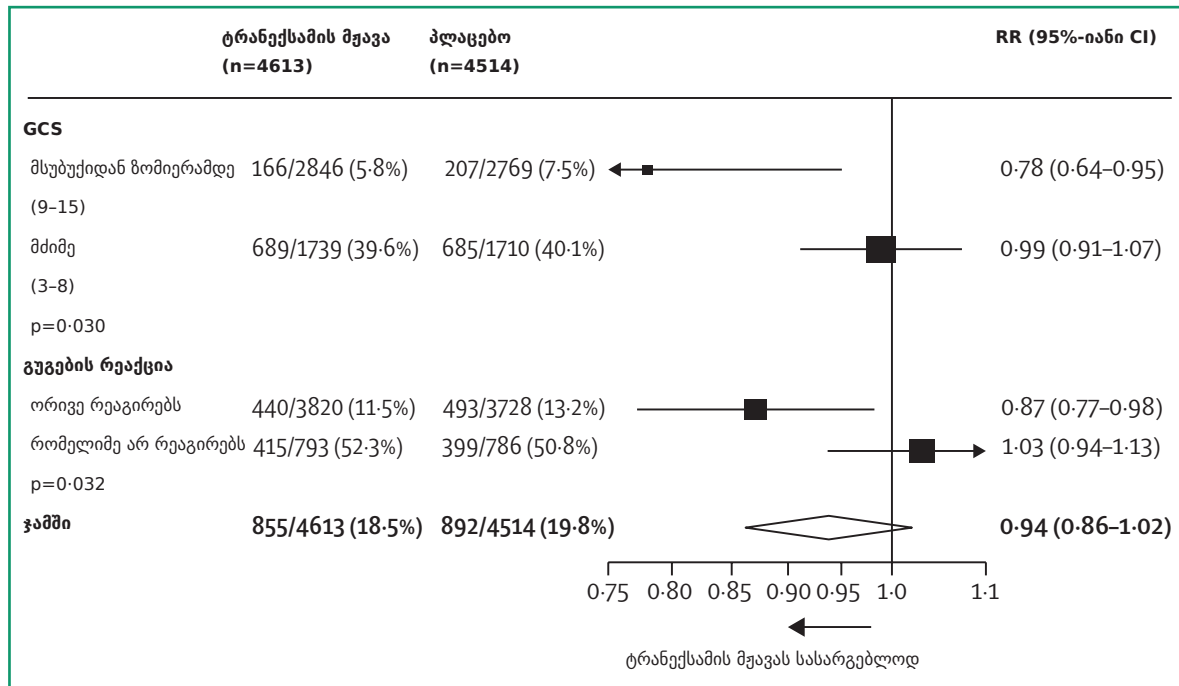
ნახ. 2: ტრავმის მიღების შემდეგ სიკვდილობა დღეების მიხედვით, ყველა პაციენტში

ცხრილი 2. ტრანექსამის მჟავას ეფექტი თავის ტრავმასთან დაკავშირებულ სიკვდილზე, პაციენტებში, რომლებიც რანდომულად ჩაერთნენ ტრავმის მიღებიდან 3 სთ-ის მანძილზე			
	ტრანექსამის მჟავა	პლაცებო	რისკების თანაფარდობა (95%-იანი CI)
ყველა	855/4613 (18.5%)	892/4514 (19.8%)	0.94 (0.86-1.02)
GCS 3-ქულიანი ან ბილატერალურად არარეაქტიული გუგების მქონე პაციენტების გამორიცხვით *	485/3880 (12.5%)	525/3757 (14.0%)	0.89 (0.80-1.00)

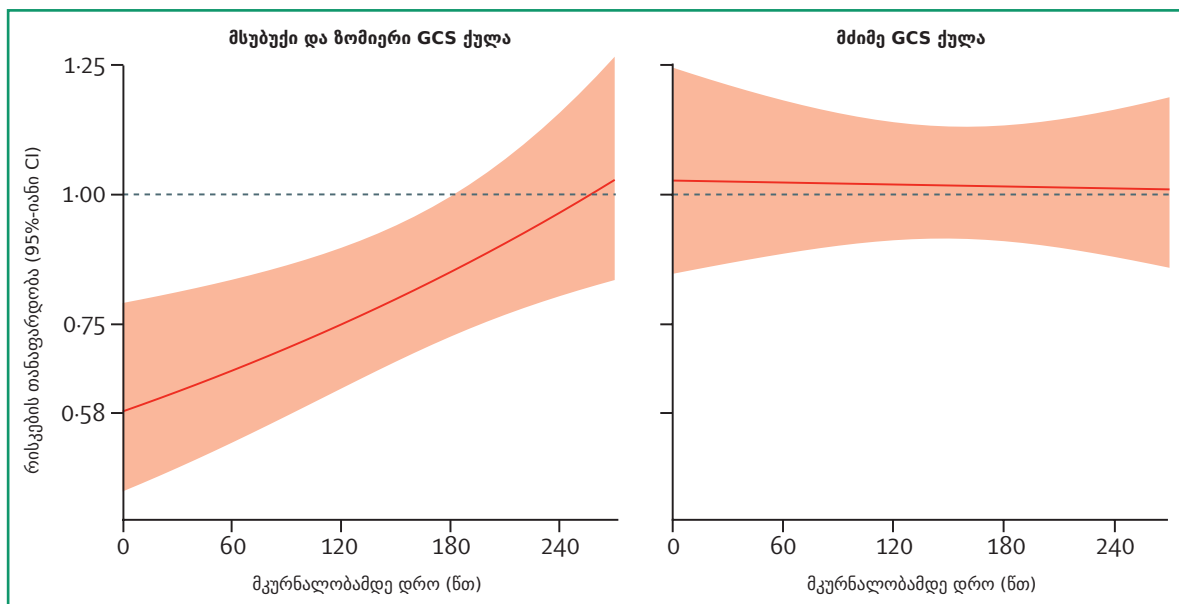
GCS=გლაზგოს კომის შკალა. \*წინასწარ განსაზღვრული სენსიტივობის ანალიზი.

3-ზე ნაკლები დროის მანძილზე, და 0.94 (0.81-1.09) - მათში, ვინც რანდომულად ჩაერთო ტრავმის მიღებიდან 3 სთ-ის შემდეგ. თუმცა, როგორც სტატისტიკური ანალიზის გეგმით იყო მოსალოდნელი, პაციენტები, რომლებმაც მკურნალობა მიიღეს ტრავმიდან მალევე, უფრო მძიმე დაზიანება ჰქონდათ და შესაბამისად, მკურნალობამდე დრო შეიძლება შერეული იყოს სიმძიმის მიხედვით. ნახატი 4 აჩვენებს მკურნალობამდე დროის ეფექტს ტრანექსამის მჟავას ეფექტი პაციენტებში თავის მსუბუქი, ზომიერი ტრავმით და თავის მძიმე ტრავმით, GCS-ის, სისხლის სისტოლური წნევისა და ასაკის დარეგულირებით მულტივარიანტულ მოდელში, რომელიც მოიცავდა ყველა მონაწილეს. ადრეული მკურნალობა უფრო ეფექტური იყო ვიდრე გვიანი, თავის მსუბუქი და ზომიერი ტრავმის მქონე პაციენტებში ( $p=0.005$ ), მაგრამ ვერ ვნახეთ მკურნალობამდე დროის აშკარა ეფექტი თავის მძიმე ტრავმის მქონე პაციენტებში ( $p=0.73$ ). ტრანექსამის მჟავას ეფექტურობა მკურნალობამდე დროის მიხედვით, სტრატეფიცირდა სიმძიმის მიხედვით, რაც ნაჩვენებია

დანართში 8 (გვ 3). ვერ ვნახეთ ტრანექსამის მჟავას ეფექტის პეტეროგენულობის მტკიცებულება პაციენტის ასაკის მიხედვით ( $p=0.45$ ). შევამოწმეთ ტრანექსამის მჟავას ეფექტი თავის ტრავმასთან დაკავშირებულ სიკვდილთან მიმართებაში, მსოფლიო ბანკის შემოსავლის ჯგუფის მიხედვით სტრატეფიცირებით (მაღალშემოსავლიანი დაბალი და საშუალო შემოსავლის მქონე ქვეყნებთან შედარებით). ეს ანალიზი არ იყო წინასწარგანსაზღვრული. მიუხედავად იმისა, რომ ტრანექსამის მჟავათი მკურნალობისას თავის ტრავმასთან დაკავშირებული სიკვდილის რისკი მეტად მცირდებოდა მაღალშემოსავლიან ქვეყნებში (RR 0.76 [95%-იანი CI 0.55-1.04]), დაბალი და საშუალო შემოსავლების მქონე ქვეყნებთან შედარებით (0.92 [0.81-1.04]), ჩვენ ვერ ვნახეთ პეტეროგენულობის სტატისტიკური მტკიცებულება, ქვეყნის შემოსავლის ჯგუფის მიხედვით ( $p=0.26$ ). ვინაიდან თავის ტრავმასთან დაკავშირებული ადრეული სიკვდილი მეტად სავარაუდოდ გამოწვეულია ინტრაკრანიალური სისხლდენისგან, თავის ტრავმასთან



**ნახ. 3:** ტრანექსამის მჟავას ეფექტი თავის ტრავმასთან დაკავშირებულ სიკვდილზე, სტრატეფიცირებული სანჯისი სიმძიმის მიხედვით, ტრავმის მიღებიდან 3 სთ-ის მანძილზე რანდომიზებულ პაციენტებში  
RR=რისკების თანაფარდობა. GCS=გლაზგოს კომის შკალა.



**ნახ. 4:** ტრანექსამის მჟავას ეფექტი თავის ტრავმასთან დაკავშირებულ სიკვდილზე სიმძიმის და მკურნალობამდე დროის მიხედვით ყველა პაციენტში

მოდელები დარეგულირდა GCS ქულის, ასაკისა, და სისხლის სისტოლური წნევის მიხედვით. მსუბუქი და ზომიერი GCS ქულის მქონე 537 პაციენტი (9-15) და მძიმე GCS ქულის მქონე 918 პაციენტი (4-8), მათ გარდა, ვისაც ჰქონდა GCS-ის 3 ქულა და არარეაქტიული გუგები, გარდაიცვალნენ თავის ტრავმის გამო. GCS გლაზგოს კომის შკალა.

დაკავშირებულ გვიან სიკვდილთან შედარებით, მაინც შევამოწმეთ ტრანექსამის მჟავას ეფექტი თავის ტრავმასთან დაკავშირებულ სიკვდილთან მიმართებაში, ტრავმის მიღებიდან 24 სთ-ის განმავლობაში. თავის ტრავმასთან დაკავშირებული სიკვდილის RR 24 სთ-ის განმავლობაში იყო 0.81 (95%-იანი CI 0.69-0.95). როდესაც დასაწყისში მოხდა GCS 3 ქულის და

ბილატერალურად არარეაქტიული გუგების მქონე პაციენტების გამორიცხვა, RR 24 სთ-ის განმავლობაში იყო 0.72 (0.56-0.92). არა თავის ტრავმასთან დაკავშირებული სიკვდილის RR იყო 1.31 (95%-იანი CI 0.93-1.85) და 0.96 (0.89-1.04) - ყველა მიზეზით სიკვდილობისთვის. მიზეზების მიხედვით ჩაშლილი არა თავის ტრავმასთან დაკავშირებული სიკვ-



ვდილის შედეგები წარმოდგენილია დანართში 8 (გვ 2). შევადგინეთ ტრანექსამის მჟავას ეფექტი გადარჩენილებში შრომისუნარობაზე, შრომისუნარობის რეიტინგის შკალის საშუალო ქულის მიხედვით (უფრო დაბალი ქულა ნიშნავს ნაკლებად შრომისუნაროს), ტრანექსამის მჟავას და პლაცებოს ჯგუფებს შორის. საშუალო ქულები ჯგუფებს შორის მსგავსი იყო, ტრავმის მიღებიდან 3 სთ-ის მანძილზე ნამკურნალე პაციენტებში (4.99 [SD 7.6] ტრანექსამის მჟავას ჯგუფში, პლაცებოს ჯგუფში 5.03 [7.6]-ის წინააღმდეგ) და მათთვის, ვინც 3 სთ-ის შემდეგ იმკურნალა (4.52 [7.0] ტრანექსამის მჟავას ჯგუფში, პლაცებოს ჯგუფში 5.00 [7.4]-ის წინააღმდეგ). ასევე, შევამოწმეთ ტრანექსამის მჟავას ეფექტი შრომისუნარობაზე (ცხრილი 3), გამოსავლის საზომის მეშვეობით, რომელიც შემუშავდა პაციენტის წარმომადგენლების მიერ, ფუნქციონირების ექვსი არეალის უკიდურესი კატეგორიის RR-ის განსაზღვრით (სიარული, ბანაობა, ტკივილი და დისკომფორტი, შფოთვა ან დეპრესია, აღელვება ან აგრესია და დაღლილობა). გადარჩენილებში შრომისუნარობის პრევალენტობა მსგავსი იყო ჯგუფებს შორის.

სისხლძარღვთა ოკლუზიის მოვლენების და სხვა გართულებების რისკი მსგავსი იყო ტრანექსამის მჟავას და პლაცებოს ჯგუფებში (ცხრილი 3). ვერ ვნახეთ რაიმე მტკიცებულება, რომ ტრანექსამის მჟავა ზრდიდა ფატალური ან არაფატალური ინსულტის რისკს (RR 1.08 [95%-იანი CI 0.71-1.64]). კრუნჩხვების რისკი მსგავსი იყო ჯგუფებს შორის (1.09 [95%-იანი CI 0.90-1.33]). სხვა არასასურველი მოვლენების რაოდენობა მსგავსი იყო ჯგუფებს შორის (დანართი 8 p 4).

### დისკუსია

ეს კვლევა გვანჯდის მტკიცებულებას, რომ ტრანექსამის მჟავას გამოყენება TBI-ის მქონე პაციენტებში, ტრავმის მიღებიდან 3 სთ-ის მანძილზე, ამცირებს თავის ტრავმასთან დაკავშირებულ სიკვდილს, რაიმე მტკიცებულების გარეშე არასასურველ ეფექტებთან ან გართულებებთან მიმართებაში. ჩვენ ვნახეთ თავის ტრავმასთან დაკავშირებული სიკვდილის მნიშვნელოვანი შემცირება ტრანექსამის მჟავათი ნამკურნალე პაციენტებში, თავის მსუბუქი და ზომიერი ტრავმებით, მაგრამ რაიმე ცხადი შემცირების გარეშე, თავის მძიმე ტრავმის მქონეებში. ვერ ვნახეთ შრომისუნარობის ზრდა გადარჩენილებს შორის.

მოცემულ კვლევას რამდენიმე ძლიერი მხარე აქვს, თუმცა აქვს შემლდევებიც. რანდომიზაციის მეთოდი უზრუნველყოფდა, რომ მონაწილე კლინიკოსებმა, წინასწარ არ იცოდნენ მკურნალობის ალოკაციის შესახებ და პლაცებოთი კონტროლი უზრუნველყოფდა, რომ გამოსავალი შეფასებები ინტერვენციის მიმართ დაფარული იყო. მიუხედავად იმისა, რომ დასაშვებობის კრიტერიუმები რეკრუტერი კლინიკოსისგან მოითხოვდა, არ ყოფილიყო დარწმუნებული ტრანექსამის მჟავათი მკურნალობის მიზანშეწონილობაში, ვინაიდან ტრანექსამის მჟავა არაა რეკომენდებული იზოლირებული TBI-ის მქონე პაციენტების მკურნალობისთვის, მოხდა თითქმის ყველა TBI-ის მქონე პაციენტის რეკრუტირება, რომელიც აკმაყოფილებდა ჩართვის კრიტერიუმებს. საწყისი პროგნოზული ფაქტორები კარგად

იყო დაბალანსებული და ვინაიდან მოხდა თითქმის ყველა რანდომულად განაწილებულ პაციენტზე დინამიკაში დაკვირვება, მიკერძობის მხოლოდ ძალიან მცირე შანსი იყო. ანალიზი განხორციელდა მკურნალობის განზრახვით. პირველადი გამოსავალი იყო თავის ტრავმასთან დაკავშირებული სიკვდილი, რაც შეფასდა პასუხისმგებელი კლინიკოსის მიერ. მიუხედავად იმისა, რომ სიკვდილის მიზეზის არასწორი კლასიფიკაცია გარდაუვალია, შეფასებისთვის დაფარული იყო საკვლევი მკურნალობა. ყველა მიზეზით სიკვდილიანობა მოიცავს სიკვდილის მიზეზებს, რომლებზე გავლენა შეიძლება მოახდინოს ტრანექსამის მჟავამ (მაგ., თავის ტრავმასთან დაკავშირებული სიკვდილი ინტრაკრანიალური სისხლდენის გამო), მიზეზებთან, რომლებიც არაა მოსალოდნელი, რომ გამოწვეული იყოს ტრანექსამის მჟავათი (მაგ., სეფსისი) და ამგვარად, მიკერძობული იქნება ნულოვანი ჰიპოთეზის მიმართ. მიუხედავად იმისა, რომ CRASH-3 კვლევა TBI-ის მქონე პაციენტებში ერთ-ერთი დიდი კვლევაა, CI მაინც ფართო და შედარებადი, თავის ტრავმასთან დაკავშირებული სიკვდილის შემცირებასთან და მცირე ან სარგებლის არქონასთან მიმართებაში. მეორე მხრივ, TBI-ის მქონე პაციენტებში ტრანექსამის მჟავათი მკურნალობის ყველა ხელმისაწვდომი რანდომიზებული კვლევის კონტექსტში (ნახატი 5), სიკვდილის არ დადგომის სარგებელი უფრო შორეული ჩანს (NCT01990768) [9,10]. როდესაც ხდება კლინიკური კვლევების გამოსავლის გამოშვების შეფასება, იმ პირობებში, რომ არის მცირე რაოდენობით ცრუ დადებითი შედეგები (მაღალი სპეციფიკურობა), RR-ის შედეგები მიუკერძოებელია, მაშინაც კი, როდესაც სენსიტივობა არასრულყოფილია [16]. ამ მიზეზით, ღრმა ვენების თრომბოზის ან ფილტვის ემბოლიის დიაგნოზები ჩაიწერებოდა მხოლოდ მაშინ, როდესაც ისინი დასტურდებოდა ვიზუალიზაციის (მაგ., ულტრაბგერითი კვლევა) ან პათანატომური კვლევისას. შედეგად, კვლევამ შეიძლება ვერ შეაფასა ღრმა ვენების თრომბოზის ან ფილტვის ემბოლიის რისკი, თუმცა, ამ გამოსავლის RR შედეგები მაინც მიუკერძოებელი იქნება. ველოდით, რომ მკურნალობამდე, TBI-ის მქონე პაციენტებს, რომელსაც აქვს GCS-ის 3 ქულა და ბილატერალურად არარეაქტიული გუგები, ტრანექსამის მჟავათი მკურნალობისგან შეიძლება ჰქონდეთ მცირე სარგებლის პოტენციალი და მათმა ჩართვამ ამ ანალიზში, შეიძლება გამოიწვიოს მკურნალობის ეფექტის მიკერძობულობა ნულოვან თეორიასთან მიმართებაში. ბილატერალურად არარეაქტიული გუგების მქონე პაციენტების უმრავლესობას უკვე აქვთ ფართო ინტრაკრანიალური ჰემორაგია და თავის ტვინში თიაქარი და ტრანექსამის მჟავა ნაკლებად სავარაუდოდ გააუმჯობესებს ამ პაციენტების გამოსავალს. ამგვარად, ჩვენ წინასწარ განვსაზღვრეთ სენსიტივობის ანალიზი, რომელიც გამოიცხადდა ამგვარ პაციენტებს. თუმცა, უნილატერალურად არარეაქტიული გუგების მქონე პაციენტები არ გამოირიცხნენ და ვინაიდან ამგვარი პაციენტებიდან ბევრს ჰქონდა თავის ტვინში თიაქარი, მათმა ჩართვამ მაინც შეცვალა მკურნალობის ეფექტი. სინამდვილეში, როდესაც მკურნალობამდე GCS 3 ქულის და უნილატერალურად ან ბილატერალურად

**ცხრილი 3.** ტრანექსამის მჟავას ეფექტი შრომისუნარობაზე, სისხლძარღვოვანი ოკლუზიურ მოვლენებზე, და სხვა გართულებებზე, 3 სთ-ის მანძილზე რანდომულად ჩართულ, 3 სთ-ის შემდეგ რანდომიზებულ და ყველა პაციენტში

	<3 სთ			≥3 სთ			ყველა		
	ტრანექსამის მჟავა (n=4613)	პლაცებო (n=4514)	RR (95%-იანი CI)	ტრანექსამის მჟავა (n=4613)	პლაცებო (n=4514)	RR (95%-იანი CI)	ტრანექსამის მჟავა (n=4613)	პლაცებო (n=4514)	RR (95%-იანი CI)
<b>პაციენტისგან მიღებული შრომისუნარობის გამოშვები *</b>									
მიჯაჭვეულია სანოლს	579 (12.6%)	549 (12.2%)	1.03 (0.93-1.15)	190 (10.9%)	222 (12.6%)	0.87 (0.72-1.04)	769 (12.1%)	771 (12.3%)	0.99 (0.90-1.08)
არ შეუძლია ბანაობა ან ჩაცმა	580 (12.6%)	583 (12.9%)	0.97 (0.87-1.08)	195 (11.2%)	228 (12.9%)	0.87 (0.72-1.04)	775 (12.2%)	811 (12.9%)	0.94 (0.86-1.03)
მძიმე ტკივილი ან დისკომფორტი	38 (0.8%)	29 (0.6%)	1.28 (0.79-2.08)	10 (0.6%)	10 (0.6%)	1.01 (0.42-2.42)	48 (0.8%)	39 (0.6%)	1.22 (0.80-1.85)
მძიმე შფოთვის ან დეპრესია	43 (0.9%)	41 (0.9%)	1.03 (0.67-1.57)	19 (1.1%)	20 (1.1%)	0.96 (0.51-1.79)	62 (1.0%)	61 (1.0%)	1.00 (0.71-1.43)
მძიმე ღელვა ან აგრესია	53 (1.1%)	53 (1.2%)	0.98 (0.67-1.43)	14 (0.8%)	27 (1.5%)	0.52 (0.28-1.00)	67 (1.1%)	80 (1.3%)	0.83 (0.60-1.14)
მძიმე დაღლილობა	100 (2.2%)	101 (2.2%)	0.97 (0.74-1.27)	40 (2.3%)	43 (2.4%)	0.94 (0.61-1.44)	140 (2.2%)	144 (2.3%)	0.96 (0.76-1.21)
<b>გართულებები</b>									
ყველა სისხლძარღვოვანი ოკლუზიური მოვლენა	69 (1.5%)	60 (1.3%)	1.13 (0.80-1.59)	32 (1.8%)	42 (2.4%)	0.77 (0.49-1.21)	101 (1.6%)	102 (1.6%)	0.98 (0.74-1.28)
ფილტვის ემბოლია	18 (0.4%)	18 (0.4%)	0.98 (0.51-1.88)	6 (0.3%)	14 (0.8%)	0.43 (0.17-1.13)	24 (0.4%)	32 (0.5%)	0.74 (0.44-1.26)
ღრმა ვენების თრომბოზი	15 (0.3%)	12 (0.3%)	1.22 (0.57-2.61)	4 (0.2%)	4 (0.2%)	1.01 (0.25-4.04)	19 (0.3%)	16 (0.3%)	1.17 (0.60-2.28)
ინსულტი	29 (0.6%)	23 (0.5%)	1.23 (0.71-2.13)	17 (1.0%)	19 (1.1%)	0.90 (0.47-1.74)	46 (0.7%)	42 (0.7%)	1.08 (0.71-1.64)
მიოკარდიუმის ინფარქტი	9 (0.2%)	12 (0.3%)	0.73 (0.31-1.74)	9 (0.5%)	8 (0.5%)	1.14 (0.44-2.94)	18 (0.3%)	20 (0.3%)	0.89 (0.47-1.68)
თირკმლის უკმარისობა	73 (1.6%)	56 (1.2%)	1.28 (0.90-1.80)	27 (1.5%)	28 (1.6%)	0.98 (0.58-1.65)	100 (1.6%)	84 (1.3%)	1.18 (0.88-1.57)
სეფსისი	297 (6.4%)	279 (6.2%)	1.04 (0.89-1.22)	114 (6.5%)	133 (7.5%)	0.87 (0.68-1.10)	411 (6.5%)	412 (6.6%)	0.99 (0.86-1.12)
კრუნჩხვა	130 (2.8%)	105 (2.3%)	1.21 (0.94-1.56)	76 (4.4%)	81 (4.6%)	0.95 (0.70-1.29)	206 (3.2%)	186 (3.0%)	1.09 (0.90-1.33)
სისხლდენა კუჭ-ნაწლავიდან	16 (0.3%)	22 (0.5%)	0.71 (0.37-1.35)	8 (0.5%)	13 (0.7%)	0.62 (0.26-1.50)	24 (0.4%)	35 (0.6%)	0.68 (0.40-1.14)

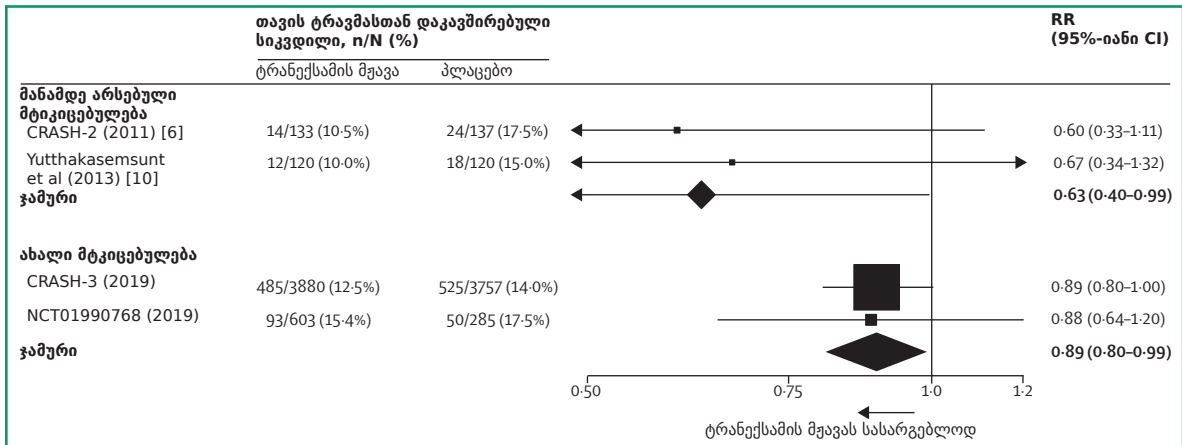
RR=რისკების თანაფარდობა. \*მოიცავს მხოლოდ გადარჩენილებს. †მოიცავს ფატალურ და არაფატალურ მოვლენებს.

არარეაქტიული გუგების მქონე პაციენტები გამოირიცხნენ პოსტ-ფაქტუმ ანალიზში, მკურნალობის ეფექტი მნიშვნელოვნად უკეთესი იყო.

თავის ტრავმასთან დაკავშირებულ სიკვდილზე ტრანექსამის მჟავას ეფექტი დამოკიდებულია ტრავმასა და მკურნალობის დაწყებას შორის დროის ინტერვალსა და TBI-ის სიმძიმეზე. მსუბუქი (GCS 13-15 და ინტრაკრანიალური სისხლდენა სანყის CT სკანირებაზე) და ზომიერი თავის ტრავმის მქონე პაციენტების ადრეული მკურნალობა საუკეთესო შედეგს იძლეოდა სიკვდილიანობასთან მიმართებაში. ეს აღმოჩენა შეესაბამება ჰიპოთეზას, რომ ტრანექსამის მჟავა აუმჯობესებს გამოსავალს, ინტრაკრანიალური სისხლდენის შემცირების გზით. ვინაიდან ჰემორაგიის გაფართოება ხდება ტრავმიდან რამდენიმე საათში, მკურნალობის დაგვიანებამ შეიძლება გამოიწვიოს ტრანექსამის მჟავას პოტენციალის შემცირება, იმისთვის რომ თავიდან ავიცილოთ ინტრაკრანიალური სისხლდენა [3,4]. თავის მძიმე ტრავმის მქონე პაციენტებს ნაკლები სარგებელი შეიძლება ჰქონდეთ ტრანექსამის მჟავათი

მკურნალობით, თავის მსუბუქიდან ზომიერი ტრავმის მქონე პაციენტებთან შედარებით, ვინაიდან ამგვარ პაციენტებს უკვე მკურნალობამდე აქვთ ფართო ინტრაკრანიალური ჰემორაგია ან სიცოცხლისთვის საშიში სხვა ინტრაკრანიალური პათოლოგიები, რომლებზეც ტრანექსამის მჟავას არ აქვს გავლენა. სტატისტიკური ანალიზის გეგმაში ჩვენ მოველოდით, რომ ტრანექსამის მჟავას ეფექტი უფრო დიდი იქნებოდა თავის ტრავმასთან დაკავშირებული სიკვდილისთვის, რომელიც ტრავმიდან პირველი რამდენიმე დღის შემდეგ დგება, თავის ტრავმასთან დაკავშირებულ გვიან სიკვდილთან შედარებით, ვინაიდან თავის ტრავმასთან დაკავშირებული ადრეული სიკვდილი უფრო მეტად უკავშირდება სისხლდენას. ჩვენი მონაცემები მხარს უჭერს ამ ჰიპოთეზას, აჩვენებს რა თავის ტრავმასთან დაკავშირებული სიკვდილის მნიშვნელოვან შემცირებას, ტრავმის მიღებიდან 24 სთ-ის განმავლობაში.

ამგვარი შედეგები მიღებულია ტრავმული ექსტრაკრანიალური სისხლდენის მქონე პაციენტებში ტრანექსამის მჟავას CRASH-2 კვლევაში, რომელშიც ტრა-



**ნახ. 5:** ტრანექსამის მჟავას ეფექტის მტკიცებულება თავის ტრავმასთან დაკავშირებულ სიკვდილზე RR=რისკების თანაფარდობა.

ნექსამის მჟავას ეფექტი სისხლდენისგან სიკვდილი უდიდესი იყო ტრავმის მიღების დღეს (RR 0.72 [95%-იანი CI 0.60-0.86]) [17]. თუმცა, თავის ტრავმის მქონე პაციენტებში ტრანექსამის მჟავას შემდგომი სარგებელი მცირედ შესუსტებულია, სავარაუდოდ იმიტომ, რომ პაციენტები ექვემდებარებიან სისხლდენასთან კავშირში არ მყოფ პათოფიზიოლოგიურ მექანიზმებს.

ამ აღმოჩენამ შეიძლება ახსნას, თუ რატომ აქვს ტრანექსამის მჟავათი ადრეულ მკურნალობას მცირედ ნაკლები ეფექტი თავის ტრავმასთან დაკავშირებულ სიკვდილთან მიმართებაში, ტრანექსამის მჟავას ეფექტთან შედარებით სისხლდენის გამო სიკვდილთან მიმართებაში, რომელიც ნანახია CRASH-2 კვლევაში.

ჩვენ ვერ ვნახეთ რაიმე მტკიცებულება გვერდითი მოვლენების მომატებულ რისკთან მიმართებაში. კერძოდ, ღრმა ვენების თრომბოზის, ფილტვის ემბოლიის, ინსულტის, და მიოკარდიუმის ინფარქტის რისკები მსგავსი იყო ტრანექსამის მჟავას და პლაცებოს ჯგუფებში.

ეს აღმოჩენა შეესაბამება CRASH-2 კვლევის შედეგებს, რომელშიც ასევე აღმოჩნდა, რომ არ არსებობს სისხლძარღვოვანი ოკლუზიური მოვლენების მომატებული რისკი, ტრანექსამის მჟავასთან მიმართებაში. CRASH-2 კვლევისგან განსხვავებით, ვერ ვნახეთ მტკიცებულება, რომ ტრავმის მიღებიდან 3 სთ-ის შემდეგ გამოყენება ზრდიდა თავის ტრავმასთან დაკავშირებული სიკვდილის რისკს ან ნებისმიერ სხვა არასასურველ მოვლენას.

ამ კვლევაში ნებისმიერი არასასურველი ეფექტის არარსებობის შედეგად, შედეგები, რომლებიც ტრანექსამის მჟავას არაეფექტურობას დაამტკიცებს, გაცილებით ირიბი იქნება, ვიდრე ისინი, რომლებიც ამტკიცებენ, რომ ტრანექსამის მჟავა ეფექტურია.

CRASH-2 კვლევის შედეგების საფუძველზე, ტრანექსამის მჟავა ჩართეს ტრავმის მქონე პაციენტების პრეჰოსპიტალური მოვლის გაიდლაინებში. თუმცა, იზოლირებული TBI-ის მქონე პაციენტები სპეციფიკურად იყვნენ გამორიცხულნი. CRASH-3 კვლევა გვანჯდის მტკიცებულებას, რომ ტრანექსამის მჟავა უსაფრთხოა TBI-ის მქონე პაციენტებში და რომ ტრავმის მიღებიდან 3 სთ-ის მანძილზე მკურნალობა ამცირებს თავის ტრავმასთან დაკავშირებულ სიკვდილს.

**CRASH-3 კვლევის კოლაბორატორები**

**ნერის კომიტეტი** - პროფ. იან რობერტსი [Ian Roberts] და პროფ. ჰალიმა შაკურ-სტილი [Haleema Shakur-Still] (თანათავმჯდომარეები), ემი აერონ-ტომასი [Amy Aeron-Thomas], პროფ. ანტონიო ბელი [Antonio Belli], ემი ბრენერი [Amy Brenner], პროფ. მუჰამად ანვარ ჩაუდარი [Muhammad Anwar Chaudary], პროფ. რიზვანა ჩაუდრი [Rizwana Chaudhri], საბარია ფაიზა ბტ ჯამალუდინი [Sabariah Faizah Bt Jamaluddin], ლორენ ფრიმლი [Lauren Frimley], კირან ჯავაიდი [Kiran Javaid], პროფ. რაშიდ ჯუმა [Rashid Jooma], აასია კაიანი [Aasia Kayani], კაროლინ ლიჩი [Caroline Leech], პროფ. ხალიდ მაჰმუდი [ხალიდ მაჰმუდი [Khalid Mahmood], რაულ მანსუხანი [Raoul Mansukhani], ჯულინა მდ ნური [Julina Md Noor], ჯორჯე მეჯია-მანტილა [Jorge Mejia-Mantilla], ფილ მოსი [Phil Moss], ჯეისონ პოტი [Jason Pott], პროფ. პიტერ სანდერკოკი [Peter Sandercock], პროფ. ტემიტაიო შოკუნბი [Temitayo Shokunbi], და ლილიანა ვალეცილა [Liliana Vallecilla].

**კვლევის ხელმძღვანელი კომიტეტი** - პიტერ სანდერკოკი [Peter Sandercock] (თავმჯდომარე), ჰენრი ბენჯამინ ჰარტცენბერგი [Henry Benjamin Hartzenberg], მანჯულ ჯოშიპურა [Manjul Joshipura] (2011-16), ემი აერონ-ტომასი [Amy Aeron-Thomas] (პაციენტის წარმომადგენელი [კვლევის ხელმძღვანელი კომიტეტი]; ადვოკატორებისა და სამართლიანობის მენეჯერი, RoadPeace), იან რობერტსი [Ian Roberts], პაბლო პერელი [Pablo Perel], და ჰალიმა შაკურ-სტილი [Haleema Shakur-Still].

**მონაცემთა მონიტორინგისა და ეთიკის კომიტეტი** - მაიკლ ჯ. კლარკი [Michael J Clarke] (თავმჯდომარე), სამუელ ც. ოჰეგბულამი [Samuel C Ohaegbulam], ენტონი როჯერსი [Anthony Rodgers], და ტონი ბრედი [Tony Brady] (დამოუკიდებელი სტატისტიკოსი).

**პროტოკოლის კომიტეტი** - იან რობერტსი [Ian Roberts], ჰალიმა შაკურ-სტილი [Haleema Shakur-Still], იაშბირ დევანი [Yashbir Dewan], ფილ ედვარდსი [Phil Edwards], ედვარდ ო. კომოლაფე [Edward O Komolafe], ჯორჯე მეჯია-მანტილა [Jorge Mejia-Mantilla], და პაბლო პერელი [Pablo Perel].

**კლინიკური კვლევის განყოფილება (CTU)** - მონიკა არიბასი [Monica Arribas] (კვლევის მენეჯერი და კვლევის ასისტენტი), ემა ოსტინი [Emma Austin] (კვლევის ასისტენტ-მენეჯერი), ენი ბალოგუნი [Eni Balogun] (კვლევის მენეჯერი), ლინ ბარნესტონი [Lin Barneston] (მონაცემთა მენეჯერი 2011-12), კოლეტ ბეროუ [Collette Barrow] (კვლევის ადმინისტრატორი), დანიელ ბომონტი [Danielle Beaumont] (კვლევის უფროსი მენეჯერი და კვლევის თანამშრომელი), მირიამ ბენიაჰია [Myriam Benyahia] (CTU-ის ადმინისტრატორი), ემი ბრენერი [Amy

Brenner) (კვლევის თანამაშრომელი), იმოგენ ბრუკსი [Imogen Brooks] (კვლევის ასისტენტი 2016–18), მადელეინ კარგილი [Madeleine Cargill] (მონაცემთა ასისტენტი), ლორა კარინგტონი [Laura Carrington] (კვლევის ასისტენტ-ადმინისტრატორი), ლიზა კუკი [Lisa Cook] (კვლევის ასისტენტ-მენეჯერი 2011), ბეატრის კორნუ-ჰიუტი [Beatrice Cornu-Hewitt] (კვლევის ასისტენტი), ფილ ედვარდსი [Phil Edwards] (სტატისტიკოსი 2011–16), ლორენ ფრიმლი [Lauren Frimley] (კვლევის მენეჯერი და კვლევის ასისტენტი), ამბერ გიარი [Amber Geer] (მონაცემთა ასისტენტ-მენეჯერი), დენიელ გილბერტი [Daniel Gilbert] (მონაცემთა ასისტენტი 2012–13), კეტრინ გილიამი [Catherine Gilliam] (კვლევის ადმინისტრატორი), ხულიო გილ-ონანდია [Julio Gil-Onandia] (კვლევის ასისტენტი), დენიელ ჰეთერინგტონი [Daniel Hetherington] (კვლევის ასისტენტი 2012–13), კორტნი ჰოუი [Courtenay Howe] (CTU-ის ადმინისტრატორი 2015–17), კაროლინ ჰიუსი [Carolyn Hughes] (მონაცემთა ასისტენტი 2016–17), დევიდ იანსონი [David I'anson] (კვლევის ასისტენტ-მენეჯერი 2016–17), რობ ჯექსონი [Rob Jackson] (მონაცემთა მენეჯერი 2012–14), მილანდ ჯოში [Miland Joshi] (სტატისტიკოსი 2016–17), სნეჰა კანსაგრა [Sneha Kansagra] (კვლევის ასისტენტ-მენეჯერი 2016–18), ტემი კავაჰარა [Taemi Kawahara] (კვლევის უფროსი მენეჯერი 2011–15), კატარინ კერი [Katharine Ker] (ლექტორი), სერგეი კოსტროვი [Sergey Kostrov] (სისტემის ოფიცერი), აბდა მაჰმუდი [Abda Mahmood] (PhD-ის კანდიდატი), რაულ მანსუხანი [Raoul Mansukhani] (სამედიცინო სტატისტიკოსი), ჰაკიმ მია [Hakim Miah] (IT სისტემების მენეჯერი), ბერნარდ ნდუნგუ [Bernard Ndungu] (კვლევის ასისტენტ-მენეჯერი 2016–17), კელი ნიდჰამი [Kelly Needham] (სამედიცინო სტატისტიკოსი), სეხილია [Cecilia Okusi] (მონაცემთა ასისტენტი 2014), არურდა აუთანდი [Aroudra Uttandy] (კვლევის ასისტენტი 2013–15), რაულ პარდინაზ-სოლისი [Raul Pardinaz-Solis] (კვლევის ასისტენტ-მენეჯერი 2012–13), დანიელ პირსონი [Daniel Pearson] (მონაცემთა ასისტენტი), ტრეისი პეპლი [Tracey Pepple] (მონაცემთა უფროსი აღმასრულებელი მენეჯერი), კლოდ პისანი [Claude Pisani] (კვლევის ასისტენტ-მენეჯერი 2013), ჯეისონ პოტი [Jason Pott] (გაერთიანებული სამეფოს წამყვანი კვლევითი ექთანი 2018), დევიდ პრიეტო-მერინო [David Prieto-Merino] (სტატისტიკოსი 2012–15), დანიელ პროუსი [Danielle Prowse] (მონაცემთა ასისტენტ-მენეჯერი), ნაიჯელ ქუაში [Nigel Quashi] (მონაცემთა მენეჯერი 2013–16), ანა ჟუინი [Anna Quinn] (მონაცემთა ასისტენტი 2013–15), მარია რამოსი [Maria Ramos] (პროექტის უფროსი ადმინისტრატორი 2011–15), მია რეიდი [Mia Reid] (საკანცელარო დამხმარე 2016–18), იან რობერტსი [Ian Roberts] (მთავარი მკვლევარი და CTU-ის თანადირექტორი), კრის რუკასი [Chris Roukas] (კვლევის ადმინისტრატორი 2013–15), გილია სკრაპა [Giulia Scrapa] (კვლევის ასისტენტ-მენეჯერი 2018), ჰალიმა შაკურ-სტილი [Haleema Shakur-Stiil] (პროექტის დირექტორი და CTU-ის თანადირექტორი), ჩელსი სქუაირსი [Chelci Squires] (კვლევის ასისტენტი 2014–16), ჯემა ტანერი [Jemma Tanner] (კლინიკური კვლევის სპეციალისტი 2013–16), ენდრეუ თეინი [Andrew Thayne] (მონაცემთა ასისტენტი), ლესლი ვიდაური [Lesley Vidaurre] (კვლევის ასისტენტ-მენეჯერი 2012), და ელიზაბეთ ვუდსი [Elizabeth Woods] (კვლევის ასისტენტ-მენეჯერი 2012–15).

**ნიგერის საკოორდინაციო გუნდი** - ბუკოლა ფეივოლი [Bukola Fawole] (საკოორდინაციო ცენტრის დირექტორი), ოლუსადე ადეტაი [Olusade Adetayo] (კვლევის ასისტენტ-კოორდინატორი), ოლუჯიდე ოკუნადე [Olujide Okunade] (კვლევის ასისტენტ-კოორდინატორი), და ტემიტაიო შოკუნბი [Temitayo Shokunbi] (კლინიკური ხელმძღვანელი). პაკისტანის საკოორდინაციო გუნდი—რიზვან ჩაუდრი [Rizwana Chaudhri] (საკოორდინაციო ცენტრის დირექტორი), კირან ჯავაიდი [Kiran Javaid] (კვლევის ასისტენტ-კოორდინატორი), რაშიდ ჯუმა [Rashid Jooma] (კლინიკური ხელმძღვა-

ნელი), და ასია კაიანი [Aasia Kayani] (კვლევის კოორდინატორი).

**კვლევის კოორდინატორები** - რიზვანა ჩაუდრი [Rizwana Chaudhri] (პაკისტანი), რაშიდ ჯუმა [Rashid Jooma] (პაკისტანი), საბარია ფაიზა ბტ ჯამალუდინი [Sabariah Faizah Bt Jamaluddin] (მალაიზია), ჯულინა მდ ნური [Julina Md Noor] (კვლევის კოორდინატორების ასისტენტი, მალაიზია), თამარ გოგიჩაიშვილი [Tamar Gogichashvili] (საქართველო), მარია დე ლოს ანჯელეს მუნოს-სანჩესი [Maria de los Angeles Munoz-Sanchez] (ესპანეთი), ბუკოლა ფეივოლი [Bukola Fawole] (ნიგერია), ტემიტაიო შოკუნბი [Temitayo Shokunbi] (ნიგერია), ჯორგე მეჯია-მანტილა [Jorge Mejia-Mantilla] (კოლუმბია), ლილიანა ვალეცილა [Liliana Vallecilla] (კოლუმბია), ფატოს ოლდაში [Fatos Olldash] (ალბანეთი), სატიშ კრიშნანი [Satish Krishnan] (არაბთა გაერთიანებული საემიროები), ვინსენტ ჯიენტჩეუ [Vincent Djientcheu] (კამერუნი), ჯორჯ ლორია კასტელანოსი [Jorge Loria Castellanos] (მექსიკა), ფრენკ რასულო [Frank Rasulo] (იტალია), ჯადამხირ ჰამა [Qadamkhear Hama] (ერაყი), იაკუბ მულა [Yakub Mulla] (შამბია), პროფ. იოან სტეფან ფლორიანი [Ioan Stefan Florian] (რუმინეთი), ხუან ტობარი [Juan Tobar] (სალვადორი), ჰუსეინ ხამისი [Hussein Khamis] (ევვიპტე), კონორ დეისი [Conor Deasy] (ირლანდია), ბობი ველში [Bobby Wellish] (პაპუა ახალი გვინეა), ჯინ ვილიამს-ჯონსონი [Jean Williams-Johnson] (იამაიკა), სუსილო ჩანდრა [Susilo Chandra] (ინდონეზია), და ვინსენტ მუტისო [Vincent Mutiso] (კენია).

**CRASH-ის კვლევითი ცენტრები და მკვლევარები (რანდომულად ჩართული პაციენტების რიცხვი)**

**პაკისტანი (4567)**—ლაჰორის ზოგადი ჰოსპიტალის ნეიროქირურგიის განყოფილება I (1178): რიზვან ბატი [Rizwan Butt], მუჰამად ჰამად ნასირი [Muhammad Hammad Nasir], სალმან აჰმადი [Salman Ahmad], ფარვავ ასლამი [Farwah Aslam], ხურამ იშაკი [Khurram Ishaque], ფაჰიმ უსმანი [Faheem Usmani], შაჰრუხ რიზვი [Shahrukh Rizvi], ფარჰად ალი [Farhad Ali], ომერ საჯადი [Omair Sajjad], და ალი ზუნაირი [Ali Zunair]; ჯინას პოსტდოქტორული სამედიცინო ცენტრი (700): ლალ რეჰმანი [Lal Rehman], რაზა რიზვი [Raza Rizvi], ფარუხ ჯავედი [Farrukh Javeed], შაკილ აჰმედი [Shakeel Ahmed], ასად აბასი [Asad Abbas], ალი აფზალი [Ali Afzal], და ალი მიკდადი [Ali Mikdad]; ლაჰორის ზოგადი ჰოსპიტალის ნეიროქირურგიის განყოფილება III (648): ასიფ ბაშირი [Asif Bashir], ანვარ ჩაუდარი [Anwar Chaudary], თარიქ სალალუდინი [Tariq Salahuddin], ბაშირ აჰმედი [Bashir Ahmed], შაჰრუხ რიზვი [Shahrukh Rizvi], ფაჰიმ უსმანი [Faheem Usmani], და ამირ აზიზი [Amir Aziz]; ლაჰორის ჯინას ჰოსპიტალი (619): ნავიდ აშრაფი [Naveed Ashraf], შაჰზად ჰუსეინი [Shahzad Hussain], უსმან აჰმადი [Usman Ahmad], მუჰამად ასიფი [Muhammad Asif], მუჰამად ადილი [Muhammad Adil], და ადილ რაუდი [Adeel Rauf]; ლაჰორის ზოგადი ჰოსპიტალის ნეიროქირურგიის განყოფილება II (607): ხალიდ მაჰმუდი [Khalid Mahmood], რიზვან ხანი [Rizwan Khan], ბილალ აჰმადი [Bilal Ahmad], უმეირ აფზალი [Umair Afzal], ჰასან რაზა [Hassan Raza], და ქურატულ აინი [Quratul Ain]; ნაროვალის DHQ ჰოსპიტალი (303): საჯად იაჰუბი [Sajjad Yaqoob], ქეისერ ვასიმი [Qaiser Waseem], მუფასერ ნიშატი [Muffasser Nishat], სუნლი სემველი [Suneel Semvel], და ჯავედ იქბალი [Javed Iqbal]; ლაჰორის სერვისების ჰოსპიტალი (226): სამრა მაჯედი [Samra Majeed], სანა ზულფიყარი [Sana Zulfiqar], მაღიზა იქბალი [Madeeha Iqbal], ნაზია მაჯედი [Nazia Majeed], და მანზურ აჰმედი [Manzoor Ahmed]; DHQ Rawalpindi (137): ნადიმ ახტარი [Nadeem Akhtar], მოჰამედ მალიკი [Mohammad Malik], იასირ შეჰზადი [Yasir Shehzad], და მუჰამად იუსაფი [Muhammad Yousaf]; ხუმდარის DHQ ჰოსპიტალი (65): აბდულ ვაჰიდი [Abdul Wahid], აბდულ სამადი [Abdul Samad],

და საიფულა შაჰი [Saifullah Shah]; ლედი რიდინგის საავადმყოფო (31); მუმთაზ ალი და ჯენა ზები [Mumtaz Ali and Jehan Zeb]; Shifa-ის საერთაშორისო პოსპიტალი (29); აბდუს სალამ ხანი [Abdus Salam Khan] და ადილა ირფანი [Adeela Irfan]; ლიაქადის ეროვნული პოსპიტალი და სამედიცინო კოლეჯი (14); სალმან შარიფი [Salman Sharif]; ლიაქადის საუნივერსიტეტო პოსპიტალი (7); რიაზ მემონი [Riaz Memon]; ალა ხანის საუნივერსიტეტო პოსპიტალი (3); რაშიდ ჯუმა [Rashid Jooma].

**გაერთიანებული სამეფო (3143)** - ლონდონის სამეფო პოსპიტალი (501); ბენ ბლუმი [Ben Bloom], ტიმ ჰარისი [Tim Harris], ჯეისონ პოტი [Jason Pott], იმოგენ სკენი [Imogen Skene], ჯოფრი ბელჰაუსი [Geoffrey Bellhouse], და ოლივია ბოულტონი [Olivia Boulton]; კოვენტრის საუნივერსიტეტო პოსპიტალი (312); კაროლინ ლიჩი [Caroline Leech], ჯერალდინ ვარდი [Geraldine Ward], კეტრინ ჯარვისი [Catherine Jarvis], ქარლი სვანი [Carly Swann], და სათანანათან რათნამი [Sathananathan Ratnam]; დედოფალ ელიზაბეტის სახელობის ბირმინგემის პოსპიტალი (302); ანტონიო ბელი [Antonio Belli], რონალდ კარერა [Ronald Carrera], კამალ იაკუბი [Kamal Yakoub], დევიდ დეივისი [David Davies], და ემა ფელოუსი [Emma Fellows]; წმინდა ჯორჯის სახელობის პოსპიტალი (280); ფილ მოსი [Phil Moss], ჰიზერ ჯარმანი [Heather Jarman], სარა რაუნდინგი [Sarah Rounding], ელიზაბეთ ჯონსონი [Elizabeth Johnson], და კეტრინ ლუგრანი [Catherine Loughran]; სალფორდის სამეფო პოსპიტალი (176); ფიონა ლეკი [Fiona Lecky], კეიტ კლაიტონი [Kate Clayton], ანჯი მაიკელი [Angie Michael], და ანჯელა კუმბარიდი [Angela Coumbarides]; საუსმიდის პოსპიტალი (156); ჯეისონ კენდალი [Jason Kendall], ბევერლი ფოლკნერი [Beverley Faulkner], რუთ ვორნერი [Ruth Worner], და ემა გენდალი [Emma Gendall]; მეფის კოლეჯის პოსპიტალი (155); ფილიპ ჰოპკინსი [Philip Hopkins], პოლ რიოჯი [Paul Riozzi], ჰანა კოტონი [Hannah Cotton], და რეინ ასტინ-ჩემბერლეინი [Raine Astin-Chamberlain]; წმინდა მერის სახელობის პოსპიტალი, ლონდონი (117); მარკ ვილსონი [Mark Wilson], იან ბოდნარი [Jan Bodnar], რეიჩელ ვილიამსი [Rachel Williams], და ალბერტო რიგონი [Alberto Rigoni]; ენ-რეს საუნივერსიტეტო პოსპიტალი (108); აბდო სატუტი [Abdo Sattout], ჯონ ფლეტჩერი [John Fletcher], კალუმ ეჯი [Calum Edge], და ნინა მარიანჯი [Nina Maryanji]; ადენბრუკის პოსპიტალი [Addenbrooke's პოსპიტალი] (103); ადრიან ბოილი [Adrian Boyle], სიუზი ჰარდიუიკი [Susie Hardwick], ელენ ნიკოლსი [Ellen Nichols], და კეტრინ ჰეიჰურსტი [Catherine Hayhurst]; დედოფლის სამედიცინო ცენტრი (100); ფრენკ კოფეი [Frank Coffey], კრის გოუ [Chris Gough], ფილიპ მილერი [Philip Miller], და ლუცი რიანი [Lucy Ryan]; ჯონ რედკლიფის სახელობის პოსპიტალი (76); მელანი დარვენტი [Melanie Darwent], ალექსის ესპინოზა [Alexis Espinosa], და სალი ბიარი [Sally Beer]; ინსულტის სამეფო საუნივერსიტეტო პოსპიტალი (71); ჯული ნორტონი [Julie Norton], ჰოლი მაგუაირი [Holly Maguire], და კეი ფინეი [Kay Finney]; დერიფორდის პოსპიტალი (67); ენტონი კეპოი [Anthony Kehoe], როზალინ სქუაირი [Rosalyne Squire], და ელისონ ჯეფრი [Alison Jeffery]; დედოფალ ალექსანდრას სახელობის პოსპიტალი (60); კრისტიან ვორვერკი [Christiane Vorwerk], დენის ფორდი [Denise Foord], და ელიოტ ვილკინსონი [Eliot Wilkinson]; ჩრდილოეთის ზოგადი პოსპიტალი (57); ავერილ კურტი [Avril Kuhrt], შამი რამლახანი [Shammi Ramlakhan], და სტუარდ რეიდი [Stuart Reid]; პრესტონის სამეფო საავადმყოფო (41); ენდი კურანი [Andy Curran] და შონ მაკმულანი [Sean McMullan]; ლიდსის ზოგადი ლაზარეთი (39); ტაჯეკ ჰასანი [Tajek Hassan] და სტუარტ ნუტალი [Stuart Nuttall]; გრეიტ ვესტერნის საავადმყოფო (32); სტეფან ჰეიგი [Stephen Haig] და ფაიფ ალ-ნაჰასი [Saif Al-Nahas]; საუსპემტონის ზოგადი პოსპიტალი (31); დიდერიკ ბალტერსი [Diederik Bulters] და არდალან ზოლნურიანი [Ardalan Zolnourian]; დორსე-

ტის რაიონული პოსპიტალი (27); ტამსინ რიბონსი [Tamsin Ribbons] და იან მიუ [Ian Mew]; გლუსესტერშირის სამეფო პოსპიტალი (27); ტანია დე ვეიერმარნი [Tanya de Weymar] და ვიქტორია ჰიუსი [Victoria Hughes]; ლივერპულის სამეფო პოსპიტალი (21); ჯეინ მაკვიკარი [Jane McVicar]; დედოფალ ელიზაბეტის სახელობის საუნივერსიტეტო პოსპიტალი (20); სიერან მაკკიენანი [Cieran McKiernan]; ბერკშირის სამეფო პოსპიტალი (20); ლიზა კიტინგი [Liza Keating]; ჰელის პოსპიტალი (17); ჰენრიკ რეჩრეიტერი [Henrik Reschreiter]; ჯეიმს კუკის სახელობის საუნივერსიტეტო პოსპიტალი (16); ჯუდიტ ვრაიტი [Judith Wright]; ბასინგტოკისა და ჩრდილო კემპშირის პოსპიტალი (13); ლუიზა ჩანი [Louisa Chan]; ვისტონის პოსპიტალი (13); ჰიმანშუ კატარია [Himanshu Kataria]; გლამგოს სამეფო ლაზარეთი (12); ალასტერ ირლანდია [Alastair Ireland]; მანჩესტერის სამეფო ლაზარეთი (12); რიჩარდ ბოდი [Richard Body]; ალექსანდრას სამეფო პოსპიტალი (12); ალასდერ კორფილდი [Alasdair Corfield]; მილტონ კეინის სახელობის საუნივერსიტეტო პოსპიტალი (11); შინდო ფრენსისი [Shindo Francis]; ჰელის სამეფო ლაზარეთი (10); უილიამ თაუნენდი [William Townend]; ლესტერის სამეფო ლაზარეთი (10); ტიმოთი ქოუსი [Timothy Coats]; მასგროვ პარკის პოსპიტალი (10); ჯეიმს გაგი [James Gagg]; ვექსამ პარკის პოსპიტალი (10); სარა უილსონი [Sarah Wilson]; სასექსის რეგიონალური სამეფო პოსპიტალი (8); როული კოტინგჰემი [Rowley Cottingham]; ბლეკპულის ვიქტორიას პოსპიტალი (7); საიმონ ტაკერი [Simon Tucker]; ნორფოლკისა და ნორვიჩის საუნივერსიტეტო პოსპიტალი (7); ფრენკ საზერლენდი [Frank Sutherland]; ჩრდილო დევონის რაიონული პოსპიტალი (7); ლუიზა მიტჩელი [Louisa Mitchell]; ვიპს კროსის საუნივერსიტეტო პოსპიტალი (7); ტიმ ჰარისი [Tim Harris]; ვიტინგტონის პოსპიტალი (7); ლუსი პარკერი [Lucy Parker]; დარლინგტონის მემორიალური პოსპიტალი (6); ოლა აფოლაბი [Ola Afolabi]; მონკლენდის პოსპიტალი (6); ფიონა ჰანტერი [Fiona Hunter]; კორნველის სამეფო პოსპიტალი (6); მარკ ჯადავი [Mark Jadvav]; ნორს თისის საუნივერსიტეტო პოსპიტალი (6); კეოდ ადებოიე [Kayode Adeboye]; ვორსინგის პოსპიტალი (5); მენდი გროკატი [Mandy Grocutt]; ოლდჰემის სამეფო პოსპიტალი (4); გაბრიელ მეი [Gabrielle May]; ბათის გაერთიანებული სამეფო პოსპიტალები (4); დევიდ ვატსონი [David Watson]; აროუი პარკის პოსპიტალი (3); ანდრეა ვუტენი [Andrea Wootten]; პინდერფილდის ზოგადი პოსპიტალი (3); სარა ბობერტშოუ [Sarah Robertshaw]; ბირმინგემ პართლენდის პოსპიტალი (2); სუზან დორიანი [Susan Dorrian]; გვინედის პოსპიტალი, ბანგორი (2); რობ პერი [Rob Perry]; ნიუპემის საუნივერსიტეტო პოსპიტალი (2); ტიმ ჰარისი [Tim Harris]; ლიუიშამის საუნივერსიტეტო პოსპიტალი (2); ჰიუნ ჩოი [Hyun Choi]; დასავლეთის ლაზარეთი (2); კლერ მაკგროარტი [Claire McGroarty]; ვორჩესტერშირის სამეფო პოსპიტალი (1); პოლ შონი [Paul Shone]; იევილის რაიონული პოსპიტალი (1); დევიდ მარიტზი [David Maritz].

**მალაიზია (1567)** - სუნგაი ბულუპის პოსპიტალი (410); საბარია ჯამულუდინი [Sabariah Jamaluddin], ჯულინა ნური [Julina Noor], ნორიზან როსლი [Norizan Rosli], ლეონარდ ლონგ სანგ ქსიანი [Leonard Leong Sang Xian] და იონგ დე ჯუნი [Yong De Jun]; სულთან ბაჰიას პოსპიტალი (241); ფატაჰულ მოჰამედი [Fatahul Mohamed], ჩენგ ჰი სონგი [Cheng Hee Song], არმან ჰავარი [Arman Hawari], ლეონგ იუენ ჩინი [Leong Yuen Chin], და ჰარდავანი მოჰდ ჰუსეინი [Hardawani Mohd Hussein]; სულთან ნურ მაჰირას სახელობის პოსპიტალი (205); მოჰდ ლოფტი [Mohd Lotfi], ჰაფიქ ჰამიდი [Hafiq Hamid], ნუჯაიმი უდინი [Nujaimin Udin], პეკ ლიანი [Peck Lian], და სი ჩუ [See Choo]; პენანგის ზოგადი პოსპიტალი (161); კვანპატი ვონგი [Kwanhathai Wong], ფათია განი [Fathiyah Gani], მარდია ჯუსო [Mardiah Jusoh], და დარსინი რაკაკუმარი [Darsini Rajakumar]; მირის ზოგადი პოსპიტალი (111); ჩია ბუნ იანგი [Chia Boon Yang], ნურ

შაჰიდა ბინტი დზულკიფლი [Nur Shahidah Binti Dzulkiflee], ვონგ ჩოკ კი [Wong Chok Ky], და მუჰამინ აზვან ბინ მოჰდ აზ-მანი [Muhaimin Azwan Bin Mohd Azman]; რაჯა პერმაისური ბანუნის სახელობის პოსპიტალი (101): ადი ბინ ოსმანი [Adi Bin Osman], აზმა პარიტი აზმადი [Azma Haryaty Ahmad], რამზუზამან ისმაილი [Ramzuzaman Ismail], და სი ჟი ლაი [Si Qi Lai]; სულთან ამინას სახელობის პოსპიტალი (94): მოჰდ ამინ ბინ მოჰიდინი [Mohd Amin Bin Mohidin], ნორვანი ბინტი დერამანი [Norwani Binti Deraman], და სალიზა ბინტი სელამატი [Salliza Binti Selamat]; ტუანკუ ფაუზიას სახელობის პოსპიტალი (72): იდა აბიდინი [Ida Abidin], ნურხაირუნლიზამ ჰალიმი [Nurkhairulnizam Halim], და მურაინი ბაკარი [Zuraini Bakar]; ტენგკი ამპუან აფზანის სახელობის პოსპიტალი (41): ზაინალაბიდინ მოჰამედ ისმაილი [Zainalabidin Mohamed Ismail], ბადრულ ჰიშამი [Badrul Hisham], და რუჰაიდა კამალი [Ruhaida Kamal]; სულთან აბდულ ჰალიმის სახელობის პოსპიტალი (36): ზაინალ ეფენდი [Zainal Effendy] და მაშიტა ისმაილი [Mashitah Ismail]; სებერანგ ჯაიას სახელობის პოსპიტალი (30): ნურ აზლინი [Noor Azleen] და ლი იეო სენგი [Liu Yeo Seng]; მალაიზიის სამედიცინო უნივერსიტეტი (26): კამარულ არიფინ ბაჰარუდინი [Kamarul Aryffin Baharuddin] და რეგუნათ კანდასამი [Regunath Kandasamy]; ლანგკავის პოსპიტალი (13): აზლან კამალუდინი [Azlan Kamalludin]; კულიმის პოსპიტალი (8): შამსულ ასმი [Shamsul Asmee]; კემპანის პოსპიტალი (7): მოჰდ ფადზილი [Mohd Fadzil]; სეკამპიტის პოსპიტალი (6): აჰმად ბასიტზი [Ahmad Basitz]; პაკარის სულთან ფატიმას სახელობის პოსპიტალი (5): ნორჰაია აბდულა [Norhaya Abdullah].

**საქართველო (771)** - მაღალი ტექნოლოგიების სამედიცინო ცენტრი, საუნივერსიტეტო კლინიკა (751): თამარ გოგიჩაიშვილი [Tamar Gogichashvili], გიორგი ინგოროყვა [Giorgi Ingorokva], შოტა ინგოროყვა [Shota Ingorokva], იამზე ად-დგომელაშვილი [Iamze Agdgomelashvili], კოტე მუმლაძე [Kote Mumladze], იოსებ მაისურაძე [Ioseb Maisuradze], და იულია კუგუშევა [Iulia Kugusheva]; წმინდა მთავარანგელოზ მიქაელის სახელობის მრავალპროფილური კლინიკური პოსპიტალი (18): ბუბა შალამბერიძე [Buba Shalamberidze]; საქალაქო პოსპიტალი 1 (2): გია თომაძე [Gia Tomadze].

**ესპანეთი (425)** - კარლოს ჰაიას სახელობის რეგიონალური საუნივერსიტეტო პოსპიტალი (102): ხუან ფერნანდეს-ორტეგა, რაიმუნდო სეარა-ვალერო [Raimundo Seara-Valero], გილერმო იბანეს-ბოტელა [Guillermo Ibañez-Botella], ვიქტორია გარსია-მარტინესი [Victoria Garcia-Martinez]; ალვარო კუნკეირო ვიგოს სახელობის პოსპიტალი (82): მელიდა გარსია მარტული [Melida Garcia Martul], სანტიაგო ფრეიტა რამოსი [Santiago Freita Ramos], გილერმო ლაგო პრეციადო [Guillermo Lago Preciado]; როციოს საუნივერსიტეტო პოსპიტალი (77): კლაუდიო გარსია-ალფარო [Claudio Garcia-Alfaro], ანხელეს მუნოს-სანჩესი [Angeles Munoz-Sanchez], რაფაელ ბელიდო-ალბა [Rafael Bellido-Alba]; კიუდად რეალის საერთო საუნივერსიტეტო პოსპიტალი (67): კარმენ კორკობადო [Carmen Corcobado], ანა ბუენო [Ana Bueno], ალფონსო ამბროსი [Alfonso Ambros]; ნავარას კოლეჯის პოსპიტალი (44): ხუანტიპოსტა ხიმენესი [JuanTihista Jimenez], ხოსე როლდან რამირესი [Jose Roldan Ramirez]; ტორეკარდენასის პოსპიტალი (21): ხოსე მარტინი [Jose Martín]; ლუკა აუგუსტის სახელობის პოსპიტალი (13): ლაურა ინეს როდრიგესი [Laura Inés Rodríguez]; ბარსელონას კლინიკური პოსპიტალი (9): ხაიმე ფონტანალსი [Jaime Fontanals]; პუერტა დელ მარ დე კადისის საუნივერსიტეტო პოსპიტალი (9): ხოსე მანუელ ხიმენეს-მორაგასი José Manuel Jiménez-Moragas; ლაბაგეტეს ზოგადი საუნივერსიტეტო პოსპიტალი (1): ხოაკინ პაია ბერბეგალი [Joacuin Paya Berbegal].

**ნიგერია (409)** - აბუჯას ეროვნული პოსპიტალი (64): ოლაომი ოლუვოლე [Olaomi Oluwole], რაჯი მაჰმუდი [Raji Mahmud], და ნენსი უკუ [Nancy Ukwu]; ლაგოსის საუნივერსიტეტო სა-

სწავლო პოსპიტალი (55): ფემი ბანკოლე [Femi Bankole], აბიდემი ოსენი [Abidemi Oseni], და ბამიდელე ადებაიო [Bamidele Adebayo]; საუნივერსიტეტო კოლეჯის პოსპიტალი, იბადანი (53): ადეფოლარინ მალომო [Adefolarin Malomo], ლიადი ტიამიუ [Liadi Tiamiyu], და ადეფისაიო ადეკანმბი [Adefisayo Adekanmbi]; ოლაბასი ონაბაკოს სახელობის საუნივერსიტეტო სასწავლო პოსპიტალი (38): ლატიფ თანი [Lateef Thanni] და აიოდეჯი ოლუბოდუნი [Ayodeji Olubodun]; აბეოკუტას ფედერალური სამედიცინო ცენტრი (36): ფიდელის ოჯებლენუ [Fidelis Ojebblenu] და მიკელ უეგბუოკე [Michael Uwaezuoke]; ობაფემი ავოლვოს სახელობის საუნივერსიტეტო სასწავლო პოსპიტლები (31): ედვარდ კომოლაფე [Edward Komolafe] და ოლუვაფემი ოვაგბემი [Oluwafemi Owagbemi]; ლაგოსის უბედურ შემთხვევათა და გადაუდებელი დახმარების სახელმწიფო ცენტრი (22): ფათაი იშოლა [Fatai Ishola]; ბოუენის საუნივერსიტეტო სასწავლო პოსპიტალი ოგბომოსო-ში (17): ადევუმი დუროდოლა [Adewumi Durodola]; ლოკო-ჯას ფედერალური სამედიცინო ცენტრი (13): უკპონგ უდოფა [Ukpong Udoffa], ბიდას ფედერალური სამედიცინო ცენტრი (12): ადენირან ჯეიმსი [Adeniran James]; აბუბაკარ ტაფავა ბალეგას სახელობის საუნივერსიტეტო სასწავლო პოსპიტალი (11): აზიზ ტელა [Azeez Tella]; ირუას სპეციალისტების სასწავლო პოსპიტალი (9): ანდრეიუ დონგო [Andrew Dongo]; უმუ-აპიას ფედერალური სამედიცინო ცენტრი (8): უჩეჩი ეკემირო [Uchechi Ekpemiro]; ნნამდი აზიკივეს სახელობის საუნივერსიტეტო სასწავლო პოსპიტალი (8): სტენლი ანიანგუ [Stanley Anyanwu]; სახელმწიფო პოსპიტალი, იჯატი, აბეოკუტა (8): ნაფიუ აიგორო [Nafiu Aigoro]; ნიგერიის უნივერსიტეტის ენუგუს სასწავლო პოსპიტალი (7): ვილფრედ მეზუე [Wilfred Mezue]; ჯოს საუნივერსიტეტო სასწავლო პოსპიტალი (6): დანაან შილონგი [Danaan Shilong]; ბენინის უნივერსიტეტის სასწავლო პოსპიტალი (6): აბიოდუნ აზიზი [Abiodun Azeez]; იდო-ეკიტის ფედერალური სამედიცინო ცენტრი (2): ოლაკუნლე ბაბალოლა [Olakunle Babalola]; ფედერალური სასწავლო პოსპიტალი, გომბე (2): მოჰამედ იბრაჰიმი [Mohammed Ibrahim]; აბუჯას უნივერსიტეტის სასწავლო პოსპიტალი (1): ჯომბე თბანდე [Joseph Obande].

**კოლუმბია (335)** - პაბლო ტობონ ურიბეს სახელობის პოსპიტალი (127), ალფრედო კონსტანინ ფრანკო [Alfredo Constain Franco], ედვინ ვასკეს სალაზარი [Edwin Vasquez Salazar], სებასტიან ბეტანკურ ლონდონი [Sebastian Betancur Londoño], და ვივიანა მედინა კარდონა [Viviana Medina Cardona]; წმინდა ვინსენტეს ფონდის საუნივერსიტეტო პოსპიტალი (112): კარლოს მორალესი [Carlos Morales]; სანტიაგო უპეგუი [Santiago Upegui]; სანტიაგო ნარანიო [Santiago Naranjo]; ჯული აგუდელი [July Agudelo]; ლილი ველის სახელობის ფონდი (96): ჯორგე მეჯია-მანტილა [Jorge Mejia-Mantilla], სანდრა კარვაჯალი [Sandra Carvajal], და იდჰირა ფაჯარდო-გავირია [Yidhira Fajardo-Gaviria].

**ნეპალი (255)** - ნეირო-პოსპიტალი (103): იამ როკა [Yam Roka], უშმა გისინგი [Ushma Ghising], ნარაიანი როკა [Narayani Roka], და მანზილ შრესთა [Manzil Shrestha]; ნევროლოგიური და კავშირში მყოფი მეცნიერებების ეროვნული ინსტიტუტი (64): უპენდრა დევკოტა [Upendra Devkota], ბივეკ ვაიდა [Bivek Vaidya], და პანკაჯ ნეპალი [Pankaj Nepal]; კატმანდუს სამედიცინო კოლეჯის სასწავლო პოსპიტალი (47): ამიტ თაპა და ბიდურ კე [Bidur KC]; ჩიტვანის სამედიცინო კოლეჯის სასწავლო პოსპიტალი (24): აჯიტ შრესთა [Ajit Shrestha]; ბირის პოსპიტალი (11): რაჯივ ჯა [Rajiv Jha]; შპს B & B პოსპიტალი (6): პრაბინ შრესთა [Prabin Shrestha].

**ალბანეთი (214)** - ტრავმის საუნივერსიტეტო პოსპიტალი (214): ფატოს ოლდაში [Fatos Oldashi], ირგენ ჰოდაჯი [Irgen Hodaj], ერიონ სჟაპო [Erion Spaho], ახლან სელაჯი [Aslan Selaj], და ნირიან ბენდო [Nirian Bendo].

**იაპონია (165)** - მატსუდოს საქალაქო პოსპიტალი (64): ტომოჰისა შოკო [Tomohisa Shoko], ჰიდეკი ენდო [Hideki

Endo], და ატუსი სენდა [Atsushi Senda]; სენშუს ტრავმისა და კრიტიკული მოვლის ცენტრი (61): იასუში ჰაგიჰარა [Yasushi Hagihara], ტაკაში ფუსე [Takashi Fuse], და ნაოჰისა მასუნაგა [Naohisa Masunaga]; ტოკიოს სამედიცინო და სტომატოლოგიური უნივერსიტეტი (28): იასუჰირო ოტომო [Yasuhiro Otomo] და რიუიჩირო ეგაშირა [Ryuichiro Egashira]; ტეიკიოს საუნივერსიტეტო ჰოსპიტალი (12): ტაკაჰირო ოჰნუკი [Takahiro Ohnuki].

**არაბთა გავრთიანებული საემიროები (126)** - ალ ქასიმის სახელობის ჰოსპიტალი (126): სატიშ კრიშნანი [Satish Krishnan], ალია ალმამზი [Alya AlMazmi], სუბრატა საჰა [Subrata Saha], და ალექსანდრ სუვაროვი [Alexander Suvarov].

**მიანმარი (121)** - 1000 სანოლს მიჯაჭვული ნეი პი ტაუს სახელობის ჰოსპიტალი (121): თან ლატ აუნგი [Than Latt Aung], კაუნგ მიატ ტუნი [Kaung Myat Tun], ტინტ ტინტ ხაინგი [Tint Tint Khaing], და თინზარ მაუ [Thinzar Maw].

**კამერუნი (116)** - იაუნდეს ჰოსპიტალი (38): ვინსენტ ჯინტჩუ [Vincent Djientcheu] და ორლან ნდომე [Orlane Ndome]; დუალას ზოგადი ჰოსპიტალი (31): მირეი მუმი [Mireille Moumi] და ანდრე მბიდა [André Mbida]; ლაკინტინის ჰოსპიტალი დუალაში (28): ჯოზეფ ფონდოპი [Joseph Fondop] და ნ'დიაიე [N'Diaye]; იაუნდეს ზოგადი ჰოსპიტალი (19): მბა სებასტიენი [Mba Sebastien].

**ავღანეთი (87)** - ნანგარარის საუნივერსიტეტო სასწავლო ჰოსპიტალი (87): აბდულ აზიმი [Abdul Azim], ჯან ადილი [Jan Adil], და ზაბიულა ამირი [Zabiullah Amiry].

**მექსიკა (79)** - 25 IMSS-ის რეგიონალური ჰოსპიტალი (24): ჯორჯ ლორია-კასტელანოსი [Jorge Loria-Castellanos]; ხოსე ჯ. პერესის სახელობის ზოგადი ჰოსპიტალი (21): ნენსი გევარა რუბიო [Nancy Guevara Rubio]; ურუაპანის საერთო ჰოსპიტალი, პედრო დანიელ მარტინესი [Pedro Daniel Martinez] (11): პატრისია ორტეგა ლეონი [Patricia Ortega Leon]; რეგიონალური #1 საერთო ჰოსპიტალი (10): ფრანცისკო ესტრადა [Francisco Estrada]; ზონა 197-ის საერთო ჰოსპიტალი (8): ერანდი მონტეს დე ოკა-გარსია [Erandy Montes de Oca-Garcia]; ბერნანდო საპულვედას სახელობის საერთო რეგიონალური ჰოსპიტალი (3): ჰაფიდ სანჩესი [Hafid Sanchez]; პერლას საერთო ჰოსპიტალი (2): ანჟელიკა სორია [Angélica Soria].

**იტალია (72)** - სიენას საუნივერსიტეტო ჰოსპიტალი (35): პაოლა ბონუჩი [Paola Bonucci] და ფედერიკო ფრანჩი [Federico Franchi]; პოლიამბულანზას ფონდი (19): ალან გირარდინი [Alan Girardini]; ბრემიას სამოქალაქო ჰოსპიტალი (18): ფრენკ რასულო [Frank Rasulo].

**ერაყი (55)** - როჟავას გადაუდებელი დახმარების ჰოსპიტალი (51): ქადამხირ ჰამა [Qadamkhear Hama], ჰიმდად ჰამედი [Himdad Hameed], და მუჰამად ბასიმი [Muhammad Basim]; როჯელატის გადაუდებელი დახმარების ჰოსპიტალი (3): ქადამხირ ჰამა [Qadamkhear Hama]; ბარის ჰოსპიტალი (1): ქადამხირ ჰამა [Qadamkhear Hama].

**კამბოჯა (45)** - World Mate-ის გადაუდებელი დახმარების ჰოსპიტალი (45): საიმონ სტოკი [Simon Stock] და იპ ჰოურტი [Eap Hourt].

**ზამბია (44)** - ლუსაკას საუნივერსიტეტო სასწავლო ჰოსპიტალი (40): იაკუბ მულა [Yakub Mulla] და ალი ილუნგა [Ali Ilunga]; კიტვეს ცენტრალური ჰოსპიტალი (4): ჯონათან მულენგა [Jonathan Mulenga].

**რუმინეთი (35)** - ტიმისოარას რეგიონალური ჰოსპიტალი (17): ჰორია პლესი [Horia Ples]; წმინდა პანტელეიმონის სახელობის ბუქარესტის ჰოსპიტალი (11): ადამ დანილი [Adam Danil]; ბაგდასარ-არსენის გადაუდებელი დახმარების კლინიკური ჰოსპიტალი (5): მირცეა გორგანი [Mircea Gorgan]; კლუჯის გადაუდებელი დახმარების რეგიონალური ჰოსპიტალი

(2): იოან ფლორიანი [Ioan Florian].

**სალვადორი (28)** - როსალესის ეროვნული ჰოსპიტალი (28): ხუან ტობარ ფერნანდესი [Juan Tobar Fernandez].

ევგებე (20) - მატარიას სასწავლო ჰოსპიტალი (20): ჰუსეინ ხამისი [Hussein Khamis].

**სლოვენია (15)** - ლუბლიანას საუნივერსიტეტო სამედიცინო ცენტრი (15): დუსან ვლაჰოვიჩი [Dusan Vlahovic].

**ირლანდია (12)** - კონორ დეისი [Conor Deasy].

**პაპუა ახალი გვინეა (10)** - პორტ მორსბის ზოგადი ჰოსპიტალი (10): ბობი ველში [Bobby Wellsh].

**კანადა (7)** - წმინდა იოანეს სახელობის რეგიონალური ჰოსპიტალი (7): ჯეიმს ფრენჩი [James French].

**იამაიკა (7)** - კორნვოლის რეგიონალური ჰოსპიტალი (5): ჯეფრი ისტი [Jeffrey East]; ვესტ ინდის საუნივერსიტეტო ჰოსპიტალი (2): ჯინ ვილიამს-ჯონსონი [Jean Williams-Johnson].

ინდონეზია (6) - რუმპაკ საკიტ სეკარ კამულიანი [Rumah Sakit Sekar Kamulyan] (6): ანტონიუს კურნიავანი [Antonius Kurniawan].

**კენია (1)** - კენიატას ეროვნული ჰოსპიტალი, ნაირობის უნივერსიტეტი (1): იულიუს კიბოი [Julius Kiboi].

### განაცხადი ინტერესების შესახებ

განვაცხადებთ, რომ არ გვაქვს ინტერესთა კონფლიქტი.

### მონაცემთა გაზიარება

პირველადი და მეორეული ანალიზის წარმოდგენილი პუბლიკაცია დეტალურადაა გამოფრული სტატისტიკური ანალიზის მიხედვით. ინდივიდუალური დეიდენტიფიცირებული პაციენტთა მონაცემები, მონაცემთა ლექსიკონის ჩათვლით, ხელმისაწვდომი იქნება ჩვენი მონაცემთა გაზიარების პორტალის, ტრავმისა და გადაუდებელი მდგომარეობის კვლევითი მონაცემების უფასო ბანკის (freeBIRD) ვებგვერდის მეშვეობით, განუსაზღვრელ დრომდე, რაც საშუალებას მოგვცემს, მაქსიმალურად გამოვიყენოთ მონაცემები, რათა გავაუმჯობესოთ პაციენტის მოვლა და წინ წავწყოთ სამედიცინო ცოდნა. კვლევის პროტოკოლი, სტატისტიკური ანალიზის გეგმა და კვლევის პუბლიკაცია უფასოდ იქნება ხელმისაწვდომი ონლაინ.

### მადლობა

პირველი ფაზა (პირველი 500 პაციენტი) დაფინანსებული იყო JP Moulton-ის საქველმოქმედო ჯგუფის მიერ. ძირითადი ფაზა დაფინანსებული იყო ჯანდაცვის კვლევის ჯანდაცვის შეფასების ეროვნული ინსტიტუტის (NIHR HTA; 14/190/01), და გლობალური ჯანდაცვის გავრთიანებული კვლევების, სამედიცინო კვლევის საბჭოს, საერთაშორისო განვითარების დეპარტამენტის, გლობალური გამონკვევების კვლევითი ფონდის და Wellcome Trust-ის მიერ (MRM0092111). პოლ ატკინსონმა [Paul Atkinson], წმინდა იოანეს სახელობის რეგიონალური ჰოსპიტალი, კანადა მიიღო \$10 000 CAD-იანი გრანტი ბიუ ბრუნსვიკის ტრავმის პროგრამისგან, რათა მხარი დაეჭირათ კვლევისთვის კანადაში. კვლევის დიზაინი შემუშავდა, ჩატარდა, გაანალიზდა და ინტერპრეტირდა მკვლევარების მიერ, რომლებიც დამოუკიდებელი იყვნენ ყველა დამფინანსებელი წყაროსგან. აქ წარმოდგენილი შეხედულებები და მოსაზრებები ავტორებისაა და არ ასახავს HTA-ის, NIHR-ის, გავრთიანებული სამედიცინო ეროვნული ჯანდაცვის სერვისის ან გავრთიანებული სამედიცინო ჯანდაცვის დეპარტამენტის მოსაზრებებს.

### ლიტერატურის ნუსხა იმყოფება რედაქციაში

*The Lancet*, VOLUME 394, ISSUE 10210, P1713-1723, NOVEMBER 09, 2019

# თირკმლის ფუნქციის დარღვევის გავლენა ბეტა-ბლოკატორების ეფექტურობაზე გულის უკმარისობის მქონე პაციენტებში

დიპაკ კოტეჩა,<sup>a,b</sup> სიმრატ კ. გილი,<sup>a</sup> მარკუს დ. ფლათერი,<sup>c</sup> ჯინ პოლსი,<sup>d</sup> მილტონ პაკერი,<sup>e</sup> ჯუზეპე როსანო,<sup>f,g</sup> მაიკლ ბიომი,<sup>h</sup> ჯონ ვ. მაკმიური,<sup>i</sup> ჯონ ვიკსტრანდი,<sup>j</sup> სტეფან დ. ანკერი,<sup>k</sup> დირკ ჯ. ვან ველდჰუიზენი,<sup>l</sup> ლუის მანზანო,<sup>m</sup> ტომას ჯ. ვონ ლედერი,<sup>b,n</sup> ალან ს. რიგბი,<sup>o</sup> ბერტ ანდერსონი,<sup>p</sup> ჯონ კაკეპუსი,<sup>q</sup> პანს ვედელი,<sup>r</sup> ფრანკ რუსჩიტკა,<sup>s</sup> ჯონ გ. ფ. კლელანდი,<sup>t</sup> კევინ დამანი,<sup>l</sup> ჯომეფ რედონი,<sup>u</sup> ენდრიუ ჯ. ს. ქოუსტი,<sup>g</sup> ბეტა-ბლოკატორების სახელით, გულის უკმარისობის კოლაბორაციული ჯგუფი  
**Dipak Kotecha, Simrat K. Gill, Marcus D. Flather, Jane Holmes, Milton Packer, Giuseppe Rosano, Michael Böhm, John J.V. McMurray, John Wikstrand, Stefan D. Anker, Dirk J. van Veldhuisen, Luis Manzano, Thomas G. von Lueder, Alan S. Rigby, Bert Andersson, John Kjekshus, Hans Wedel, Frank Ruschitzka, John G.F. Cleland, Kevin Damman, Josep Redon, Andrew J.S. Coats**

## აბსტრაქტი

**მიმოხილვა** თირკმლის ფუნქციის ზომიერი და ზომიერად მძიმე დარღვევა გავრცელებულია გულის უკმარისობის და შემცირებული განდევნის ფრაქციის მქონე პაციენტებში, მაგრამ ამ შემთხვევაში ბეტა-ბლოკატორები რამდენად ეფექტურია, არაა ნათელი, აღნიშნული განპირობების სიცოცხლის შემანარჩუნებელი თერაპიის ნაკლებ გამოყენებას.

**მიზნები** მოცემული კვლევა იკვლევს პაციენტთა პროგნოზსა და ბეტა-ბლოკატორების ეფექტურობას, თირკმლის ფუნქციასთან მიმართებაში, გლომერულური ფილტრაციის სავარაუდო სიჩქარის (eGFR) გამოყენებით.

**მეთოდები** ჩატარდა 16,740 პაციენტის მეთაანალიზი, მარცხენა პარკუჭის განდევნის ფრაქციით <50%, 10 ორმაგად ბრმა, პლაცებოთი კონტროლირებადი კვლევიდან. ავტორები იტყობინებიან ყველა მიზეზით სიკვდილობა, მკურნალობის განმრავნის საფუძველზე, დარეგულირებულია საბაზისო კოვარიანტებზე და სტრატეგიცირებულია გულის რითმის მიხედვით.

**შედეგები** დასაწყისში მედიანური eGFR იყო 63 (კვარტილთაშორისი დიაპაზონი: 50-დან 77-მდე) მლ/წთ/1,73 მ2; 4,584 პაციენტი (27.4%) eGFR ჰქონდა 45-დან 59 მლ/წთ/1,73 მ2-მდე, და 2,286-ს (13.7%) 30-დან 44 მლ/წთ/1,73 მ2-მდე. დინამიკაში მედიანური დაკვირვების შემდეგ 1.3 წელიწადში, eGFR დამოუკიდებლად იყო ასოცირებული სიკვდილობასთან, სიკვდილის 12%-ით მაღალი რისკით, eGFR-ის ყოველი 10 მლ/წთ/1,73 მ2-ისთვის (სარწმუნოობის 95%-იანი ინტერვალი [CI]: 10%-დან 15%-მდე; p < 0.001). სინუსური რითმის მქონე 13,861 პაციენტში, ბეტა-ბლოკატორები ამცირებდნენ სიკვდილობას, პლაცებოსთან შედარებით; საფრთხის დარეგულირებული თანაფარდობა (HR): 0.73 eGFR-სთვის 45-დან 59 მლ/წთ/1,73 მ2-მდე (95% CI: 0.62-დან 0.86-მდე; p < 0.001) და 0.71 - eGFR-სთვის 30-დან 44 მლ/წთ/1,73 მ2-მდე (95% CI: 0.58-დან 0.87-მდე; p 0.001). ავტორებს არ უნახავთ თირკმლის ფუნქციის რაიმე დარღვევა კვლევის მანძილზე, პაციენტებში თირკმლის ფუნქციის ზომიერი და ზომიერიდან მძიმემდე დარღვევით, არ ყოფილა ნაჩივი რაიმე განსხვავება, ბეტა-ბლოკატორების პლაცებოსთან შედარებისას, უფრო მაღალი სიკვდილობა პაციენტებში არ გამოვლენილა, რომლებსაც თირკმლის ფუნქციის გაუარესება ჰქონდა დინამიკაში დაკვირვებისას. გამორიცხვის კრიტერიუმების გამო, არასაკმარისი რაოდენობით პაციენტები იყო თირკმლის ფუნქციის მძიმე დარღვევით (eGFR <30 მლ/წთ/1,73 მ2) იმისთვის, რომ გაკეთდეს დასკვნები. 2,879 პაციენტში წინაგულების ფიბრილაციით, ბეტა-ბლოკატორების მიღებისას სიკვდილობა არ შემცირებულა, eGFR-ის ნებისმიერ დონეზე.

**დასკვნები** გულის უკმარისობის მქონე პაციენტებმა, მარცხენა პარკუჭის განდევნის ფრაქციით <50% და სინუსური რითმით, უნდა ჩაიტარონ მკურნალობა ბეტა-ბლოკატორებით, მაშინაც კი, როდესაც აქვთ თირკმლის ზომიერი ან ზომიერიდან მძიმემდე დისფუნქცია. (J Am Coll Cardiol 2019;74: 2893-904) © 2019 ავტორები. გამოქვეყნებულია Elsevier-ის მიერ, ამერიკის კარდიოლოგთან ფონდის კოლეჯის სახელით.

ეს არის ღია წვდომის სტატია, CC BY-NC-ND ლიცენზიის თანახმად (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

- a გულ-სისხლძარღვთა მეცნიერებების ინსტიტუტი, ბირმინგემის უნივერსიტეტი, ბირმინგემი, გაერთიანებული სამეფო;
- b გულ-სისხლძარღვთა კვლევისა და განათლების ცენტრი, მონაპის უნივერსიტეტი, მელბურნი, ვიქტორია, ავსტრალია;
- c ნორვეჯის სამედიცინო სკოლა, მედიცინისა და ჯანდაცვის მეცნიერებათა ფაკულტეტი, ალმოსავლეთ ინგლისის უნივერსიტეტი, ნორვიჩი, გაერთიანებული სამეფო;
- d მედიცინაში სტატისტიკის ცენტრი, ნუფილდის ორთოპედიის, რევმატოლოგიისა და საყრდენ-მამოძრავებელი სისტემის მეცნიერებათა დეპარტამენტი, ოქსფორდის უნივერსიტეტი, ოქსფორდი, გაერთიანებული სამეფო;
- e ბეილორის გულისა და სისხლძარღვთა ინსტიტუტი, ბეილორის სამედიცინო ცენტრის უნივერსიტეტი, დალაის, ტენასი;
- f გულ-სისხლძარღვთა და უჯრედული მეცნიერებების ინსტიტუტი, ნმ. ჯორჯის სახელობის ლონდონის უნივერსიტეტი, ლონდონი, გაერთიანებული სამეფო;
- g სამედიცინო მეცნიერებების დეპარტამენტი, IRCCS სან რაფაელ პისანა, რომი, იტალია;
- h პამბურგი-საარზე, გერმანია;
- i რობერტსონის უნივერსიტეტის ბიოსტატისტიკისა და კლინიკური კვლევის განყოფილება, გლაზგოს უნივერსიტეტი, გლაზგო, გაერთიანებული სამეფო;



გულის უკმარისობა (გუ) უკავშირდება მრავალ კომორბიდულობას, რომელთაგანაც თირკმლის ფუნქციის დარღვევა, როგორც გავრცელებული, ისე განსაკუთრებული მნიშვნელობის მქონეა, მისი გავლენის გამო სიკვდილობაზე. გუ-ის მქონე პაციენტებს აქვთ თირკმლის ფუნქციის დარღვევის უფრო მაღალი ინციდენტობა, საერთო პათფიზიოლოგიური გზების და რისკის ფაქტორების გამო. შვედეთის გუ-ის რეესტრში (2), შერჩეული გუ-ის 47,716 პაციენტის 51%-ს, ჰქონდა ნავარაუდები გლომულურული ფილტრაცია (eGFR) <60 მლ/წთ/1,73 მ<sup>2</sup>, და CHARM-ის (კანდესარტანი გულის უკმარისობისას: სიკვდილობისა და ავადობის შემცირების შეფასება) პროგრამაში, პაციენტების 33%-დან 43%-მდე ჰქონდათ eGFR <60 მლ/

წთ/1,73 მ<sup>2</sup>, გუ-ის ფუნქციის მიხედვით (3). თირკმლის ფუნქციის დარღვევა კავშირშია უარეს გამოსავლებთან; 57 კვლევის მეტა-ანალიზში, გუ-ის კვლევებისა და კოპორტების ჩათვლით, გამოავლინა სიკვდილობის გაორმაგებული რისკები, თირკმლის დისფუნქციის მქონე და არმქონე პაციენტების შედარებისას (4). თირკმლის ფუნქციის დარღვევა გუ-ის მქონე პაციენტებში ასევე გავლენას ახდენს დანიშნულებაზე, დოზირებაზე და შემანარჩუნებელი თერაპიის შესაძლო ეფექტურობაზე (5, 6). მიუხედავად იმისა, რომ კლინიკურ პრაქტიკაში საერთო მახასიათებლები აქვთ, თირკმლის დისფუნქციის მქონე პაციენტები ხშირად გამოირჩევიან ძირითადი კლინიკური კვლევებიდან, იქმნება რა მტკიცებულებათა ნაკლებობა

**აბრევიატურები და აკრონიმები**

- AF** = წინაგულების ფიბრილაცია
- CI** = სარწმუნოების ინტერვალი
- eGFR** = გლომერულური ფილტრაციის სავარაუდო სიჩქარე
- გუ** = გულის უკმარისობა
- გუგმე** = გულის უკმარისობა განდევნის შემცირებული ფრაქციით
- HR** = საფრთხის თანაფარდობა
- იმმ** = ინდივიდუალური პაციენტის მონაცემები
- LVEF** = მარცხენა პარკუჭის განდევნის ფრაქცია
- NNT** = მკურნალობისთვის საჭირო რაოდენობა
- RCT** = რანდომიზებული კონტროლირებადი კვლევა

- j ვალენბერგის გულ-სისხლძარღვთა კვლევის ლაბორატორია, საპლგენსკას აკადემია, გოტენბურგის უნივერსიტეტი, გოტენბურგი, შვედეთი;
- k კარდიოლოგიის დეპარტამენტი, ბერლინი, გერმანია;
- l გრონიგენის უნივერსიტეტი, კარდიოლოგიის დეპარტამენტი, გრონიგენის უნივერსიტეტის სამედიცინო ცენტრი, RB გრონიგენი, ნიდერლანდები;
- m შინაგანი მედიცინის დეპარტამენტი, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Universidad de Alcalá (IRYCIS), Plaza de San Diego, მადრიდი, ესპანეთი;
- n კარდიოლოგიის დეპარტამენტი, სოლოს საუნივერსიტეტო ჰოსპიტალი, ოსლო, ნორვეგია;
- o ჰულ იორკის სამედიცინო სკოლა, ჯანდაცვის მეცნიერებათა ფაკულტეტი, ჰულის უნივერსიტეტი, კინგსტონი ჰულზე, გაერთიანებული სამეფო;
- p კარდიოლოგიის დეპარტამენტი, საპლგენსკას საუნივერსიტეტო ჰოსპიტალი და გოტენბურგის უნივერსიტეტი, გოტენბურგი, შვედეთი;
- q როკმონტპიტალების საუნივერსიტეტო ჰოსპიტალი და მედიცინის ფაკულტეტი, ოსლოს უნივერსიტეტი, ოსლო, ნორვეგია;
- r ჯანდაცვის მეტრიკა, საპლგენსკას აკადემია, გოტენბურგის უნივერსიტეტი, გოტენბურგი, შვედეთი;
- s Klinik für Kardiologie, UniversitätsSpital Zürich, ციურიხი, შვეიცარია;
- t გულ-სისხლძარღვთა და სამედიცინო მეცნიერებების ინსტიტუტი, გლაზგოს უნივერსიტეტი, გლაზგო, გაერთიანებული სამეფო;
- u INCLIVA ბოსსამედიცინო კვლევის ინსტიტუტი, ვალენსია, ესპანეთი.

Menarini Farmaceutica Internazionale-მა მოგვანოდა შეუზღუდავი კვლევითი გრანტი ადმინისტრაციული ხარჯებისთვის, GlaxoSmithKline-მა მხარი დაუჭირა მონაცემთა ამოღებას, IRCCS San Raffaele-მა მოგვანოდა კოლაბორაციული კვლევითი გრანტი, და ბრიტანეთის გულის ფონდმა ბირმინგემის უნივერსიტეტი გულ-სისხლძარღვთა მეცნიერებების ინსტიტუტს გადასცა ჯილდო (AA/18/2/34218). არც ერთ ფარმაცევტულ ჯგუფს არ უთამაშია რაიმე როლი მონაცემთა ანალიზში ან ხელნაწერის მომზადებაში. ექ. კოტეჩა [Kotecha] დააფინანსა ჯანდაცვის კვლევის ეროვნულმა ინსტიტუტმა (NIHR) კარიერის განვითარების სტაჟირებისთვის (CDF-2015-08-074)—აქ წარმოდგენილი მოსაზრებები ავტორებს ეკუთვნის და არ წარმოადგენს, NIHR-ის ან გაერთიანებული სამეფოს ჯანდაცვის დეპარტამენტის შეხედულებებს; მთავარმა მკვლევარმა RATE საკონტროლო თერაპიის შეფასებაში და პერმანენტული წინაგულების ფიბრილაციის კვლევაში (RATE-AF; NCT02391337); მიიღო დაფინანსება ბრიტანეთის გულის ფონდის საპროექტო გრანტისგან (PG/17/55/33087), და ევროკავშირის ინოვაციური მედიცინის კოლაბორაციული გრანტიდან (BigData Heart; 16074). ექიმმა გილმა [Gill] დაფინანსება მიიღო BigData გულის ინოვაციური მედიცინის ინიციატივის გრანტიდან #116074. პროფ. პაკერმა [Packer] მიიღო პერსონალური ანაზღაურება Abbvie-ის, Akcea-ის, AstraZeneca-ის, Bayer-ის, Boehringer Ingelheim-ის, Cardiorentis-ის, Daiichi-Sankyo-ის, Gilead-ის, Johnson & Johnson-ის, NovoNordisk-ის, Pfizer-ის, Relypsa-ის, Sanofi-ის, Synthetic Biologics-ის, და Theravance-ისგან, გაგზავნილი ნაშრომის მიღმა. პროფ. ბილმა [Böhm] მიიღო პირადი ანაზღაურება Abbott-ის, Amgen-ის, AstraZeneca-ის, Bayer-ის, Boehringer Ingelheim-ის, Servier-ის, Medtronic-ის, Vifor-ის, და Novartis-ისგან, გაგზავნილი ნაშრომის მიღმა. პროფ. მაკმურიემ [McMurray] მიიღო გრანტები ბრიტანეთის გულის ფონდის წარჩინებული კვლევის ცენტრისგან RE/18/6/34217, კვლევის მიმდინარეობისას; და არაფინანსური მხარდაჭერა Bayer-ის, Cardiorentis-ის, Amgen-ის, ოქსფორდის უნივერსიტეტის /Bayer-ის, Theracos-ის, Abbvie-ის, DalCor-ის, Pfizer-ის, Merck-ის, AstraZeneca-ის, GlaxoSmithKline-ის, Novartis-ის, Bristol-Myers Squibb-ის, Vifor-Fresenius Pharma-ის, და გაერთიანებული სამეფოს თირკმლის კვლევისგან, გაგზავნილი ნაშრომის მიღმა. პროფ. ანკერმა [Anker] მიიღო გრანტები და პირადი ანაზღაურება Vifor Int-ის, და Abbott Vascular-ისგან; და მიიღო პირადი ანაზღაურება Bayer-ის, Boehringer Ingelheim-ის, Novartis-ის, Servier-ის, Impulse Dynamics-ის, AstraZeneca-ის, და St. Jude Medical-ისგან, გაგზავნილი ნაშრომის მიღმა. ექ. ვონ ლედერმა [von Lueder] მიიღო ანაზღაურება AstraZeneca-ის, Vifor-ის, Pharmacosmos-ის, Novartis-ის, Pfizer-ის, და Boehringer Ingelheim-ისგან. პროფ. ანდერსონმა [Andersson] მიიღო გრანტები AstraZeneca-ის, და ფედერალური კვლევითი გრანტებიდან, კვლევის მიმდინარეობისას. პროფ. ვედელმა [Wedel] მიიღო პირადი ანაზღაურება AstraZeneca-ისგან, კვლევის მიმდინარეობისას. პროფ. რუსჩიტკამ [Ruschitzka] მიიღო გრანტები და პირადი ანაზღაურება St. Jude Medical/Abbott-ის, Servier-ის, Bayer-ის, და Novartis-ისგან; ასევე, მიიღო პირადი ანაზღაურება Zoll-ის, AstraZeneca-ის, Sanofi-ის, Amgen-ის, BMS-ის, Pfizer-ის, Fresenius-ის, Vifor-ის, Roche-ის, Cardiorentis-ის, და Boehringer Ingelheim-ისგან; მიიღო სხვა სახის ანაზღაურება HeartWare-ისგან; და მიიღო გრანტები Mars-ისგან, ყველა მათგანი, გაგზავნილი ნაშრომის მიღმა. პროფ. კლელანდმა [Cleland] მიიღო გრანტები და პირადი ანაზღაურება Amgen-ის, Novartis-ის, Vifor-ის, და Stealth Biotherapeutics-ისგან; მუშაობდა მრჩეველთა საბჭოში Abbott-სა და Vifor-ში; და მიიღო არაფინანსური მხარდაჭერა Medtronic-ის და Boston Scientific-ისგან, ყველა მათგანი, გაგზავნილი ნაშრომის მიღმა. პროფ. ქოუსმა [Coats] მიიღო პირადი ანაზღაურება AstraZeneca-ის, Menarini-ის, Novartis-ის, Nutricia-ის, Servier-ის, Vifor-ის, Actimed-ის, Enopace-ის, Faraday-ის, WL Gore-ის, Respicardia-ის, Stealth Peptides-ის, და V-Wave-ისგან, ყველა მათგანი, გაგზავნილი ნაშრომის მიღმა.

ხელნაწერი მიღებულია 2019 წლის 30 აგვისტოს; გადახედილი ხელნაწერი ჩაბარებულია 2019 წლის 11 სექტემბერს და დამტკიცებულია 2019 წლის 16 სექტემბერს.

გუ-ის მქონე მრავალი პაციენტისთვის და შეუსაბამოა კლინიკურ კვლევასთან მიმართებაში. თირკმლის ზომიერი დისფუნქციისა (eGFR 45-ნდა 59 მლ/წთ/1,73 მ<sup>2</sup>-მდე) და ზომიერად მძიმე თირკმლის დისფუნქციის (eGFR 30-დან 44 მლ/წთ/1,73 მ<sup>2</sup>-მდე) მქონე პაციენტებს აქვთ გვერდითი მოვლენების განვითარების უფრო მაღალი რისკი, ასევე გუ-ისთვის თერაპიის პოტენციურად მეტი აბსოლუტური სარგებელი, მაგრამ, ამასთან ერთად, აქვს მრავალი კომორბიდულობა, რომლებსაც შეუძლია გავლენის მოხდენა კლინიკურ გამოსავალზე. გუ-ის და თირკმლის დისფუნქციის მქონე პაციენტებში ბეტა-ბლოკატორების წინა ანალიზები გვამცნობენ, რომ ეფექტურობის შენარჩუნება შეიძლება საწყისი eGFR-ის სხვადასხვა დონეზე (7-10). თუმცა, პაციენტთა რაოდენობა ამ კვლევებში შემზღვეული იყო, კერძოდ, თირკმლის ფუნქციის უფრო მძიმე დარღვევისას, ამგვარად, კლინიკოსები არაინფორმირებულები რჩებიან, მკურნალობის ეფექტის ნებისმიერი შესაძლო ურთიერთქმედებისთვის.

კვლევის დროს შემონმდა თირკმლის დისფუნქციის ეფექტი გუ-ის და განდევნის შემცირებული ფრაქციის (გუგმუ) მქონე პაციენტებში, ინდივიდუალური პაციენტის მონაცემების (იპმ) ჯამის გამოყენებით საორიენტაციო, ორმაგად ბრმა, რანდომიზებული კონტროლირებადი კვლევებიდან (რკკ), რომლებიც ბეტა-ბლოკატორებს პლაცებოს ადარებდნენ (11). ბეტა-ბლოკატორები გულის უკმარისობის კოლაბორაციულ ჯგუფში წარმოადგენს მულტიინაციონალურ პროექტს, რომელმაც მოახდინა კლინიკური კვლევების მონაცემთა სისტემური ჰარმონიზაცია, რათა მომხდარიყო გუ-ის მქონე პაციენტების მართვისა და გამოსავლების გაუმჯობესება (12-15). ამ კვლევაში, ჩვენ მოვახდინეთ ჰიპოთეზის ტესტირება, რომელიც მოიაზრებდა, რომ პლაცებოსთან შედარებით, ბეტა-ბლოკატორები ამცირებს სიკვდილობას ზომიერი და ზომიერად მძიმე თირკმლის დისფუნქციის მქონე პაციენტებში. მეტიც, ჩვენ შევხედეთ თირკმლის დისფუნქციის და მასთან კავშირში მყოფი ცვლადების პროგნოზულ გავლენას და როგორ ახდენს თირკმლის ფუნქციის ცვლილება გავლენას სიკვდილობაზე.

**მეთოდები**

ბეტა-ბლოკატორები გულის უკმარისობის კოლაბორაციულ ჯგუფში (ბეტა-ბლოკატორების რანდომიზებული კონტროლირებადი კვლევის კოლაბორაციული სისტემური მიმოხილვა გულის უკმარისობის მკურნალობაში [ბბ-მეტა-გუ]) მოიცავს წამყვან მკვლევარებს მოსაზრებებს შესაბამისი კვლევიდან, რომელიც ჩატარდა 4 ფარმაცევტული კომპანიის მხარდაჭერით (AstraZeneca, GlaxoSmithKline, Merck Serono, და Menarini). ეს ანგარიში მომზადდა უპირატესი საანგარიშო ელემენტების (PRISMA) იპმ მითითებების თანახმად (16), და პროსპექტულად დარეგისტრირდა Clinicaltrials.gov-ზე (NCT00832442) და PROSPERO-ს სისტემური მიმოხილვების მონაცემთა ბაზაში (CRD42014010012) (17).

**დასაშვებობა და ძენის სტრატეგია.** დეტალური დასაბუთება და მეთოდები მანამდე გამოქვეყნდა (11-13). პლაცებოთი კონტროლირებადი კვლევები

დასაშვები იყო, თუკი მათში ჩართული იყო >300 პაციენტი და აღნიშნული პირები არ მონაწილეობდნენ სხვა კვლევაში, დაგეგმილი იყო მათი დინამიკაში დაკვირვება >6 თვეზე.

მეტაანალიზში თერთმეტი კვლევა იყო ჩართული, რაც ითვალისწინებს რკკ-ში ჩართული დასაშვები მონაწილეების 95.7%-ს, გამოქვეყნებული ანგარიშების სისტემური მიმოხილვის საფუძველზე: ANZ (ავსტრალია/ახალი ზელანდია გულის უკმარისობის კვლევა) (18), BEST (ბეტა-ბლოკატორებით გადარჩენადობის შეფასების კვლევა) (19), CAPRICORN (კარვედილოლის პოსტ-ინფარქტული გადარჩენადობის კონტროლი LV-ის დისფუნქციის კვლევაში) (20), CHRISTMAS (კარვედილოლის ჰიბერნაციული შექცევადი იშემიის კვლევა: წარმატების მარკერის კვლევა) (21), CIBIS I (გულის უკმარისობის ბისოპროლოლის კვლევა) (22), CIBIS-II (გულის უკმარისობის ბისოპროლოლის კვლევა II) (23), COPERNICUS (კარვედილოლის პროსპექტული რანდომიზებული კუმულაციური გადარჩენადობის კვლევა) (24), MDC (მეტროპროლოლი იდიოპათიურად დილატირებულ კარდიომიპათიის კვლევაში) (25), MERIT-გუ (მეტროპროლოლი CR/XL რანდომიზებული ინტერვენციის კვლევა კონგესიური გულის უკმარისობის დროს) (26), SENIORS (ნეიგოლოლით ინტერვენციის ეფექტების კვლევა გამოსავალსა და რეჰოსპიტალიზაციაზე, ასაკოვან პირებში გულის უკმარისობით) (27); და US-გუ (აშშ-ის კარვედილოლის გულის უკმარისობის პროგრამა) (28).

ყველა ჩართულ კვლევას ჰქონდა სათანადო ეთიკური დასტური. კოპრეინის კოლაბორაციით. ჩვენ დავადგინეთ, რომ თითოეულ კვლევას ჰქონდა მიკერძობის დაბალი რისკი (29).

**მონაცემთა შეგროვება და იპმ-ის ერთიანობა.** შეიქმნა მონაცემთა გამოთხოვის სტანდარტიზებული ფორმა, რათა შეგროვებულიყო იპმ, თითოეული გამოქვეყნებული კვლევიდან, ძიების შედეგებთან და ინდივიდუალური კვლევის დემოგრაფიულ მონაცემებთან ერთად (11). მოხდა 11 კვლევის იპმ-ის შეგროვება, რომლებიც გამოვლინდა სისტემურ მიმოხილვაში და ორიგინალი წყაროებიდან ამოღებული მონაცემები მონოდებული იყო ფარმაცევტული კომპანიებისა და წამყვანი მკვლევარების მიერ. ყველა მონაცემი ჯვარედინად შემონმდა სხვა კვლევების მონაცემთა ბაზებთან და შედარდა გამოქვეყნებულ ანგარიშებს. განსხვავებები, შეუსაბამობები და არასრული მონაცემები შემონმდა შემთხვევის შესახებ მოხსენების ორიგინალ ფორმებს და კვლევის დოკუმენტაციას, რათა უზრუნველყოფილიყო იპმ-ის მთლიანობა. 11-ვე კვლევის მონაცემები ჰარმონიზირდა სტანდარტიზებული მონაცემთა მოთხოვნის ფორმების საფუძველზე, რათა მომხდარიყო პაციენტთა მახასიათებლებისა და გამოსავლების დამთხვევა ყველა კვლევაში. შესაბამისი კოვარიანტების ნაკლები მონაცემების, მცირე რაოდენობის წყალობით, არ მომხდარა მონაცემთა დაყოფა.

**მონაწილეები.** ამ ანალიზისთვის ჩვენ ჩავრთეთ ხელმისაწვდომი საწყისი კრეატინინისა და მარცხენა პარაკუტის განდევნის ფრაქციის (LVEF) <50% (CIBIS I კვლევა გამოირიცხა თირკმლის ფუნქციის შესახებ მო-

<b>ცხრილი 1. საწყისი მახასიათებლები eGFR კატეგორიის მიხედვით, სინუსური რითმის მქონე პაციენტებში</b>					
	<b>eGFR &lt;30 მლ/წთ/1,73 მ<sup>2</sup> (n ¼ 373)</b>	<b>eGFR 30-44 მლ/წთ/1,73 მ<sup>2</sup> (n ¼ 1,825)</b>	<b>eGFR 45-59 მლ/წთ/1,73 მ<sup>2</sup> (n ¼ 3,712)</b>	<b>eGFR 60-89 მლ/წთ/1,73 მ<sup>2</sup> (n ¼ 6,405)</b>	<b>eGFR ≥90 მლ/ წთ/1,73 მ<sup>2</sup> (n ¼ 1,546)</b>
eGFR, მლ/წთ/1,73 მ <sup>2</sup>	26 (24-28)	39 (36-42)	53 (50-57)	72 (66-79)	100 (94-109)
ასაკი, წელი	71 (66-76)	70 (63-75)	67 (59-73)	61 (52-70)	54 (46-62)
ქალები	39.1	36.2	27.7	19.8	16.6
წლები გუ-ის დიაგნოზით	4 (2-8)	4 (2-7)	3 (1-6)	2 (1-5)	2 (1-5)
იმემიური გუ-ის ეტიოლოგია	80.2	78.2	71.8	66.1	57.4
მანამდე არსებული მიოკარდიუმის ინფარქტი	64.8	67.4	62.4	56.0	49.4
შაქრიანი დიაბეტი	43.0	31.9	24.1	22.1	23.4
NYHA-ის ფუნქციური კლასი III/IV	80.5	71.8	67.3	60.1	70.3
LVEF, %	24 (20-31)	24 (20-31)	25 (20-32)	28 (21-33)	28 (22-33)
პულსი, დარტყმა/წთ	79 (72-88)	80 (72-88)	80 (72-88)	80 (72-88)	80 (72-90)
სისხლის სისტოლური წნევა, მმ. ვრცხ. სვ.	124 (110-140)	124 (110-140)	122 (110-138)	122 (110-138)	120 (110-137)
სისხლის დიასტოლური წნევა, მმ. ვრცხ. სვ.	72 (65-80)	75 (68-80)	76 (70-81)	78 (70-83)	78 (70-84)
სხეულის მასის ინდექსი, კგ/მ <sup>2</sup>	25 (23-29)	26 (23-29)	26 (24-30)	27 (24-30)	27 (24-30)
ნებისმიერი სახის დიურეტიკული თერაპია	96.2	91.0	87.9	81.5	82.2
აგფ-ის ინჰიბიტორი ან არბ	92.2	93.0	95.4	95.1	95.6
ალდოსტერონის ანტაგონისტები	13.6	11.5	9.7	6.9	5.6
დიგოქსინი	54.7	53.1	53.4	53.7	58.6

მაჩვენებლები მედიანურია (კვარტილთაშორისი დიაპაზონი) ან %-ში.  
**აგფ** ანგიოტენზინ გარდამქმნელი ფერმენტი; **არბ** ანგიოტენზინის რეცეპტორის ბლოკატორი; **სწ** სისხლის წნევა; **eGFR** გლო-  
 მერული ფილტრაციის საგარაუდო სიჩქარე; **გუ** გულის უკმარისობა; **LVEF** მარცხენა პარკუჭის განდევნის ფრაქცი; **NYHA**  
 ნიუ იორკის გულის ასოციაციის ფუნქციური კლასი.

ნაცემების არქონის გამო) მქონე პაციენტები. ვინაიდან ჩვენ მანამდე განვსაზღვრეთ მკურნალობის მნიშვნელოვანი ზემოქმედება სინუსურ რითმსა და წინაგულეების ფიბრილაციაზე/თრთოლვა (AF) (12), პაციენტები სტრატეგიული დანახარების მიხედვით, მკურნალობის სავარაუდო შედეგებისთვის. ვისაც არ ჰქონდა ელექტროგრაფია ან ჰქონდა ფეისმეიქერით განპირობებული რითმი, გამოირიცხნენ.

**თირკმლის დისფუნქცია და კავშირში მყოფი ცვლადები.** თითოეული ჩართული პაციენტისთვის მოხდა კრეატინინის მაჩვენებლების მოპოვება საწყის, შუალედურ და საბოლოო დინამიკაში დაკვირვების ვიზიტზე. თირკმლის ფუნქცია გაანალიზდა eGFR-ის მიხედვით, რომელიც გამოითვალა თირკმლის დაავადების დროს დიეტის მოდიფიკაციის (MDRD) განტოლებით არასტანდარტიზებული კრეატინინისთვის: 186 (შრატის კრეატინინი მგ/დლ) 1.154 (ასაკი) 0.203 (0.742 ქალებში) (1.21 თუ აფრიკელი/აფროამერიკელია) მლ/წთ/1,73 მ<sup>2</sup>-ში. მოხდა eGFR-ის კატეგორიზაცია თირკმლის ეროვნული ფონდის ეტაპირებით: 1-ლი კატეგორია, eGFR ≥90 მლ/წთ/1,73 მ<sup>2</sup> (ნორმალური); მე-2 კატეგორია, eGFR 60-დან 89 მლ/წთ/1,73 მ<sup>2</sup>-მდე (მსუბუქად დაქვეითებული); მე-3ა კატეგორია, eGFR 45-დან 59 მლ/წთ/1,73 მ<sup>2</sup>-მდე (მსუბუქიდან ზომიერამდე დაქვე-

ითებული); მე-3ბ კატეგორია, eGFR 30-დან 44 მლ/წთ/1,73 მ<sup>2</sup>-მდე (ზომიერიდან მძიმემდე დაქვეითებული); და კომბინირებული მე-4 და მე-5 კატეგორიები, eGFR <30 მლ/წთ/1,73მ<sup>2</sup> (მძიმედ დაქვეითებული ან თირკმლის უკმარისობა). ჩვენ წინასწარ განვსაზღვრეთ პაციენტები eGFR-ით 30-დან 59 მლ/წთ/1,73 მ<sup>2</sup>-მდე, როგორც კლინიკურად საინტერესო ჯგუფი და თირკმლის ფუნქციის გაუარესება, როგორც eGFR-ის 20%-ით ან მეტით შემცირება, საწყისსა და დინამიკაში დაკვირვებას შორის. ჩვენ ურთიერთქმედების ანალიზში გამოვიყენეთ მუდმივი ცვლადი, eGFR-ის უმცირესი და უმაღლესი მაჩვენებლების 1% გამოირიცხა, რათა მომხდარიყო უკიდურესი შედეგების ბერკეტების თავიდან აცილება. ანემია კლასიფიცირდა ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციის განმარტების თანახმად (ჰემოგლობინი <13.0 გრ/დლ მამაკაცებში და <12.0 გრ/დლ ქალებში), და პროტეინურია განისაზღვრა როგორც 1x ტესტ-ჩიხირზე ან 30 მგ/დლ.

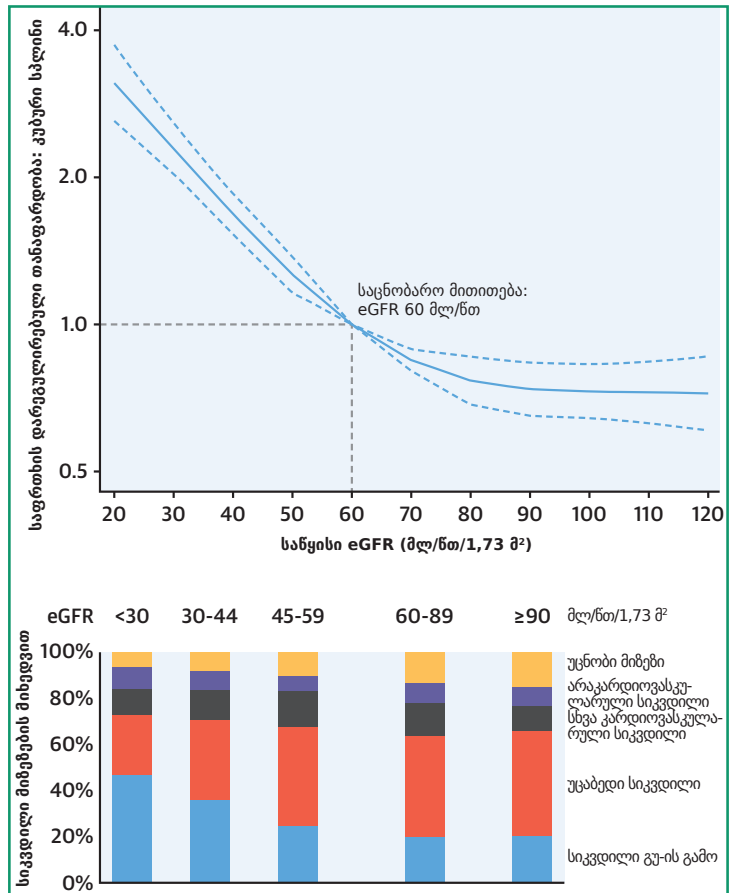
**გამოსავალი.** ამ ანალიზის ერთ-ერთი გამოსავალი იყო ყველა მიზეზით სიკვდილობა, რომელიც მოიცავდა დამატებით სიკვდილებს, აღნიშნული მოხსენიდა 7 კვლევის ანალიზის შემდეგ (18-20,24,25,27,28). არც ერთ პაციენტს არ აკლდა ვიტალური სტატუსი.

**სტატისტიკური ანალიზი.** სტატისტიკური ანალიზის გეგმა გენერირდა და დასრულდა კოლაბორაციული

ჯგუფის მიერ, მონაცემთა ანალიზის წინ. ჯამური შედეგები წარდგენილი იყო პროცენტებში ან მედიანური და კვარტილთაშორისი დიაპაზონის სახით (რომელიც გამოტანილი იყო როგორც 25-დან 75-მდე კვარტილი). ჯგუფური შედარებები გაკეთდა Kruskal Wallis-ის არაპარამეტრული რანჟირების ტესტით. ფრაქციული პოლინომიალები გამოყენებული იყო დარეგულირებულ ანალიზში eGFR-ის საუკეთესო ტრანსლოგრამაციის მოსაძიებლად, არანრფივი კავშირების ჩათვლით (სინუსური რითმისთვის, საუკეთესოდ ერგებოდა ინვერსული კვადრატული ფესვი და AF-სთვის - ინვერსიული კვადრატული eGFR).

ბეტა-ბლოკატორების პლაცებოსთან შედარების ყველა ანალიზი მიჰყვებოდა მკურნალობის პრინციპს. გამოსავლები გაანალიზდა კოქსის პროპორციული საფრთხის რეგრესიის მოდელის გამოყენებით, რომელიც სტრატეგიული იყო კვლევის მიხედვით და დაჯგუფდა გულის რითმისა და eGFR-ის კატეგორიის მიხედვით. ეს არის 1-ლი ეტაპის ფიქსირებული ეფექტების მიდგომა და მოიაზრებს, რომ ყველა კვლევა ვარაუდობს მკურნალობის მსგავს ეფექტს, საწყისი საფრთხეებით, რომლებიც ვარირებს კვლევებს შორის. საფრთხის თანაფარდობები (HRs) და სარწმუნოების 95%-იანი ინტერვალები (CIs) წარმოდგენილია შესაბამისი მჩვენებლებთან ერთად. ჩვენ წინასწარ განვსაზღვრეთ კოქსის მოდელის დარეგულირება საწყისი ასაკის, სქესის, LVEF-ის, მოკარდიუმის ინფარქტის ისტორიის, სისხლის სისტოლური წნევის, პულსის, ანგიოტენზინ გარდამქმნელი ფერმენტის ინჰიბიტორების ან ანგიოტენზინის რეცეპტორის ბლოკატორების გამოყენების, და დიურეტიკული თერაპიის მიხედვით. მხოლოდ პაციენტების უმცირესობას დააკვირდნენ დინამიკაში გახანგრძლივებული დროის მანძილზე, და შესაბამისად, მონაცემები კონტროლის ქვეშ იყო 1,200 დღის (3.3 წლის) მანძილზე, რანდომიზაციის შემდეგ.

ეფექტის მოდიფიკაცია შეფასდა მჩვენებლების მიხედვით, ურთიერთქმედების პირობებში, რომლებიც ერგებოდა მულტივარიანტული მოდელებს. მუდმივი eGFR-ის ურთიერთქმედება სიკვდილობასთან ან ბეტა-ბლოკატორების ეფექტურობასთან შეფასდა კუბური სპლინების გამოყენებით კოქსის მოდელსა და როისტონ-პარმარის [Royston-Parmer] მოქნილი პარამეტრული გადარჩენადობის მოდელის მეშვეობით (30). არ არსებობს მტკიცებულება პროპორციული საფრთხეების ვარაუდების დარღვევის შესახებ, რომელიმე მულტივარიანტული მოდელში, რაც განსაზღვრულია Schoenfeld-ის ნარჩენების მიერ. კაპლან-მაიერის გრაფიკი გამოყენებული იყო eGFR/სამკურნალო ჯგუფების პულირებული, დაურეგულირებელი მონაცემების გრაფიკული აღწერისთვის, შედარებისთვის, ლოგარითმული მჩვენებელთან ერთად. eGFR-ის გაუარესებისთვის, ანალიზის დრო დაიწყო ფინალური eGFR-ის გამოვების დღეს (ამგვარად, გამოირიცხა ნებისმიერი პაციენტი, რომელიც გარდაიცვალა, გაიტანა თანხმობა ან დაიკარგა დინამიკაში დაკვირვებისთვის, განმეორებით eGFR-მდე), და დასრულდა ამ თარიღიდან 2 წლის შემდეგ. წინასწარ განსაზღვრული სენსიტივობის ანალიზი



**ნახ. 1:** თირკმლის დისფუნქციის პროგნოზული გავლენა თირკმლის საწყისი ფუნქციის კავშირი ყველა მიზეზით სიკვდილობასა და სიკვდილის მიზეზთან. მოიცავს პაციენტებს სინუსური რითმითა და წინაგულელების ფიბრილაციით/ თრთოლვით. კვ კარდიოვასკულარული; eGFR გლომერული ფილტრაციის სავარაუდო სიჩქარე; გუ გულის უკმარისობა.

eGFR-ის დონით 30-დან 59 მლ/წთ/1,73 მ2 მქონე პაციენტებში იყო: 1) დამატებითი მულტივარიანტული დარეგულირება დიაბეტის, სხეულის მასის ინდექსის, ნიუ იორკის გულის ასოციაციის (NYHA) ფუნქციური კლასის (I/II - III/IV) და დიგოქსინის ან ალდოსტერონის ანტაგონისტების გამოყენებისთვის; 2) ნავარაუდვი ეფექტი LVEF <35%-ის მქონე პაციენტებში, 35%-დან 49%-სთან შედარებით; და 3) CAPRICORN-ისა (მხოლოდ პოსტ-ინფარქტული კვლევა) და BEST-ის (ფარმაკოლოგიურად მკაფიო ბეტა-ბლოკატორების გამოყენება) გამოერიცხვა. ასევე, ჩატარდა სენსიტივობის ანალიზები, ყველა ხელმისაწვდომი eGFR გამოვების გამოყენებით, ურთიერთქმედების ანალიზისთვის. პულირებული გამოსავლების ჰეტეროგენულობა შეფასდა 12 სტატისტიკის გამოყენებით, ფიქსირებული ეფექტების 2-ეტაპიანი მოდელიდან. ჩავატარეთ პოსტ-ფაქტუმ ანალიზი: 1) დომის მიხედვით, რომელიც მიღწეულ იქნა შუალედური დინამიკაში დაკვირვების დროს; 2) რათა შეფასდეს კავშირი პროტეინურისა და თირკმლის ფუნქციის გაუარესებას შორის; 3) CKD-EPI-ის (თირკმლის ქრონიკული დაავადების ეპიდემიოლოგიის კოლაბორაცია) eGFR-ის კალკულატორის გამოყენებით. p მჩვენებელი 0.05-ის ოდენობით მიჩნეულ იქნა სტატისტიკურად მნიშვნელოვნად. ანა-

**ცხრილი 2.** ტრანექსამის მჟავას ეფექტი შრომისუნარობაზე, სისხლძარღვოვან ოკლუზიურ მოვლენებზე, და სხვა გართულებებზე, 3 სთ-ის მანძილზე რანდომულად ჩართულ, 3 სთ-ის შემდეგ რანდომიზებულ და ყველა პაციენტში

	eGFR				
	eGFR <30 მლ/წთ/1,73 მ <sup>2</sup>	30-44 მლ/წთ/1,73 მ <sup>2</sup>	45-59 მლ/წთ/1,73 მ <sup>2</sup>	60-89 მლ/წთ/1,73 მ <sup>2</sup>	≥90 მლ/წთ/1,73 მ <sup>2</sup>
სრულყოფილი მონაცემების მქონე პაციენტების რიცხვი *	372	1,817	3,680	6,372	1,543
სიკვდილთა რიცხვი (%)	111 (29.8)	405 (22.3)	592 (16.1)	834 (13.1)	168 (10.9)
საფრთხის თანაფარდობა ბეტა-ბლოკატორებისთვის პლაცებოს წინააღმდეგ	1.28	0.71	0.73	0.66	0.64
საფრთხის თანაფარდობა სარწმუნოების 95%-იანი ინტერვალი	0.87 to 1.91	0.58 to 0.87	0.62 to 0.86	0.57 to 0.76	0.47 to 0.88
p მაჩვენებელი	0.35	0.001	<0.0001	<0.0001	0.006
აბსოლუტური რისკის შემცირება†	2.4%	4.7%	4.0%	4.4%	4.7%
აბსოლუტური რისკის შემცირება სარწმუნოების 95%-იანი ინტერვალისთვის	11.7% to 6.9%	0.8% to 8.5%	1.6% to 6.5%	2.7% to 6.1%	1.5% to 7.8%
NNH/NNH	NNH 41.5	NNT 21.4	NNT 24.7	NNT 22.7	NNT 21.5

\* საწყისი დარეგულირებული ცვლადების ჩათვლით: eGFR, ასაკი, სქესი, მარცხენა პარკუჭის განდევნის ფრაქცია, მიოკარდიუმის ინფარქტის ისტორია, სისხლის სისტოლური წნევა, პულსი, ანგიოტენზინის გარდაამქმნელი ფერმენტი ინჰიბიტორების ან ანგიოტენზინის რეცეპტორის ბლოკატორების გამოყენება, და დიურეტიკული თერაპია.  
 † სიკვდილობის მაჩვენებლების საფუძველზე, ყველა პაციენტისთვის.  
 eGFR გლომერულური ფილტრაციის სავარაუდო სიჩქარე; NNH ¼ მავნეობისთვის საჭირო რიცხვი; NNT მკურნალობისთვის საჭირო რაოდენობა.

ლიზები ჩატარდა პროგრამაში Stata, ვერსია 14.2 (StataCorp, College Station, ტექსასი) და R, ვერსია 3.2.1 (R Core Team, ვენა, ავსტრია).

**შედეგები**

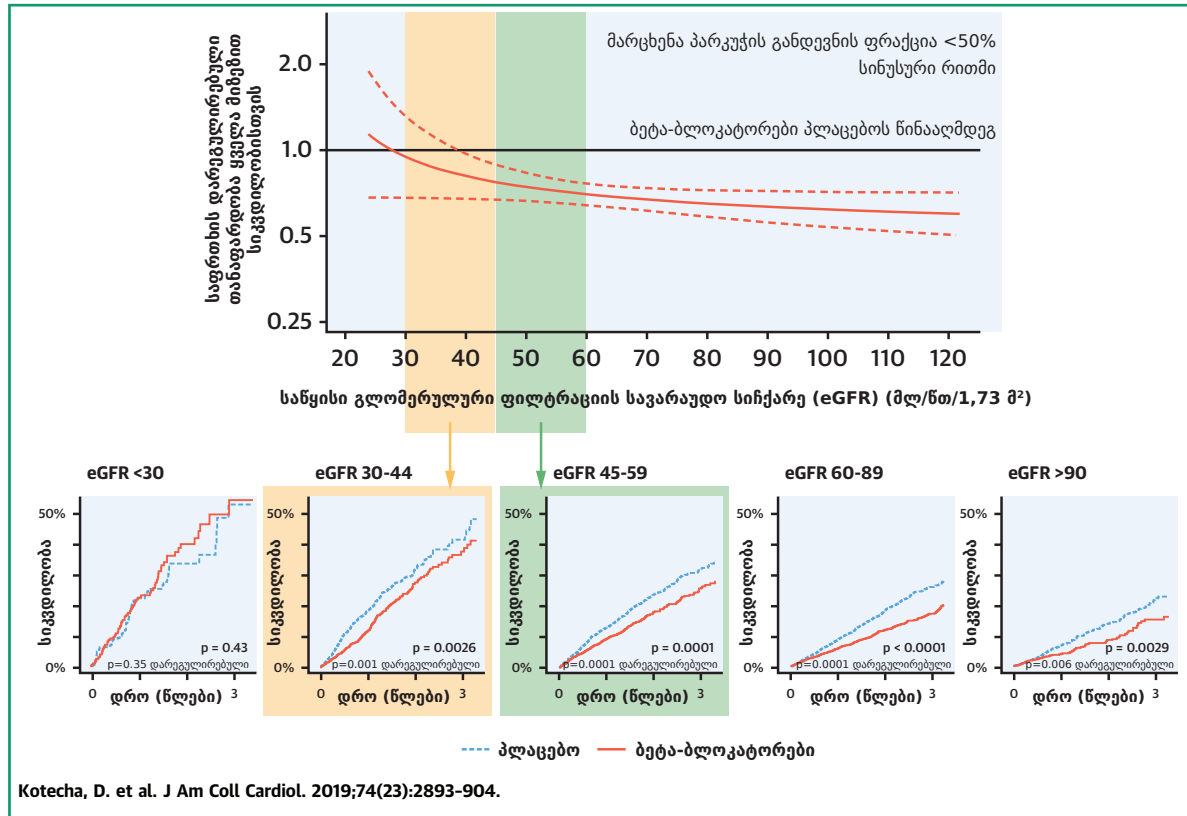
მოხდა ჯამში გუ-ის მქონე 16,740 პაციენტის ჩართვა 10 რკკ-დან (ონლაინ ნახატი 1). მედიანური ასაკი იყო 65 წელი (25-ედან 75-მდე ცენტილი 55-დან 72 წლამდე), 23% იყო ქალი და მედიანური LVEF იყო 27% (21%-დან 33%-მდე).

საწყისი მედიანური eGFR იყო 63 მლ/წთ/1,73 მ<sup>2</sup>. სულ 1,781 პაციენტი (10.6%) eGFR >90 მლ/წთ/1,73 მ<sup>2</sup> ჰქონდა, 7,641-ს (45.6%) – 60-დან 89 მლ/წთ/1,73 მ<sup>2</sup>-მდე, 4,584-ს (27.4%) – 45-დან 59 მლ/წთ/1,73 მ<sup>2</sup>-მდე, და 2,286-ს (13.7%) – 30-დან 44 მლ/წთ/1,73 მ<sup>2</sup>-მდე. მხოლოდ 448 პაციენტს (2.7%) ჰქონდა eGFR <30 მლ/წთ/1,73 მ<sup>2</sup>, ასახავდა რა გამორიცხვის კრიტერიუმებს რამდენიმე კვლევისთვის (ონლაინ ცხრილი 1). სინუსური რითმის მქონე პაციენტებს (n 13,861) უკეთესი თირკმლის ფუნქცია ჰქონდათ საწყისზე, წფ-ის მქონე პაციენტებთან შედარებით (n ¼ 2,879); 64 მლ/წთ/1,73 მ<sup>2</sup> - 60 მლ/წთ/1,73 მ<sup>2</sup>-სთან შედარებით, 42.9% პაციენტთა 48.9%-ის წინააღმდეგ, შესაბამისად, eGFR-ის დონით <60 მლ/წთ/1,73 მ<sup>2</sup>. უფრო წინასწარ თირკმლის დისფუნქციასთან დაკავშირებული სხვა ფაქტორები იყო უფრო ხანდაზმული ასაკი და მდებარეობითი სქესი, გუ-ის უფრო ხანგრძლივი მიმდინარეობა, იშემიური ეტიოლოგია და თანმხლები დიაბეტი (ცხრილი 1 აჩვენებს მონაცემებს სინუსური რით-

მისთვის, და ონლაინ ცხრილი 2 - წფ-სთვის).

**თირკმლის დისფუნქციის გავლენა გუგმფ-ით სიკვდილობაზე.** დინამიკაში მედიანური დაკვირვებისას 1.3 წელზე (0.8-დან 1.9 წლამდე), eGFR უკავშირდებოდა ყველა მიზეზით სიკვდილობას, სხვა გაზომვადი პროგნოზული ცვლადებისგან დამოუკიდებლად, სიკვდილის საფრთხის 12%-იანი მატებით, eGFR-ის 10 მლ/წთ-ით ყოველი ნაკლები მაჩვენებლისთვის(95% CI: 10% to 15%; p < 0.001). სიკვდილობა მეტად მაღალი იყო პაციენტებისთვის თირკმლის უფრო მძიმე დისფუნქციით, და მათი სიკვდილის მიზეზი უფრო ხშირად გამოწვეული იყო პროგრესული გულის უკმარისობით (ნახატი 1, ონლაინ ცხრილი 3).

პაციენტების ჰემოგლობინის მაჩვენებლებით, ანემია უკავშირდებოდა უფრო მაღალ სიკვდილობას (HR: 1.35 - ანემიის არმქონესთან შედარებით, 95% CI: 1.22-დან 1.50-მდე; p < 0.001; n 9,906). ეს ნათელი იყო გულისა და თირკმლის დისფუნქციის ყველა დონისთვის, გარდა პაციენტებისა eGFR-ის დონით <30 მლ/წთ/1,73 მ<sup>2</sup> (ონლაინ ნახატი 2). პროტეინურია საწყისზე დამოუკიდებლად უკავშირდებოდა უფრო მაღალ სიკვდილობას (HR: 1.32 პროტეინურის არმქონესთან შედარებით, 95% CI: 1.02-დან 1.70-მდე; p 0.034; n 3,081). პროტეინურის უდიდესი პროგნოზული გავლენა ნახატი იყო პაციენტებში eGFR-ის დონით 90 მლ/წთ/1,73 მ<sup>2</sup> (ონლაინ ნახატი 2); ამ ჯგუფში პროტეინურის გარეშე სიკვდილის სიხშირე იყო 12.3%, ხოლო პროტეინურისთან ერთად - 28.6% (დარეგულირებული p 0.032).



**ცენტრალური ილუსტრაცია** - ბეტა-ბლოკატორების ეფექტურობა თირკმლის საწყისი ფუნქციის თანახმად, სინუსური რითმის მქონე პაციენტებში

ყველა მიზეზით სიკვდილობა ბეტა-ბლოკატორებისთვის პლაცებოს წინააღმდეგ, სინუსური რითმის მქონე პაციენტებში საწყისზე. ზედა პანელი აჩვენებს მოქნილი პარამეტრული გადარჩენადობის სპლინის გრაფიკს თირკმლის ფუნქციის დიაპაზონში. ურთიერთქმედების  $p = 0.021$  eGFR მაჩვენებლების ცენტრალური 99%-სთვის ( $p = 0.062$  სენსიტივობის ანალიზში, რომელიც მოიცავს eGFR-ის უკიდურეს მაჩვენებლებში). ქვედა პანელი აჩვენებს კაპლან-მაიერის გადარჩენადობის გრაფიკებს თირკმლის კატეგორიული ჯგუფებისთვის,  $p$  მაჩვენებლებით, რომლებიც წარმოქმნილია ლოგარითმული ტესტებიდან და კოქსის დარეგულირებული რეგრესიიდან (ცხრილი 2). eGFR გლომერული ფილტრაციის საკარაუდო სიჩქარე.

სინუსური რითმის მქონე 13,861 პაციენტში, ბეტა-ბლოკატორები ამცირებდნენ სიკვდილობას ყველა პაციენტში (HR: 0.71; 95% CI: 0.66-დან 0.78-მდე;  $p < 0.0001$ ), თირკმლის ზომიერი და ზომიერად მძიმე დისფუნქციის მქონეთა ჩათვლით (ცხრილი 2). დარეგულირებული HR ბეტა-ბლოკატორებისთვის პლაცებოს წინააღმდეგ სინუსური რითმის მქონეებში იყო 0.73, eGFR-ისთვის 45-დან 59 მლ/წთ/1,73 მ<sup>2</sup>-სთვის (0.62-დან 0.86-მდე;  $p < 0.001$ ), და 0.71 - eGFR-ისთვის 30-დან 44 მლ/წთ/1,73 მ<sup>2</sup>-მდე (0.58-დან 0.87-მდე;  $p = 0.001$ ). აბსოლუტური რისკის შემცირება და მკურნალობისთვის საჭირო რაოდენობა (NNT) 1 სიკვდილის პრევენციისთვის შესაბამისად იყო 4.0% (NNT 1/25) და 4.7% (NNT 1/21). პაციენტების არასაკმარისი რაოდენობა იყო eGFR-ის დონით <30 მლ/წთ/1,73 მ<sup>2</sup>, რათა დარწმუნებული ვიყო ბეტა-ბლოკატორებით თერაპიის რაიმე სარგებელში. (95% CI: 0.87-დან 1.91-მდე). ჩვენ აღმოვაჩინეთ ურთიერთქმედება ბეტა-ბლოკატორები ეფექტურობასა და eGFR-ს შორის სინუსური რითმის მქონე პაციენტებში ( $p = 0.021$ ), მაგრამ სუსტი ეფექტით და eGFR-ის დიაპაზონი უკიდურესად მცირე მხარეს (ცენტრალური ილუსტრაცია). სენსიტივობის ანალიზში, რომელიც მოიცავდა ყველა პაციენტს, eGFR-ის უკიდურესი მაჩვენებლების ჩათ-

ვლით, ურთიერთქმედების  $p$  მაჩვენებელი იყო 0.062. ბეტა-ბლოკატორების ეფექტურობა სინუსური რითმის და თირკმლის ფუნქციის ზომიერი ან ზომიერად მძიმე დარღვევის მქონე პაციენტებში გავლენას არ ახდენდა არც ანემიაზე ან პროტეინურიაზე (ურთიერთქმედების  $p = 0.69$  და  $p = 0.24$ ), ან LVEF-ის ან დამატებითი დარეგულირებისთვის (ონლაინ ცხრილი 4). საწყისზე წვდომის მქონე 2,879 პაციენტში არ ყოფილა სიკვდილობის მნიშვნელოვანი შემცირება ბეტა-ბლოკატორებით მკურნალობისას, eGFR-ის ნებისმიერ კატეგორიაში, და ბეტა-ბლოკატორების ეფექტურობის არანაირი ურთიერთქმედება მუდმივ eGFR-სთან (ურთიერთქმედების  $p = 0.18$ ) (ცხრილი 3, ნახატი 2).

**თირკმლის ფუნქციის ცვლილება დროში, თერაპიის დოზა და არასასურველი მოვლენები.** საშუალო eGFR-ში მხოლოდ მცირე ცვლილება შეინიშნა საწყისიდან ბოლო ხელმისაწვდომ გამოვლენამდე: 2.0 მლ/წთ/1,73 მ<sup>2</sup>-ით დაბალი eGFR მედიანური 1.2 წლის შემდეგ, სინუსური რითმის მქონე 7,420 გადარჩენილი პაციენტისთვის (SD 15.2). ასევე, საწყისზე თირკმლის ფუნქციის ზომიერი ან ზომიერად მძიმე დარღვევის მქონე 3,179 პაციენტისთვის, იყო ზრდა 1.3 მლ/წთ/1,73 მ<sup>2</sup>-ით (SD 13.1). ჩვენ მცირე განსხვავება ვნახეთ ბეტა-ბლოკატორების ან პლაცებოს ჯგუფში

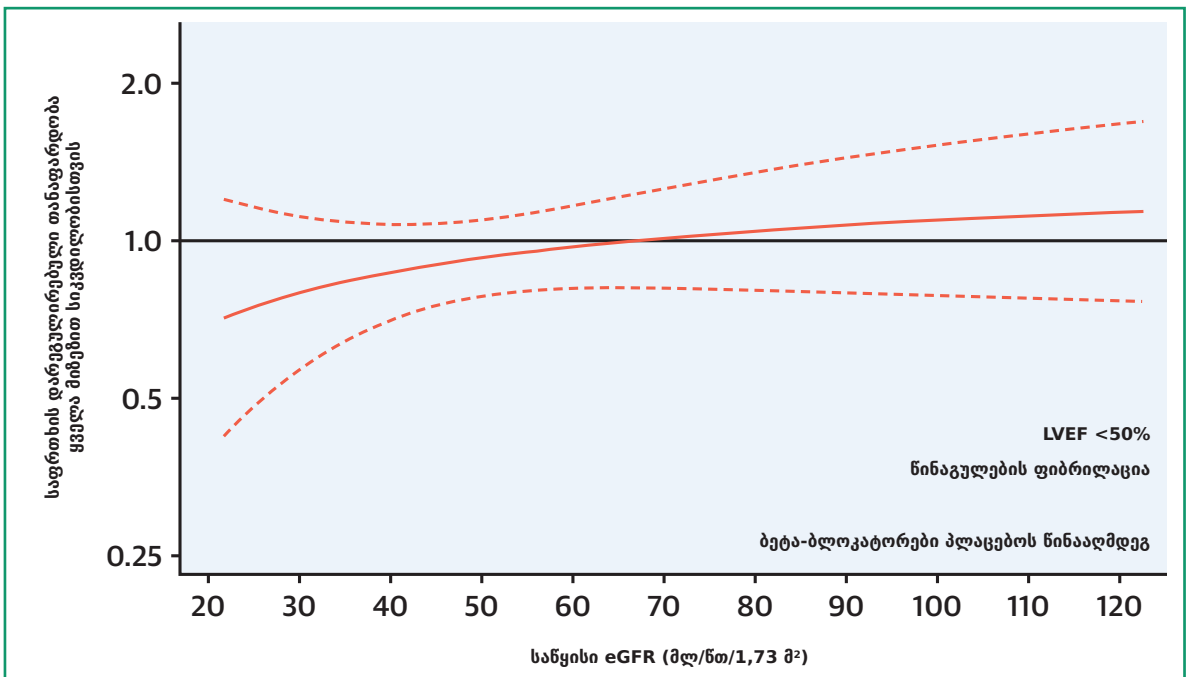
**ცხრილი 3.** ბეტა-ბლოკატორები პლაცებოს წინააღმდეგ თირკმლის საწყისი ფუნქციის თანახმად წფ-ის დროს

	eGFR				
	eGFR <30 მლ/წთ/1.73 მ <sup>2</sup>	30-44 მლ/წთ/1.73 მ <sup>2</sup>	45-59 მლ/წთ/1.73 მ <sup>2</sup>	60-89 მლ/წთ/1.73 მ <sup>2</sup>	≥90 მლ/წთ/1.73 მ <sup>2</sup>
სრულყოფილი მონაცემების მქონე პაციენტების რიცხვი *	74	458	869	1,230	235
სიკვდილთა რიცხვი (%)	24 (32.4)	137 (29.9)	172 (19.8)	207 (16.8)	36 (15.3)
საფრთხის თანაფარდობა ბეტა-ბლოკატორებისთვის პლაცებოს წინააღმდეგ	0.58	0.83	1.08	0.97	0.88
საფრთხის თანაფარდობა სარწმუნოების 95%-იანი ინტერვალი	0.21-1.63	0.58-1.19	0.80-1.47	0.74-1.29	0.44-1.75
p მაჩვენებელი	0.32	0.32	0.59	0.86	0.79

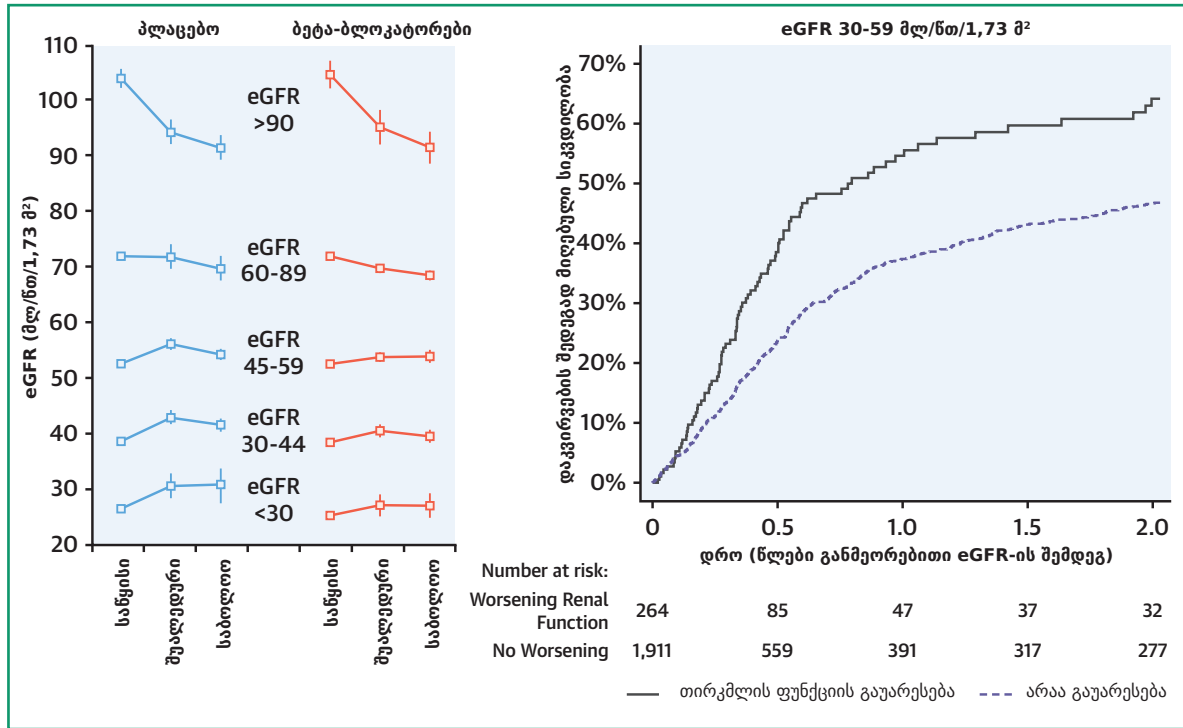
\*საწყისი დარეგულირებული ცვლადების ჩათვლით: eGFR, ასაკი, სქესი, მარცხენა პარკუჭის განდევნის ფრაქცია, მიოკარდიუმის ინფარქტის ისტორია, სისხლის სისტოლური წნევა, პულსი, ანგიოტენზინგარდამქმნელი ფერმენტის ინჰიბიტორების ან ანგიოტენზინის რეცეპტორის ბლოკატორების გამოყენება, და დიურეტიკული თერაპი. AF წინაგულების ფიბრილაცია; eGFR გლომერულური ფილტრაციის სავარაუდო სიჩქარე.

რანდომიზებულ პაციენტებს შორის (ნახატი 3, ონლაინ ცხრილი 5). თირკმლის ფუნქციის გაუარესება 20%-ით ან მეტით დინამიკაში დაკვირვების დროს ნახატი იყო სინუსური რითმის მქონე 1,342 (18.1%) პაციენტში და უკავშირდებოდა სიკვდილის 28%-ით მაღალ რისკს მომდევნო 2 წლის მანძილზე (95% CI: 9%-დან 49%-მდე; p 0.002; n 4,725). სიკვდილობის შესაბამისი ზრდა 46% იყო საწყისზე თირკმლის ფუნქციის კომბინირებული ზომიერი ან ზომიერად მძიმე დარღვევის მქონე

პაციენტებში (95% CI: 14%-დან 87%-მდე; p 0.002; n 2,175) (ნახატი 3). სინუსური რითმისა და თირკმლის ფუნქციის ზომიერი ან ზომიერიდან მძიმე დარღვევის მქონე პაციენტებში, 77%-მა მიაღწია ბეტა-ბლოკატორების სამიზნე დოზის ნახევარს ან მეტს (80% eGFR-ით 60-დან 89 მლ/წთ/1,73 მ<sup>2</sup>-მდე და 84% - eGFR-ით 90 მლ/წთ/1,73 მ<sup>2</sup>) (ონლაინ ცხრილი 6). ამ პაციენტებს ჰქონდათ მნიშვნელოვნად უკეთესი პროგნოზები, მათთან შედარებით, ვისაც დოზის უფრო დაბალი დონეები ჰქო-



**ნახ. 2** ბეტა-ბლოკატორების ეფექტურობა თირკმლის საწყისი ფუნქციის თანახმად წფ-ის დროს ყველა მიზეზით სიკვდილობა, რომელიც ტარდება ბეტა-ბლოკატორებს პლაცებოს წინააღმდეგ წფ-ის მქონე პაციენტებში თირკმლის განგრძობითი ფუნქციის დიაპაზონში (მოქნილი პარამეტრული გადარჩენადობის გრაფიკი). ურთიერთქმედება p 0.18 eGFR მაჩვენებლების ცენტრალური 99%-სთვის (p 0.08 სენსიტივობის ანალიზში, რომელიც მოიცავს eGFR-ის უკიდურეს მაჩვენებლებს). AF წინაგულების ფიბრილაცია; eGFR გლომერულური ფილტრაციის სავარაუდო სიჩქარე; LVEF მარცხენა პარკუჭის განდევნის ფრაქცია.



**ნახ. 3** თირკმლის ფუნქციის ცვლილება და სიკვდილობაზე გავლენა სინუსური რითმისას

მარჯვენა პანელი აჩვენებს თირკმლის ფუნქციის ცვლილებას, სინუსური რითმის მქონე პაციენტებში, სანყისზე თირკმლის ფუნქციის ჯგუფებში. საშუალო მაჩვენებლები და სარწმუნოების 95%-იანი ინტერვალები გამოხატულია მხოლოდ 5,469 პაციენტისთვის, ხელმისაწვდომი მონაცემებით, დროის ყველა მონაკვეთში: სანყისი, შუალედური ვიზიტი, რანდომიზაციიდან მედიანურ 0.5 წელზე (კვარტილთაშორისი დიაპაზონი: 0.4-დან 0.7-მდე), და საბოლოო ვიზიტი, რანდომიზაციიდან მედიანურ 1.5 წელზე (კვარტილთაშორისი დიაპაზონი: 1.0-დან 2.1-მდე). მარჯვენა პანელი აჩვენებს კაპლან-მაიერის გადარჩენადობის გრაფიკისთვის, სინუსური რითმის მქონე პაციენტებში, თირკმლის ფუნქციის ზომიერი ან ზომიერად მძიმე დარღვევით, რომლის მიხედვითაც, eGFR სანყისიდან გაუარესდა 20%-ით, ბოლო ხელმისაწვდომ გაზომვამდე (ლოგარითული p მაჩვენებელი <0.0001). ანალიზის დრო იწყება ბოლო eGFR-ის თარიღზე და შესაბამისად, გამორიცხავს პაციენტებს, რომლებიც გარდაიცვალნენ ან დაიკარგნენ დინამიკაში დაკვირვებისთვის, ვიზიტამდე (მედიანური 1.2 წელი რანდომიზაციის შემდეგ). eGFR გლომერულური ფილტრაციის სავარაუდო სიჩქარე.

ნდათ (ონლაინ ნახატი 3); თუმცა, იგივე სურათი ნახატი იყო პაციენტებში, რომლებიც რანდომიზირდნენ პლაცებოს ჯგუფში. როგორც სინუსური რითმის, ისე ნფ-ის მქონე პაციენტებში, ბეტა-ბლოკატორების შეწყვეტა პლაცებოს შეწყვეტის მსგავსი იყო, თირკმლის ზომიერი და ზომიერად მძიმე დისფუნქციის მქონე პაციენტებში. ეს წარმოადგენდა ყველა გვერდითი მოვლენის განვითარების მიზეზს, რაც იწვევდა თერაპიის შეწყვეტას, ასევე თირკმლის ფუნქციის დარღვევასთან კავშირში მყოფს (ონლაინ ცხრილი 7). საერთო ჯამში, შეწყვეტის მაჩვენებლები როგორც ბეტა-ბლოკატორების, ისე პლაცებოსთვის უფრო მაღალი იყო მათში, ვისაც შორსნასული თირკმლის დისფუნქცია ჰქონდა.

**დისკუსია**

თირკმლის ფუნქციის დარღვევა კლინიკური პრაქტიკისთვის ხშირად წარმოადგენს ბარიერს, რეკომენდებული გუგმფ-ის თერაპიის დაწყებისა და ზეიტრაციისთვის (5,6). გუგმფ-ის მქონე პაციენტების უმრავლესობას აქვს თირკმლის ფუნქციის დარღვევის გარკვეული დონე, თუმცა, მრავალი რანდომიზებული კვლევა გამორიცხავს მათ, ვისაც თირკმლის მნიშვნელოვანი დისფუნქცია აქვს, იწვევს რა კლინიკოსების ეჭვს ეფექტურობისა და უსაფრთხოების შე-

სახებ. მძლავრი და მაღალი ხარისხის მონაცემების გამოყენებით ბეტა-ბლოკატორების საორიენტაციო კვლევებიდან, მოხდა იმის დემონსტრირება, რომ ბეტა-ბლოკატორები ეფექტურია გუგმფ-ის და სინუსური რითმის მქონე პაციენტებში სიკვდილობის შემცირებაში, მაშინაც კი, როდესაც მათ აქვთ ზომიერად მძიმე თირკმლის დისფუნქცია (მინიმალური eGFR 30-დან 44 მლ/წთ/1,73 მ2-მდე). მიუხედავად თანმხლები დაავადებების უფრო მაღალი მაჩვენებლების, ამ ჯგუფში აბსოლუტური სარგებელი იმ პაციენტების მსგავსი იყო, eGFR-ის დონით >90 მლ/წთ/1,73 მ2. არასასურველი მოვლენების გამო შეწყვეტა ერთნაირი იყო ბეტა-ბლოკატორებისა და პლაცებოსთვის ამ ორმაგად ბრმა კვლევაში და თირკმლის ფუნქცია არ გაუარესებულა მათში, ვისაც სანყისზე თირკმლის ფუნქციის დარღვევა ჰქონდათ. ეს შედეგები გვამცნობს, რომ თირკმლის ფუნქციის დარღვევა არ წარმოადგენს ბეტა-ბლოკატორების დანიშნვის უკუჩვენებას გუგმფ-ის მქონე პაციენტებში.

**თირკმლის დისფუნქციის, ანემიისა და პროტეინურიის პროგნოზული შედეგები.** გუგმფ-ის მქონე პაციენტების პროგნოზს მრავალი დეტერმინანტი აქვს და თირკმლის დისფუნქცია წარმოადგენს არასასურველი გამოსავლების კარგად ცნობილ კონტრიბუტორს (4).



ჩვენი მონაცემები ხაზს უსვამენ პაციენტის პროგნოზის განსხვავებულ სურათს, თირკმლის დისფუნქციის სიმძიმის მიხედვით, სრული რევრსირებით უცაბედი კარდიალური სიკვდილსა და პროგრესული გუ-ის გამო სიკვდილისთვის. როდესაც ანემია უკავშირდება სიკვდილობის მომატებულ დონეს პაციენტთა უმრავლესობაში (გამონაკლისია eGFR-ის დონე <30 მლ/წთ/1,73 მ2, სადაც თირკმლის ჩანაცვლებითი თერაპია და ერთროპოეტინი ერთვება [31]), პროტეინურიას ჰქონდა ყველაზე ალსანიშნავი გავლენა თირკმლის შენარჩუნებული ფუნქციის მქონეებში. პროტეინურია სანყისზე არ უკავშირდებოდა თირკმლის ფუნქციის გაუარესების მომატებულ რისკს (პოსტ-ფაქტუმ p 0.61) და შეიძლება წარმოადგენდეს მომატებული რისკის (მიუხედავად თირკმლის ამკარად ნორმალური ფუნქციისა), ან გუ-ის არასაკმარისი თერაპიის გამოსადეგ დამოუკიდებელ მარკერს (32).

**გუ-ის მკურნალობა თირკმლის ფუნქციის დარღვევის მქონე პაციენტებში.** ჩვენი შედეგები ხაზს უსვამს გუგმფ-ის სათანადო თერაპიის მნიშვნელობას ყველა პაციენტში, განსაკუთრებით კი მათში, რომლებსაც თირკმლის უკმარისობა აქვს, რომლებიც ყველაზე მეტ სარგებელს მიიღებდნენ. Val-HeFT (ვალსარტანის კვლევა გულის უკმარისობისას) (N 2,346) და RALES (ალდაქტონის რანდომიზებული შეფასების კვლევა; N 792) კვლევების ქვეკვლეფიანმა ანალიზებმა აჩვენა, რომ ვალსარტანის და სპირონოლაქტონის სარგებელი თანმიმდევრული იყო პაციენტებში eGFR-ის 60 მლ/წთ/1,73 მ2-ის ზემოთ და ქვემოთ (33,34). უფრო უახლეს კვლევებში, არანაირი ურთიერთქმედება არ აღნიშნულა თირკმლის ფუნქციის დარღვევისთვის ეპლერენონის (n 912) ან საკუბიტრილ-ვალსარტანის (n 3,061) eGFR-ის იმავე ტრილისთვის (35,36). თუმცა, ვინაიდან კლინიკურ პრაქტიკებში მედიანური eGFR ხშირად იყო 60 მლ/წთ/1,73 მ2-ის ფარგლებში, შეიძლება ითქვას, რომ საჭიროა უფრო რეალისტური პუნქტი, რათა კლინიკოსები დარწმუნდნენ ამ თერაპიის უსაფრთხოებასა და ეფექტურობაში. სამწუხაროდ, მონაცემები კონკრეტულად თირკმლის ზომიერად მძიმე დისფუნქციის მქონე პაციენტებისთვის შეზღუდულია (37). ქვეკვლეფიანი ანალიზი MERIT-ის გუ-ის კვლევიდან (8), ასევე, CIBIS-II (10) და SENIORS (9) კვლევებიდან, გვამცნობს ბეტა-ბლოკატორების პოტენციური სარგებლის შესახებ, მათთვის, ვისაც eGFR-ის დონე აქვთ <45 მლ/წთ/1,73 მ2, ამგვარად, ანალიზის საჭიროებას, რომელიც მოიცავს ამ რკკ-ებსა და მეტს. გუგმფ-ის მქონე პაციენტები, თირკმლის ფუნქციის მძიმე დარღვევით ან თირკმლის უკმარისობით, ხშირად გამოირიცხებიან რკკ-ებიდან. ერთ გამონაკლისს წარმოადგენს დიალიზზე მყოფი 114 პაციენტის მცირე კვლევა, სადაც აღმოჩნდა, რომ კარვედილოლი აუმჯობესებს კლინიკურ სტატუსს (38). მიუხედავად იმისა, რომ მოვასდინეთ ბეტა-ბლოკატორების 10 პლაცებოთი კონტროლირებადი კვლევის მონაცემების პულირება, მხოლოდ 448 პაციენტს (2.7%) ჰქონდა eGFR <30 მლ/წთ/1,73 მ2. მოვლენების სიხშირე მაღალი იყო, მაგრამ ნიმუშის შეზღუდული ზომის გამო, ჩვენ არ გვაქვს შესაძლებლობა, კომენტარი გავაკეთოთ ბეტა-ბლოკატორების ქუმმარითი ეფექტურობის შესახებ პაციენტთა ამ ჯგუფში; ახალი რკკ გარანტირებულად

მიმართული იქნება ცოდნის ამ ნაკლებობისკენ.

**თირკმლის ფუნქციის გაუარესება.** კლინიკოსები ხშირად ეჭვდებიან თირკმლის ფუნქციის გაუარესების პოტენციალის შესახებ, გუ-ის თერაპიის ინიცირების ან ზეტიტრირების მანძილზე. ჩვენ ვაჩვენებთ, რომ ბეტა-ბლოკატორები არ იწვევენ რაიმე საერთო გაუარესებას თირკმლის ფუნქციაში, მათში, ვისაც ამგვარი გართულება აქვს. შედეგები, რომლებსაც ვაჩვენებთ თირკმლის ფუნქციის გაუარესებისთვის (რომელიც არაა გამონკვეული რენინ-ანგიოტენზინ-ალდოსტერონის სისტემის ინჰიბიტორების ინიცირებით) სხვა კვლევების მსგავსია, რომლებიც აჩვენებს ფუნქციის გაუარესებას, უფრო მაღალ სიკვდილობასთან კავშირში (39). ჩვენი მონაცემები გვამცნობენ, რომ თირკმლის ფუნქციის შენარჩუნება შეიძლება წარმოადგენდეს მნიშვნელოვან მიზანს. თუმცა, რანდომიზაციის შემდგომი ცვლადები, როგორცაა Egrf-ის განმეორებადი გამოშვება, ფრთხილად უნდა იყოს შეფასებული ორმაგად ბრმა კვლევაშიც კი, ვინაიდან ისინი ისევე არიან მიდრეკილნი მიკერძობულობის მიმართ, როგორც დაკვირვების შედეგად მიღებული მონაცემები. სამიზნე დოზირების მიღწევა რჩება ძირითად დავალებად გუ-ის ჯგუფებისთვის. ჩვენ ვახდენთ იმის დემონსტრირებას, რომ ეს მიღწევადაა თირკმლის დისფუნქციის მქონე პაციენტების უმრავლესობისთვის, მაშინაც კი, როდესაც მათ ზომიერიდან მძიმე გართულება აქვთ. თუმცა, დოზირება წარმოადგენს რთულ ცვლადს, რომელზეც გავლენას ახდენს ექიმისა და პაციენტის ფაქტორი, რასაც ხაზს უსვამს მნიშვნელოვანი განსხვავება სიკვდილობაში, პლაცებოსთან მიმართებაში.

**გუ-ის და წინაგულების თანხლები ფიბრილაციის მქონე პაციენტები.** ჩვენ წინასწარ განვსაზღვრეთ ანალიზის სტრატეფიკაცია გულის რითმის მიხედვით, ბეტა-ბლოკატორებთან ურთიერთქმედების მნიშვნელოვანი ეფექტურობისა (12) და მნიშვნელოვანი განსხვავებისთვის, პულსის კავშირისთვის სიკვდილობასთან, სინუსური რითმის შედარებისას წფ-სთან (14). ბეტა-ბლოკატორების სარგებლის ნაკლებობა, მიუხედავად eGFR-ისა, წფ-ის მქონე პაციენტებში მაინც არ იყო გასაკვირი. სინუსური რითმის მსგავსად, ჩვენ ვაჩვენებთ, რომ თირკმლის დისფუნქცია წფ-ის მქონე პაციენტებში უკავშირდება უფრო მაღალი რისკის მატარებელ მახასიათებლებს, მაგრამ პაციენტების უმრავლესობას შეუძლია სათანადო დოზირების მიღწევა. წფ-ის დროს თირკმლის დისფუნქციის უფრო მაღალი სიხშირე და უარესი პროგნოზი eGFR-ის ყველა კატეგორიაში, სინუსურ რითმთან შედარებით, ახდენს თანხლები წფ-ისა და გუ-ის გაუმჯობესებული მულტი-დისციპლინარული მართვის საჭიროების დემონსტრირებას (40).

**კვლევის სიძლიერე და შეზღუდვები.** მოცემული ანალიზი იყენებს 10 საორიენტაციო, პლაცებოთი კონტროლირებადი კვლევის იმ-ს. დამატებითი მონაცემების ლოკაციის ხანგრძლივი პერიოდი განხორციელდა შემთხვევის შესახებ მოხსენების ორიგინალი ფორმებიდან, მოიცავს რა შემთხვევებს, რომელიც თავდაპირველად არ მოხსენდა, მონაცემების განმეორებითა და ჰარმონიზაციით, გამოქვეყნებული დიზაინის მიხედვით (11). თითოეულ კვლევას ჰქონდა განსხვავებული ჩართვისა და გამორიცხვის კრიტერიუმები, მიუხედა-

ვად იმისა, რომ მკურნალობის ეფექტები მსგავსი იყო eGFR-ისთვის 30-დან 59 მლ/წთ/1,73 მ2-მდე, მაშინაც კი, როდესაც 2 დამატებითი უნიკალური კვლევა გამოირიცხა. ამ 2 რკკ-ის გამოირიცხვამ არ გამოიწვია მნიშვნელოვანი პეტეროგენულობა მკურნალობის ეფექტში, დარჩენილი კვლევებისთვის (ონლაინ ცხრილი 4). ნიმუშის დიდი ზომის გამო, ჩვენ შეგვეძლო დაგვეტესტა ბეტა-ბლოკატორების ეფექტურობის ურთიერთქმედება მუდმივი eGFR-ის დიაპაზონში. ჩვენ დავადასტურეთ არანრფიულობა და გამოვიყენებთ ფრაქციული პოლინომიალური ტრანსფორმაციები, რათა მიგველო ოპტიმალური მოდელი, რომელიც ერგებოდა სინუსური რითმსა და წფ-ს. თუმცა, არანრფივი მიდგომების, სპლინებისა და მოქნილი პარამეტრული მოდელების გამოყენებისა, ურთიერთქმედების ტესტებს ჰქონდა შედარებით მცირე სიმძლავრე და ჩვენ გამოვტოვეთ კლინიკურად მნიშვნელოვანი ურთიერთქმედება მცირე ქვეჯგუფებში. MDRD ფორმულა გამოყენებული იყო თირკმლის ფუნქციის პირველადი შეფასებისთვის, ვინაიდან CKD-EPI გამოთვლა საჭიროებს კრეატინინის სტანდარტიზებულ გაზომვებს, მიუხედავად იმისა, რომ ჩვენ ვერ ვნახეთ რაიმე განსხვავება მკურნალობის ეფექტებში, პოსტ-ფაქტუმ ანალიზში. ჩვენი წინა აღმოჩენების წყალობით (15), ჩვენ მოცემულ კვლევაში ჩავრთეთ როგორც შუა-დიაპაზონური, ისე შემცირებული LVEF-ის მქონე პაციენტები და განვსაზღვრეთ ბეტა-ბლოკატორების მსგავსი ეფექტურობა, მიუხედავად საწყისი (შემცირებული) LVEF-ისა. როგორც განხილულ იქნა, პოსტრანდომიზაციული ცვლადების ნებისმიერი ანალიზი (დინამიკაში დაკვირვების eGFR, დოზა, და ა.შ.) უნდა მიჩნეულ იქნეს საძიებოდ და მასზე შეიძლება გავლენას ახდენდეს რეგრესია საშუალოს მიმართ და შერჩევის და გადარჩენადობის მიკერძობულობა. მოცემულ სტატიაში ჩვენ განზრახ არ განვიხილეთ ჰოსპიტალიზაცია, ვინაიდან თირკმლის დაავადებას თავისთავად შეეძლო გავლენა მოეხდინა პაციენტის ჰოსპიტალიზაციაზე, გამოიწვევდა რა გულის უკმარისობის თერაპიის მოხსნას და გავლენას მოახდენდა არასასურველ მოვლენებზე. ეს არის რეტროსპექტული ანალიზი და შემდგომი ახალი რკკ-ები ნახალისებული უნდა იყოს, რომ განიხილოს თირკმლის დისფუნქცია გუ-ის დროს.

**დასკვნები**

ორმაგად ბრმა, ინდივიდუალური პაციენტის დონეზე მიღებული მონაცემების კომბინირებამ მოგვანოდა ნიმუშის საკმარისი ზომა, რათა დადასტურდეს ბეტა-ბლოკატორების ეფექტურობა განდევნის შემცირებული ფრაქციით, სინუსური რითმითა და თირკმლის დისფუნქციით გულის უკმარისობის მქონე პაციენტებში.

**მადლიერება** ავტორები მადლიერებას გამოთქვამენ გულის უკმარისობის კოლაბორაციული ჯგუფის ბეტა-ბლოკატორების სხვა წევრების მიმართ, მონაცემთა ბაზაზე წვდომისა და მონაცემების ამოღებაში მხარდაჭერისთვის (სრული სიისთვის, იხილეთ დიზაინის შესახებ სტატია [11]), ჩართული კვლევების ხელმძღვანელი კომიტეტებისა და ამ კვლევებში ჩართული პაციენტების მიმართ. ეს ნაშრომი ეძღვნება დუგლას ალტმანის [Douglas Altman] (1948–2018; ოქსფორდის უნივერსიტეტი, გაერთიანებული სამეფო), ჰენრი კრუმის

[Henry Krum] (1958–2015; მონაშის უნივერსიტეტი, მელბურნი, ავსტრალია), და ფილიპ პულ-ვილსონის [Philip Poole-Wilson] (1943–2009; ლონდონის საიმპერატორო კოლეჯი, გაერთიანებული სამეფო) სლოვნას. ამ პროექტის განხორციელება შესაძლებელი იყო მხოლოდ ფარმაცევტული კომპანიების მხარდაჭერით, რომლებმაც ბაზარზე გამოიტანეს ბეტა-ბლოკატორები გულის უკმარისობის სამკურნალოდ, და ჯგუფი მადლიერებას გამოთქვამს AstraZeneca-ის, GlaxoSmithKline-ის, Menarini Farmaceutica-ის, და Merck Serono-ის მიმართ, კვლევის მონაცემებზე სრული წვდომისთვის. ავტორები მადლიერებას გამოთქვამენ BEST კვლევის მასალებისთვის, რომლებიც მოპოვებულია გულ-ფილტვისა და სისხლის ინსტიტუტის ბიოლოგიური ნიმუშებისა და მონაცემების საცავის საინფორმაციო კოორდინირების ცენტრის მეშვეობით; ხელნაწერი არ გამოხატავს BEST-ის ან NHLBI-ის მოსაზრებებსა და შეხედულებებს. ხელმძღვანელი კომიტეტის უფროსსა (Dr. Kotecha) და მედიცინაში სტატისტიკის ცენტრს, ოქსფორდი (Dr. Holmes) სრული წვდომა ჰქონდა ყველა მონაცემზე და ერთიანი პასუხისმგებლობა აქვს ამ პუბლიკაციის გამოქვეყნებაზე, ყველა ზემოთაღნიშნულ ავტორთან განხილვის შემდეგ.

**მისამართი კორესპონდენციისთვის:** ექ. დიპაკ კოტეჩა [Dr. Dipak Kotecha], ბირმინგემის უნივერსიტეტის გულ-სისხლძარღვთა მეცნიერებების ინსტიტუტი, სამედიცინო სკოლა, ვინსენტ დრაივი, ბირმინგემი B15 2TT, გაერთიანებული სამეფო. ელ-ფოსტა: d.kotecha@bham.ac.uk. Twitter: @ICVS\_UoB.

**პერსპექტივები**

**კომპეტენცია სამედიცინო ცოდნაში:** ბეტა-ბლოკატორებით თერაპია ამცირებს სიკვდილობას გულის უკმარისობის და სინუსური რითმისას განდევნის შემცირებული ფრაქციის მქონე პაციენტებში, მათი ჩათვლით, ვისაც თირკმლის ფუნქციის ზომიერი (eGFR 45-დან 59 მლ/წთ/1,73 მ2-მდე) და ზომიერიდან მძიმემდე (eGFR 30-დან 44 მლ/წთ/1,73 მ2-მდე) დარღვევა აქვს.

**ტრანსლაციური პერსპექტივა:** საჭიროა შემდგომი კვლევა წინაგულების ფიბრილაციის მქონე პაციენტებში, რომლებშიც ბეტა-ბლოკატორები არ უკავშირდება სიკვდილობის უფრო ნაკლებ მაჩვენებლებს და თირკმლის ფუნქციის მძიმე დარღვევის მქონე პაციენტებში (eGFR <30 მლ/წთ/1,73 მ2), რომლებზეც მონაცემები შეზღუდული რაოდენობითაა.

**ლიტერატურის ნუსხა იმყოფება რედაქციაში (წყარო 51)**

*Journal of the American College of Cardiology, Impact of Renal Impairment on Beta-Blocker Efficacy in Patients With Heart Failure*

**საკვანძო სიტყვები** ბეტა-ბლოკატორები, გულის უკმარისობა, სიკვდილობა, თირკმლის ფუნქციის დარღვევა

**დანართი** დამატებითი ნახატებისა და ცხრილებისთვის, იხილეთ ამ სტატიის ონლაინ ვერსია.

# ფალოს ტეტრადის შემთხვევა ზრდასრულ პაციენტში

## ნ. სიდოროვა,

უკრაინის სამხედრო-სამედიცინო აკადემია, კიევი, უკრაინა

## ნ. სტეფანიუკი, ს. სოფიენკო, ი. პაპუშა, ნ. ნაუმენკო

მთავარი სამხედრო-სამედიცინო კლინიკური ცენტრი „მთავარი სამხედრო კლინიკური ჰოსპიტალი“

**N. Sydorova, N. Stephaniuk, S. Sophienko, I Papusha, N Naumenko**



*„იყო გულის მანკის როტული შემთხვევა - მას ეწოდება „ფალოს ტეტრადა“. ეს ხდება მაშინ, როდესაც ფილტვის არტერია შევიწროვებულია, ხოლო პარკუჭებს შორის ტიხარში რჩება ხვრელი. მუქი ფერის ვენური სისხლი ერევა არტერიალურს, ბავშვები იგუდებიან და ლურჯდებიან, მცირედი ძალდატანების შემთხვევაშიც კი. ძალიან ცოტა მათგანი აღწევს სიტაბუკემდე...“*

**ნ. მ. ამოსოვი „ფიქრები და გული“**

ავადმყოფმა ა.-მ, 53 წლის ასაკის, მიმართა მთავარი სამხედრო-სამედიცინო კლინიკური ცენტრს „მთავარი სამხედრო კლინიკური ჰოსპიტალს“ (ГБМКЛ «ГБКГ») ზოგადი თერაპიის განყოფილებას, 2009 წლის 9 ოქტომბერს, ჩივილებით საერთო სისუსტეზე, სხეულის ტემპერატურის მატებაზე 38 °C-მდე, ბოლო თვის მანძილზე სხეულის მასის 4 კგ-ით შემცირებაზე, ეპიგასტრიუმის არეში დისკომფორტის შეგრძნებით, საკვების მიღებიდან 20-30 წთ-ის შემდეგ. სხეულის ტემპერატურის მატებას, უპირატესად, აღნიშნავდა დღის მეორე ნახევარში.

დაავადება დაიწყო მწვავედ, დაახლოებით ერთი თვის წინ, როდესაც ასტიკვიდა ყელი და სხეულის ტემპერატურამ მოიმატა 38 °C-მდე. უბნის ექიმის დანიშნულებით, იღებდა კოტრიმოქსაზოლს, ყელის ტკივილი შეწყდა, სხეულის ტემპერატურა ნორმალიზდა. თუმცა, ერთი კვირის შემდეგ მას აღენიშნა სხეულის ტემპერატურის ხელახალი მატება (38,2-38,9°C-მდე), ტკივილი ეპიგასტრალურ არეში, რომელიც უკავშირდებოდა საკვების მიღებას, და მადის დაქვეითება. იღებდა პანკრეატიინსა და არტიშოკის ექსტრაქტს. მომდევნო 2 კვირის განმავლობაში, სხეულის მომატებული ტემპერატურა და ტკივილი ეპიგასტრიუმში ნარჩუნდებოდა, რამაც განაპირობა ზოგადი თერაპიის კლინიკაში ГБМКЛ «ГБКГ» მიმართვა, შემდგომი კვლევებისა და მკურნალობისთვის.

ბავშვობისა და მოზარდობისას თავის თავს პრაქტიკულად ჯანმრთელად მიიჩნევდა. ფიზიკურ დატვირთვას კარგად იტანდა, სკოლაში ფიზკულტურის გაკვეთილებიდან არ იყო განთავისუფლებული. ხშირად ავადობდა გრიპოზული დაავადებებით. თუმცა, წვევამდელთა კვლევის დროს გამოკვლეული იქნა და გულის თანდაყოლილ მანკზე ეჭვის გამო, მიჩნეულ იქნა სამხედრო სამსახურისთვის უვარგისად, რის გამოც მოიხსნა სამხედრო აღრიცხვიდან. ავადმყოფის სიტყვებით, რეკომენდებული იყო ოპერაციული ჩარევა. თუმცა, კარგი ზოგადი მდგომარეობის, ფიზიკური დატვირთვების

ატანისა და გულ-სისხლძარღვთა სისტემის მხრიდან რაიმე ჩივილების არარსებობის გათვალისწინებით, ამ რეკომენდაციებს ავადმყოფი არასერიოზულად მოეკიდა და შემდგომში, კარდიოლოგისა და კარდიოქირურგისთვის არ მიუმართავს. ავადმყოფს არ ახსოვდა, რა სახის მანკის დიაგნოზი დაისვა, წინა კვლევების შედეგები დაკარგული ჰქონდა. სიცოცხლის მანძილზე აწუხებდა თორმეტგოჯა ნაწლავის პეპტიური წყლული. დაავადების ბოლო გამწვავებას ადგილი ჰქონდა 5 წლის წინ. 2002 წელს გადაიტანა ტონზილექტომია.

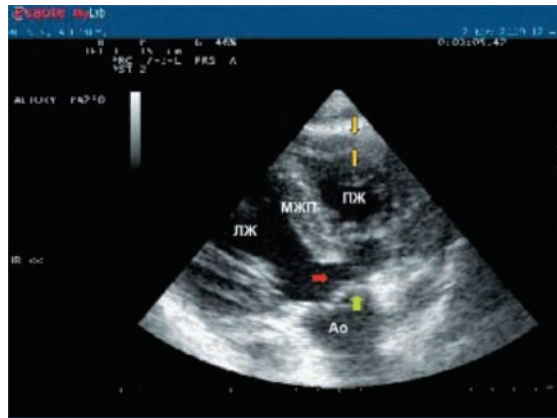
ობიექტურად: ავადმყოფის მდგომარეობა შეფასდა როგორც დამაკმაყოფილებელი.

გულ-მკერდი კასრისებური ფორმის, გულ-მკერდის კუბი. აღინიშნებოდა ხელის თითების დეფორმაცია, დოლის ჩხირების ფორმით, ასევე, ფრჩხილების ფორმის ცვლილება, საათის მინისებურად.

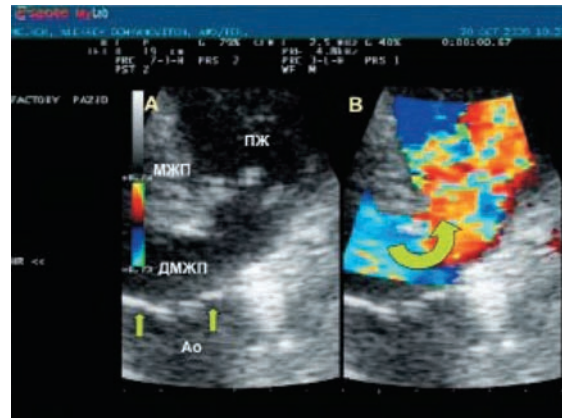
დამაკმაყოფილებელი კვება (სიმაღლე 173 სმ, სხეულის მასა 67 კგ, სხეულის მასის ინდექსი 22,4 კგ/მ<sup>2</sup>). სხეულის ტემპერატურა 37°C. არტერიული წნევა 120/70 მმ. ვრცხ. სვ., პულსი 76 დატყმა 1 წთ-ში, რითმული, დამაკმაყოფილებელი თვისებებით, სუნთქვითი მოძრაობების სისშირე - წუთში 18.

კანის საფარი და გასინჯვისთვის ხელმისაწვდომი ლორწოვანი გარსები ჩვეულებრივი შეფერილობის. ტანის და ზედა კიდურების კანზე აღინიშნებოდა იშვიათი წვრილწერტილოვანი ჰემორაგიული გამონაყარი. კისრის ვენების გაჯირჯვლება და პულსაცია არ შეინიშნებოდა. ფარისებრი ჯირკვალი არ იყო გადიდებული. ლიმფური კვანძები, პალპაციურად, არ იყო შეცვლილი. სასა-ენის რკალი თავისებურებების გარეშე, ნუშურები მოცილებულია.

გულ-მკერდის პალპაციისას, მკერდის ძვლის მარცხენა კიდვზე ისინჯებოდა სისტოლური რხევები. გულის მოყრუების საზღვრები: მარჯვენა - მკერდის ძვლის კიდიდან 1 სმ-ით მარჯვნივ, ზედა - მესამე ნეკნთაშუა სივრცეში, მარცხენა - მკერდის ძვლისა და მარცხენა ლავინის ხაზის გაყოლებაზე.



**ნახ 1:** ექოკარდიოგრაფიულ კვლევაზე აპიკალურ პროექციაში კარგად ჩანს აორტის ქვედა განლაგების პარაკუჭთშორისი ტიხრის დეფექტი (წითელი ისარი), აორტის ფესვის ზომიერი გადანაცვლება (მწვანე ისარი), ასევე, მარჯვენა პარაკუჭის მიოკარდიუმის გამოსატული ჰიპეტროფია (აღნიშნულია ყვითელი ისრებით). **ЛЖ** - გულის მარცხენა პარაკუჭი; **პშტ** - პარაკუჭთშორისი ტიხარი; **Ао** - აორტა; **ПЖ** — გულის მარჯვენა პარაკუჭი.



**ნახ 2:** ექოკარდიოგრაფიულ კვლევაზე აპიკალურ პროექციაში (A) ვიზუალიზირდება პშტ-ის დეფექტი, რომლის ზედა საზღვარიც წარმოდგენილია აორტის სარქველის კარებით (აღნიშნულია მწვანე ისრებით). დოპლერით კვლევისას (B) აღინიშნება ტურბულენტური სისტოლური ნაკადი **ПЖ**-ში (შუნიტი მარცხნიდან მარჯვნივ)

გულის აუსკულტაციისას ისმინებოდა უხეში სისტოლური ხმაური ყველა წერტილზე, რომლებსაც გაცვავართ კისრისა და იღლის არეების სისხლძარღვებზე, რაც ასევე განისაზღვრებოდა აორტის მუცლის ნაწილის აუსკულტაციისას.

პერკუსიულად, ფილტვებზე განსაზღვრავდნენ ფილტვის ნათელ ტონებს, აუსკულტაციისას - ვეზიკულურ სუნთქვას. ფილტვის აუსკულტაციისას, ხიხინი არ მოისმინებოდა.

ენა სველი, თეთრი ნადებით დაფარული. მუცელი ჩვეულებრივი ფორმის. ღრმა პალპაციისას განისაზღვრებოდა ზომიერი მტკივნეულობა პილოროდუოდენალურ ზონაში. ღვიძლის ქვედა კიდე რბილ-ელასტიურია, პალპირებულია მარჯვენა ნეკნის თალის კიდეზე, მარჯვენა მკერდის ძვლისა და ლავინის ხაზზე. ელენთის ქვედა პოლუსი პალპაციისთვის არაა ხელმისაწვდომი, პერკუსიულად - ელენთა 10 სმ. მუცლის ღრუში თავისუფალი სითხის არსებობის ნიშნები არ გამოვლენილა. არ ყოფილა პერიფერიული შეშუპება.

სისხლის საერთო ანალიზში: ჰემოგლობინი 99 გრ/ლ, ერითროციტები 3,56·10<sup>12</sup>/ლ, თრომბოციტები 203·10<sup>9</sup>/ლ, ლეიკოციტები 7,4·10<sup>9</sup>/ლ (პ. 9%, ს. 72%, ლ. 10%, მ. 9%). ედს 35 მმ/სთ. სისხლის ბიოქიმიურ ანალიზში: საერთო ბილირუბინი 15 მკმოლი/ლ, გლუკოზა 5,3 მოლი/ლ, ალანინ ტრანსამინაზა 21 ერთ/ლ, ტუტე ფოსფატაზა 21 ერთ/ლ, საერთო ცილა 79,5 გრ/ლ, კრეატინინი 74 მკმოლი/ლ, შრატის რკინა 6,3 მკმოლი/ლ, საერთო ქოლესტეროლი 2,7 მოლი/ლ, თიმოლის სინჯი 2,8 მე.

სისხლის კვლევა აივ-ზე და B და C ვირუსული ჰეპატიტების მარკერებზე უარყოფითი იყო. ვასერმანის რეაქცია - უარყოფითი.

შარდის საერთო ანალიზში: ხვედრითი სიმკვრივე 1016, ცილები არ გამოვლენილა, მხედველობის ველში ერთეული ლეიკოციტები, ერითროციტები არ გამოვლენილა, დიდი რაოდენობით ოქსალატები.

ელექტროკარდიოგრამაზე (ეკგ): სინუსური რიტმი,

სწორი, გულისცემის სიხშირე 1 წთ-ში 76. ელექტრული ღერძი გადახრილია მარჯვნივ. პისის კონის მარჯვენა ფეხის სრული ბლოკადა.

ემოფაგოგასტროდუოდენოსკოპიაზე, საყლაპავის ლორწოვანი გარსის ქვედა მესამედი კერობრივად ჰიპერემიული და შეშუპებულია, კარდიალური განყოფილება ბოლომდე არაა დახურული. გამოვლინდა კუჭის შიგთავსის რეფლუქსი, ნაღვლის მინარევებით. კუჭი ზომიერად მომატებულია. კუჭში აღინიშნა მღვრიე შიგთავსის ზომიერი რაოდენობა, ნაღვლის მინარევებით. კუჭის ლორწოვანი გარსი შუა და ქვედა მესამედში დიფუზურად ჰიპერემიულია. ლორწოვანი გარსის რელიეფი და ნაკეციები ჩვეულებრივია. სფინქტერი სწორი ფორმისაა, იხსნება. თორმეტგოჯა ნაწლავის ბოლქვი უმნიშვნელოდ დეფორმირებულია, მისი ლორწოვანი გარსი კერობრივად ჰიპერემიულია, აქვს მრავლობითი ეროზიები, ფიბრინის ქვეშ, დიამეტრით 2 მმ-მდე. თორმეტგოჯა ნაწლავის ბოლქვისმიღმა ლორწოვანი გარსი ცვლილებების გარეშე.

მუცლის ღრუს ულტრაბგერითი კვლევისას (უბგ) ღვიძლი არაა გადიდებული. ღვიძლის ქსოვილების ექოგენურობა ნორმალურია, არ აღინიშნებოდა კეროვანი ცვლილებები. ნაღვლის ბუშტი 70×26 მმ, დეფორმირებულია კისრის არეში, მისი კედლები გამკვრივებულია, კონკრემენტებს არ შეიცავდა. ნაღვლის საერთო სადინარი არაა გაფართოებული. კუჭქვეშა ჯირკვლის კონტურები სწორია, ზომები ჩვეულებრივი, ექოგენურობა დიფუზურად მომატებულია, კეროვანი ცვლილებები არ აღინიშნება. ელენთა 120×54 მმ, სტრუქტურა ერთგვაროვანია. მარჯვენა თირკმლის ზომები 112×44 მმ, მარჯვენა თირკმლის პარენქიმის ფენა 14 მმ. ორივე თირკმლის მენჯ-ფიალოვანი სისტემა არაა გაფართოებული, შეიცავს მიკროლიტებს. შარდის ბუშტი ცვლილებების გარეშე.

ავადმყოფი გასინჯეს ოტოლარინგოლოგმა, პროქტოლოგმა, ქირურგმა, რომლებმაც არ გამოავლინეს რაიმე პათოლოგიები, რომლებიც განაპირობებდნენ სხეუ-

ლის ტემპერატურის მატებას ფებრილურ ციფრებამდე. საავადმყოფოში შესვლის მომენტში, ავადმყოფს დაუდგინდა დიაგნოზი: **პეპტიური წყლული, წვრილი, მრავლობითი წყლულების ლოკალიზაციით თორმეტგოჯა ანწლავის ბოლქვის ნაწილში. თორმეტგოჯა ანწლავის ბოლქვის ნაწიბურვან-წყლულოვანი დეფორმაცია. ქრონიკული ქოლცისტიტი, რემისიის ფაზაში. ქრონიკული პანკრეატიტი, რემისიის ფაზაში.**

დასმული დიაგნოზის შესაბამისად, დაიწყო თერაპია, რომელიც მიმართული იყო H. Pylori-ის ერადიკაციისკენ:

- პროტონული ტუმბოს ინჰიბიტორი (ომეპრამოლი 20 მგ 2-ჯერ დღეში),
- კლარიტრომიცინი (500 მგ 2-ჯერ დღეში),
- ამოქსიცილინი (1000 მგ 2-ჯერ დღეში).

ჩივილები კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის მხრიდან შეწყდა მკურნალობის დაწყებიდან მე-3 დღეს. სტაციონარში ყოფნის პირველი კვირის განმავლობაში, ავადმყოფს უნარჩუნდებოდა სხეულის მომატებული ტემპერატურა დღის მეორე ნახევარში (38,9 °C-მდე).

იმის გამო, რომ საავადმყოფოში შესვლისას, ფიზიკალური კვლევის მონაცემების და მათ შორის, გულის აუსკულტაციის საფუძველზე, ავადმყოფზე საექტო იყო გულის თანდაყოლილი მანკი, გაგრძელდა კვლევა, რომელიც მიმართული იყო გულის დაზიანების ხასიათის დაზუსტებისკენ.

ექოკარდიოგრაფიულ (ექოკგ) კვლევაზე აორტა გამკვრივებულია, გაფართოებულია (სინუსების დონეზე 4,0 სმ, აღმავალი განყოფილება - 4,7 სმ-მდე). გამოვლინდა პარაკუტორის ტიხრის (პშტ) მაღალი ხარისხის დეფექტი, დიამეტრით 1-1,3 სმ, რომლის ზედა საზღვარსაც ქმნიდან აორტის სარქველის კარები და აორტის ზომიერი ექსტრაპოზიცია (ნახ. 1). აღინიშნებოდა სისხლის გადასვლა დეფექტიდან მარცხნიდან მარჯვნივ (ნახ. 2). ადგილი ჰქონდა როგორც მარცხენა პარაკუტის (ПЖ) (პშტ 1,04-1,3 სმ, ПЖ-ის უკანა კედელი 1,3 სმ), ისე მარჯვენა პარაკუტის (ПЖ) კედლის ჰიპერტროფია 0,8 სმ-მდე. მარცხენა წინაგულის წინა-უკანა ზომა 4,7 სმ, ПЖ - 4 სმ. გულის მარცხენა პარაკუტის საბოლოო დიასტოლური მოცულობა 227 მლ, მარცხენა პარაკუტის საბოლოო სისტოლური მოცულობა ПЖ 66 მლ, მარცხენა პარაკუტის განდევნის ფრაქცია 71%. ადგილი ჰქონდა მარცხენა პარაკუტის I ტიპის დიასტოლური დისფუნქციის ნიშნებს. აორტის და მიტრალური სარქველების კარების კალციზიზმი. სისხლის ნაკადის II ხარისხის რეგურგიტაცია მიტრალურ სარქველში, აორტის სარქველში - II ხარ., ტრიკუსიდურში - II ხარ. და ფილტვის არტერიის სარქველში - II ხარ. ფილტვის არტერიაზე წნევის გრადიენტი დაახლოებით 90 მმ. ვრცხ. სვ. ფილტვის არტერიის სარქველის კარები გასქელებულია, არაერთგვაროვანი ექოგენობით. გულის მარჯვენა პარაკუტის გამოხატული ტრაბეკულურობა.

გულ-მკერდის ღრუს ორგანოების რენტგენოლოგიურ კვლევაზე, არ იყო ნაჩიხი ფილტვების კეროვანი ინფილტრაციული ცვლილებები. განისაზღვრა ფილტვის არტერიის სარქველოვანი სტენოზის ნიშნები, ფილტვის ღეროს და ფილტვის არტერიის მარცხენა ტოტის პოსტსტენოზური გაფართოებით.

ექოკგ-ისა და რენტგენოლოგიური კვლევის შედეგებმა, კერძოდ, ფილტვის არტერიის სარქველოვანი სტენოზის, აორტის დექსტრაპოზიციის, პშტ-ის მაღალი ხარისხის დეფექტის გამოვლენა, რომლის ზედა კიდეც წარმოქმნილი იყო აორტის სარქველის კარებით და გულის მარჯვენა პარაკუტის კედლის ჰიპერტროფიამ, საფუძველი მოგვცა, დაგვესვა გულის თანდაყოლილი მანკის - ფალოს ტეტრადის (ტფ) დიაგნოზი. ფილტვის არტერიის სარქველის კარებზე პათოლოგიური შრეების არსებობამ, გახანგრძლივებული (1 თვეზე მეტი) ცხელების ფონზე, საშუალება მოგვცა, ეჭვი მიგვეტანა ავადმყოფში ინფექციური მიოკარდიტის განვითარებაზე. ტფ მიეკუთვნება გულის თანდაყოლილ მანკებს, ფილტვისმიერი სისხლის მიმოქცევის შემცირებით და წარმოადგენს ყველაზე გავრცელებულ გულის „ცისფერ“ მანკს [6]. ტფ-ის ფორმირება განპირობებულია გული მარჯვენა პარაკუტის გამოსასვლელი განყოფილების არასათანადო განვითარებით და ემბრიონალური კონუსური ტიხრის გადანაცვლებით წინ და მარცხნივ, რაც იწვევს ოთხი სახის დეფექტის წარმოქმნას: აორტის დექსტრაპოზიცია, სუბორტული პშტ, მარჯვენა პარაკუტის მიოკარდიუმის ჰიპერტროფიას, მისი გამოსასვლელი განყოფილების სტენოზს, როგორც წესი, ფილტვის არტერიის სარქველის ფიბროზული რგოლის განვითარებით. ტფ-ით ავადმყოფების 15%-ში ვლინდება 22q11 ქრომოსომის დელეცია[6].

ტფ წარმოადგენს საკმაოდ გავრცელებულ თანდაყოლილ მანკს, მისი დიაგნოსტიკა ხდება 100 ათასი ცოცხლადშობილი ბავშვიდან ერთში. უფრო ხშირად, ამგვარი მანკის მქონე ბავშვები იბადებიან მცირე წონით და აქვთ უფრო მცირე გესტაციური ასაკი, მანკი 2,5-ჯერ უფრო ხშირად გვხვდება ბიჭებში [6, 8, 9]. ტფ-ის მქონე ბავშვების 25% იღუპებიან ცხოვრების პირველი წლის განმავლობაში, არაოპერირებული პაციენტების სიცოცხლის საშუალო ხანგრძლივობა შეადგენს 12 წელს, თუმცა, აღწერილია შემთხვევები, როდესაც ამგვარი პაციენტები 75 წლამდე ცხოვრობდნენ. ტფ-ის მქონე ბავშვების ოპერაციული მკურნალობა, ძირითადად, ხდება ბავშვთან ასაკში, თუმცა, მათ 17-20%-ში ხდება მანკის კორექცია ზრდასრულ ასაკში [2, 3].

ტფ-ის კომპენსაციური მექანიზმები, უპირველეს ყოვლისა, მდგომარეობს გულის მარჯვენა პარაკუტის მიოკარდიუმის ჰიპერტროფიაში. ქრონიკული ჰიპოქსემიის კომპენსაციის არაგულისმიერი მექანიზმები მოიცავს: პოლიციტემიის (ერთროციტოზის) განვითარება, რომელიც საშუალებას იძლევა, მოხდეს სისხლში ჟანგბადის დონის მატება, თუმცა, მისი სიბლანტის გამრდამ შეიძლება გამოიწვიოს თრომბოზების განვითარება; კოლატერალური სისხლის მიმოქცევის განვითარება, სისხლის მიმოქცევის მცირე წრის სისხლძარღვებში.

გამოყოფენ ტფ-ის 5 ფორმას, რომლებიც აღწერენ ავადმყოფის მანიფესტაციის პერიოდებს [5]:

1. ადრეული ციანოზური, რომლის დროსაც, ციანოზი ვლინდება პირველ თვეებში, უფრო ხშირად, სიცოცხლის პირველი წლისთვის.
2. კლასიკური, ციანოზის გამოვლენით მაშინ, როდესაც ბავშვი იწყებს სიარულს.
3. მძიმე, რომელიც მიმდინარეობს ქოშინისა და ციანოზის შეტევებით.

4. გვიანი ციანოზური ფორმა, ციანოზის გამოვლენით 6-10 წლის ასაკში.

5. ფერმკრთალი (აციანოზური) ფორმა.

დიფუზური ციანოზი (ტფ-ის ყველაზე დამახასიათებელი სიმპტომი) შეიძლება განვითარდეს ბავშვის ცხოვრების პირველი თვეების განმავლობაში, თავდაპირველად, ყვირილისა და ტირილის დროს, შემდგომში, მუდმივი ხდება, თუმცა, ციანოზი უფრო ხშირად ვლინდება მაშინ, როდესაც ბავშვი იწყებს სიარულს. დაავადების პათოლოგანატომიური ნიშანს წარმოადგენს პაროქსიზმული დისპნოეს ეპიზოდები, გამოხატული ციანოზით [1]. როგორც წესი, ისინი ვლინდება 2 თვის ასაკში, შემდეგ შეიძლება გაქრეს (როგორც წესი, 2 წლის შემდეგ), კოლატერალური სისხლის მიმოქცევის განვითარების შედეგად. ფიზიკური დატვირთვის მიმართ ტოლერანტულობა, როგორც წესი, დაქვეითებულია. ავადმყოფი ბავშვები ხშირად იცუცქებიან, რაც იწვევს საერთო პერიფერიული წინაღობის გაზრდას და მარჯვენა-მარცხენამხრივი შუნტის შემცირებას. დამახასიათებელია თითების ბოლო ფალანგების ცვლილებები ანდა „საათის მინისებრი“ და „დოლის ჯოხისებრი“ სიმპტომები, რომლებიც ვლინდება ჰიპოქსემიის დონის მიხედვით, დაახლოებით 1-2 წლისთვის, და ვლინდება თითქმის ყველა ზრდასრულ ავადმყოფში (99,8%-ში) [8, 9].

ტფ-ის ფერმკრთალი (აციანოზური, ვარდისფერი) ფორმის მქონე პაციენტებში ციანოზი შეიძლება არ გვხვდებოდეს, რაც განპირობებულია ფილტვის სისხლის მიმოქცევის ნორმიდან მსუბუქი გადახრით და ფილტვის არტერიის სტენოზის მსუბუქი გამოხატულებით [1]. ტფ-ის ტიპურ აუსკულტაციურ ნიშანს ზრდასრულ ავადმყოფებში წარმოადგენს დიდი ამპლიტუდის მქონე სისტოლური ხმაური, მკერდის ძვლის მარცხნივ, მეოთხე ნეკნთაშუა სივრცეში, რომლის ინტენსივობა და ხანგრძლივობა უკუკავშირშია მანკის სიმძიმესთან და ფილტვის არტერიის სტენოზის გამოხატულებასთან. ტფ-ის დროს გულისშიდა ჰემოდინამიკის ცვლილებას ზრდასრულებში თავისებურებები გააჩნია, რაც უკავშირდება პარაკუტის ფუნქციონირებას, პრინციპულად განსხვავებულ ჰემოდინამიკურ მდგომარეობებში. გულის მარცხენა პარაკუტი მუდმივი ჭარბი წნევის პირობებში მუშაობს, რაც იწვევს მისი მიოკარდიუმის ჰიპერტროფიას, რომელიც ფორმირდება სიცოცხლის პირველივე თვეებშივე. მარცხენა პარაკუტი ფუნქციონირებს არასაკმარისი ვოლემიური დატვირთვის პირობებში და მისი ღრუ, უფრო ხშირად, არც ისე დიდი მოცულობისაა [7]. ტფ-ის დროს გულის მარცხენა განყოფილებების არასაკმარისი ფუნქციური დატვირთვა წარმოადგენს მარცხენა პარაკუტის შედარებითი ჰიპოპლაზიის მიზეზს, რომელიც არ გვხვდება ზრდასრულ ავადმყოფებში, გამოხატული კოლატერალური სისხლის მიმოქცევის განვითარების შედეგად, რომელიც ახდენს ფილტვებში სისხლის მიწოდების უზრუნველყოფას [8, 9]. ტფ-ის კლინიკური გამოვლინება ზრდასრულ პაციენტში დამოკიდებულია ორი ანატომიური დეფექტის ხარისხზე: ფილტვის ღეროს სტენოზი და პშტ-ის დეფექტი [1].

ტფ-ის დიაგნოსტიკის მეთად ინფორმატიულ მეთოდს წარმოადგენს გულის ღრუების კათეტერიზაცია (ავლენს გულის მარცხენა პარაკუტში მომატებულ წნევას, რომელიც აორტაში და გულის მარცხენა პარაკუტში წნევის

ტოლია ან ნორმალური წნევა ფილტვის არტერიაში) და მარცხენამხრივი ვენტრიკულოგრაფია (საშუალებას იძლევა, დაზუსტდეს გულის მარცხენა პარაკუტის გამოტანი ტრაქტის აგებულება, პშტ-ის დეფექტის არსებობა და მასში სისხლის განდევნის მიმართულება).

ექოკგ წარმოადგენს არაინვაზიურ მეთოდს, რომელიც მეშვეობითაც, შეიძლება გამოვლინდეს ტფ-ის ყველა კომპონენტი - აორტის გადანაცვლების სიდიდე, ფილტვის სტენოზის გულის მარცხენა პარაკუტის ჰიპერტროფიის ხარისხი (ცხრილი).

ავადმყოფი გასინჯა ნ. მ. ამოსოვის სახელობის გულ-სისხლძარღვთა ქირურგიის ეროვნული ინსტიტუტის (НИИССХ) კონსულტანტმა. ექოკგ-ზე ამ სამკურნალო დაწესებულებაში, გულის მარცხენა პარაკუტის საბოლოო-დიაგნოსტიკური მოცულობა განისაზღვრებოდა 210 მლ-ის დონეზე, მარცხენა პარაკუტის განდევნის ფრაქცია შეადგენდა 64%-ს, მარცხენა წინაგულის წინა-უკანა ზომა 5,2 სმ. ასევე, გამოვლინდა მარცხენა პარაკუტის კედლების მნიშვნელოვანი ჰიპერტროფია, წინაგულთაშორისი ტიხრის აორტისქვეშა დეფექტი და ფილტვის არტერიის სარქველის შერეული სტენოზი, ფილტვის არტერიის სარქველზე წნევის გრადიენტი 90 მმ. ვრცხ. სვ.-ზე მეტად. ასევე, აღინიშნა ფილტვის ღეროს სტენოზის შემდგომი ზომიერი გაფართოება. II-III ხარისხის რეგურგიტაცია მიტრალურ, ტრიკუსპიდურ და აორტულ სარქველებზე, აორტის სარქველზე წნევის გრადიენტი 12 მმ. ვრცხ. სვ. რეკომენდებული იყო მანკის რადიკალური კორექცია.

რადიკალური ქირურგიული მკურნალობის ვარიანტი - პშტ-ის დეფექტის პლასტიკა, გულის მარცხენა პარაკუტი გამოსასვლელი ნაწილის სტენოზის მოცილებით, დამოკიდებულია ტფ-ის ანატომიურ ტიპზე [1, 4, 5]:

1. ტიპი I - ემბრიოლოგიური, რომლის დროსაც გულის მარცხენა პარაკუტის გამომსვლელი ნაწილის ობსტრუქცია განპირობებულია წინა-მარცხენა გადაადგილებით ან კონუსური ტიხრის ჩაზრდით მაქსიმალური შევიწროებით, როგორც წესი, სასაზღვრო კუნთოვანი რგოლის დონეზე. ამასთან, ფილტვის არტერიის სარქველოვანი რგოლი ზომიერად ჰიპოპლაზირებული ან ნორმალურია.
2. ტიპი II - ჰიპერტროფული, რომლის დროსაც გულის მარცხენა პარაკუტის გამომსვლელი ნაწილის ობსტრუქცია განპირობებულია წინა-მარცხენა გადანაცვლებით ან პროქსიმალური სეგმენტის უმნიშვნელოდ დაგრძელებით და გამოხატული ჰიპერტროფიით. მაქსიმალური შევიწროვება განლაგებულია გულის მარცხენა პარაკუტის გამომსვლელი ნაწილის დონეზე.
3. ტიპი III - ტუბულარული, რომლის დროსაც ფილტვის არტერიის ობსტრუქცია განპირობებულია არტერიული ღეროს არათანაბარი წნევით, რის შედეგადაც ფილტვის არტერიის კონუსი მკვეთრად ჰიპოპლაზირდება. არტერიული კონუსის ტიხრის ჰიპერტროფიაც, როგორც წესი, არ გვხვდება.
4. ტიპი IV - მრავალკომპონენტიანი, რომლის დროსაც, ფილტვის არტერიის შევიწროვება განპირობებულია კონუსური ტიხრის მნიშვნელოვანი დაგრძელებით ან მოდერატორული სიმძიმის მაღალი გადასვლით (ტრაბეკულის ტიხარი და კიდე).

<p><b>ცხრილი. ფალოს ტეტრადის ექოკარდიოგრაფიული ნიშნები [6]</b></p> <p>პარაკუტოშორის ტიხარსა და აორტის წინა კედელს შორის დეფექტის არსებობა</p> <p>აორტის ლოკალიზაცია პარაკუტოშორის ტიხრის ზემოთ</p> <p>აორტის პირის გაფართოება</p> <p>გულის მარჯვენა პარაკუტის მიოკარდიუმის ჰიპერტროფია</p> <p>ფილტვის არტერიის სარქველოვანი ან ქვესარქველოვანი სტენოზი</p> <p>ფილტვის არტერიის სარქველის რგოლის ჰიპოპლაზია</p> <p>ტურბულენტური სისტოლური ნაკადი მარჯვენა პარაკუტში (შუნიტი მარცხნიდან მარჯვნივ), შესაძლებელია ტურბულენტური ნაკადი გულის მარცხენა პარაკუტის გამავალ ნაწილში (შუნიტი მარჯვნიდან მარცხნივ), რომელიც ვლინდება დოპლერით გასიხვის დროს</p> <p>დამატებითი ტურბულენტური დიასტოლური ნაკადი, ფილტვის ღეროში აორტო-ფილტვის ფუნქციონირებადი ანასტომოზის არსებობისას, რომელიც ვლინდება დოპლერით კვლევისას</p> <p>წნევის გრადიენტის არსებობა მარჯვენა პარაკუტსა და ფილტვის არტერიას შორის</p>
---

განმეორებით ექოკგ-ზე პოსპიტალიზაციიდან 9 დღის შემდეგ ნათლად ვიზუალიზირდა ორი ფლოტირებელი ვეგეტაცია პშტ-ის გულის მარცხენა პარაკუტის გამტანი განყოფილების საზღვართან, დიამეტრით 6-9 სმ, რომელიც ახდენდა მის დამატებით სტენოზს.

სტერილობაზე სისხლის ბაქტერიოლოგიურ ანალიზში, რომლის შედეგებიც ამ დროისთვის იყო მიღებული, გამოვლინდა *S. Pneumoniae*-ის კულტურის ზრდა, რომელიც მგრძობიარე იყო პენიცილინის, ამპიცილინის/სულბაქტამის ამოქსიცილინის/კლავულინის მუავის, ერთრომიცილინის, ლინკომიცილინის, ცეფალოქსინის, ცეფაზოლინის, ცეფუროქსიმის, ცეფოტაქსიმისა და ცეფტრიიაქსონის მიმართ.

ამ მონაცემებმა მოგვცეს საფუძველი, დაგვედგინა გულის თანდაყოლილი მანკის გართულებული მიმდინარეობა. ტფ-ის ძირითად გართულებებსა და სიკვდილის მიზეზებს წარმოადგენს [1, 3]:

- მარჯვენა პარაკუტის ქრონიკული უკმარისობა, წინააღობით გადატვირთვის გამო და მარცხენა პარაკუტის უკმარისობა, მოცულობით გადატვირთვის გამო, რომლებიც ღრმავდება ჰიპოქსემიით;
- გართულებები, რომლებიც უკავშირდება არტერიულ ჰიპოქსემიას (თავის ტვინის ქერქის დაზიანება ლეტალურ გამოსავლამდეც კი, ციანოზური შეტევების დროს);
- გართულებები, რომლებიც უკავშირდება პოლიციტემიას და სისხლის მომატებულ სიბლანტეს (თავის ტვინის არტერიების თრომბოზის, ინსულტი, ტვინის აბსცესები);
- ინფექციური ენდოკარდიტი.

ავადმყოფში ცხელების არსებობამ, კანის ცვლილებებმა, პეტეჩიური გამონაყარის სახით (ადგილი ჰქონდა

პაციენტის შემოსვლის დროს), ლეიკოციტოზმა, ნეიტროფილოზითა და ზომიერი ანემიით პერიფერიულ სისხლში, ედს-ის მატებამ, სისხლის კულტურის დადებითმა შედეგებმა ბაქტერიოლოგიური სტერილობაზე, ასევე, გულისშიდა წარმონაქმნების არსებობამ ფსევზე, რომლებსაც კარებისგან განცალკევებული ბურუნვითი მოძრაობები ჰქონდათ, გამოვლინდა რა ექოკგ-ზე, საშუალება მოგვცა, დაგვეცვა ინფექციური ენდოკარდიტის დიაგნოზი.

კლინიკური დიაგნოზი: **გულის თანდაყოლილი მანკი - პარაკუტოშორის ტიხრის დეფექტი (აორტის-ქვედა), ფილტვის არტერიის შერეული სტენოზით, აორტის დექსტრაპოზიციით, მარჯვენა პარაკუტის მიოკარდიუმის ჰიპერტროფია (ფალოს ტეტრადა). სტრეპტოკოკული (*S. pneumoniae*) ეტიოლოგიის მეორეული ინფექციური ენდოკარდიტი, აქტიური ფაზა, II ხარისხის აქტივობა. II A სტადიის გუ, მარცხენა პარაკუტის შენარჩუნებული სისტოლური ფუნქციით, II ფკ.**

**პეპტიური წყლული, მრავლობითი წვრილი წყლულების ლოკალიზაციით თორმეტგოჯა ნაწლავის ბოლქვში. თორმეტგოჯა ნაწლავის ბოლქვის ნაწიბუროვან-წყლულოვანი დეფორმაცია. ქრონიკული ქოლეცისტიტი, რემისიის ფაზაში. ქრონიკული პანკრეატიტი, რემისიის ფაზაში.**

27 ოქტომბერს დასმული დიაგნოზის თანახმად, დაიწყო ანტიბაქტერიული თერაპია (დღეში ი/ვ 2 გრ ცეფტრიიაქსონი, ამიკაცილი 1,5 გრ/დღეში ი/ვ), რამაც გამოიწვია სხეულის ტემპერატურის სწრაფი (თერაპიის მეორე დღეს) და მდგრადი ნორმალიზაცია. სისხლის განმეორებითმა ნათესებმა უარყოფითი პასუხები მოგვცა. თერაპიის დაწყებიდან 2 კვირის შემდეგ სისხლის საერთო ანალიზში: ჰემოგლობინი 134 გრ/ლ, ერითროციტები 4,67·10<sup>12</sup>/ლ, თრომბოციტები 243·10<sup>9</sup>/ლ, ლეიკოციტები 7,0·10<sup>9</sup>/ლ (პ. 4%, ს. 68%, ლ. 20%, მ. 8%). ედს 5 მმ/სთ.

13 ნოემბერს ავადმყოფმა მოითხოვა განყოფილებიდან გაწერა. რეკომენდებული იყო: ი/ვ დღეში 2 გრ ცეფტრიიაქსონის მიღება 2 კვირის განმავლობაში, კარდიოვგმატოლოგის მიერ მონიტორინგი, კონსულტაცია გულის მანკის რადიკალური კორექციის საკითხის გადაწყვეტილების მიზნით.

მოცემული შემთხვევის თავისებურებას წარმოადგენს გულის თანდაყოლილი მანკის პრაქტიკულად უსიმბტომო მიმდინარეობა, რომელიც უფრო ხშირად მიმდინარეობს ციანოზური ფორმით და იწვევს ავადმყოფების ადრეულ სიკვდილს, რომლებიც არ დაექვემდებარნენ მანკის ოპერაციული მკურნალობას.

**ლიტერატურის ნუსხა იმყოფება რედაქციაში (წყარო 53)**

**Therapia. український медичний вісник. № 4 (46) 2010.**

# სპერმის დნმ-ის ფრაგმენტაცია – როდის და როგორ ხდება ეს

ალექსანდრე ხელაია

უროლოგიის ეროვნული ცენტრი, თბილისი, საქართველო.  
ევროპის უნივერსიტეტის ასისტ. პროფესორი, თბილისი, საქართველო

Aleksander Khelaia

მსოფლიოში, დაქორწინებული წყვილების 15%-ზე მეტს აწუხებს ფერტილობასთან დაკავშირებული პრობლემა. მამაკაცის ფაქტორს წვლილი აქვს, უნაყოფობის შემთხვევების დაახლოებით 50%-ში. დნმ-ის დაზიანებას, მისი ფრაგმენტაციისა და დენატურაციის გზით, შეიძლება გავლენა ჰქონდეს ფერტილიზაციასა და ემბრიონის განვითარებაზე, რაც შედეგად უნაყოფობას იწვევს. ბოლო ხანებში, სპერმის დნმ-ის ფრაგმენტაციის (SDF) ტესტირება ძვირფასი დამატებითი ინსტრუმენტი გახდა უნაყოფობის სპეციალისტებისთვის.

სპერმის დნმ-ის ფრაგმენტაცია წარმოადგენს მულტიფაქტორულ დარღვევას, რომელშიც ძირითადად გენეტიკური, გარემოს და ცხოვრების წესთან დაკავშირებული ფაქტორებია ჩართული. შესაძლო ეტიოლოგიისა და მოქმედების სხვადასხვა მექანიზმის შესახებ არსებული მონაცემების მოკლე აღწერა წარმოდგენილია ცხრილში 1.

კარგადაა დამტკიცებული, რომ ოქსიდაციური სტრესი (OS), ჟანგბადის რეაქტიული ფორმებით (ROS) ინდუცირებული უნაყოფობის გზით, აისახება როგორც მიტოქონდრიულ, ისე ბირთვის დნმ-ზე, ამგვარად, იწვევს რა სპერმატოზონის სტრუქტურისა და ფუნქციონალობის ცვლილებას. დნმ-ის ფრაგმენტაციის, ქრომოსომული მიკროდელეციების და მიტოქონდრიული დნმ-ის მუტაციების მაღალი დონე წარმოადგენს OS-ის ყველაზე შესამჩნევ მავნე ეფექტს სპერმის დნმ-ზე.

ფერტილობის პოტენციალზე ამ ტიპის სტრესისა და მისი ნეგატიური გავლენის გადაჭრის მცდელობაში, მოხდა ანტიოქსიდანტების, როგორც გარე აქტივის გამოყენება, ჟანგვა-აღდგენის რეგულაციისთვის. დღესდღეობით, ბევრი უროლოგი ნიშნავს ამგვარ შემამცირებელ აგენტს, რომლებიც მიზნად ისახავს სპერმის ხარისხის გაუმჯობესებას. მიუხედავად ამისა, ურეცეპტო დანამატების რისკი კვლავ რჩება არაორაზროვანი. ყოველთვის არსებობს ე.წ. აღდგენითი სტრესის საფრთხე, არაკეთილსაზურველი ზემოქმედებით ფერტილობის სტატუსზე, რომელიც ჟანგვით ანალოგთანაა შედარებადი. აღდგენითი სტრესი წარმოიშვება მაშინ, როდესაც ადამიანის ორგანიზმს არ შეუძლია ფიზიოლოგიური ბალანსის შენარჩუნება, წევს რა ჟანგვა-აღდგენით წონასწორობას აღდგენის მხარეს. აღსანიშნავია, რომ Silver et al.-მა გასინჯეს 87 ჯანმრთელი მოხალისე, რომლებიც სხვადასხვა ანტიოქსიდაციურ ფორმულას იღებდა. მამაკაცებს, რომლებიც β-კაროტინს ზომიერად იღებდნენ, მომავალეული ჰქონდათ სპერმის დნმ-ის ფრაგმენტაცია, იმ

მონაწილეებთან შედარებით, რომლებიც მას მცირე დოზით იღებდნენ. Ménez et al. მკურნალობდნენ 58 უნაყოფო მამაკაცს ვიტამინი C-ის, ვიტამინი E-ის, β-კაროტინის, თუთიის, და სელენის ზუსტი დოზებით. მათ აღმოაჩინეს პარადოქსული ეფექტი, კერძოდ, სპერმის დეკონდენსაციის ზრდა (+22.8%, P < 0.0009).

უნდა გავითვალისწინოთ სხვადასხვა სასარგებლო მომენტი, რათა თავიდან ავიცილოთ ჟანგვა-აღდგენითი მდგომარეობების და მისი შემდგომი SDF-ის არაკონტროლირებადი გადახრები. პირველ რიგში, ცხადია, რომ არ არსებობს უნივერსალური ტესტები, ორგანიზმისა და სპერმის ოქსიდაციური სტატუსის ზუსტი გამოფისთვის. ამ მიზეზის გამო, ლოგიკურია, რომ თითოეული მიდგომა მკვეთრად ინდივიდუალიზირებული იყოს. მეორე, ჯერ კიდევ არ არსებობს გამოყენების ინტერვალები და დინამიკაში დაკვირვების სპეციფიკური პროტოკოლები, და დინამიკაში დაკვირვების ამჟამად არსებული ყველა სქემა თვითნებური ჩანს.

კვლევებმა, რომლებიც უბრალო სიმსუქნის მქონე მამრობითი სქესის ბავშვებში სქესობრივ განვითარებას შეისწავლიდნენ, აჩვენეს, რომ სათესლეების მოცულობა, ზომა, შრატში მალუთეინიზირებული ჰორმონის (LH), ფოლიკულის მასტიმულირებელი ჰორმონის (FSH), ინჰიბინ β-ის, და ტესტოსტერონის დონეები შემცირებულია, საკონტროლო ჯგუფებთან შედარებით. ანთებით ციტოკინებს ასევე შეუძლიათ გავლენა მოახდინონ მსუქან ინდივიდებში სათესლეების განვითარებასა და ფუნქციაზე. IL-6-ს, მულტიფუნქციონალურ ანთებისწინა ციტოკინს, რომელიც გამოიყოფა ციმოვანი უჯრედებისა და მაკროფაგების მიერ, აქვს როგორც ანთებითი, ისე ანთების საწინააღმდეგო ფუნქციები. IL-6-ის ფუნქციები კორელაციაშია მის კონცენტრაციასთან ქსოვილებში და შეუძლია სათესლეების ქსოვილების სტრუქტურის დაზიანება - ლეიდიგის უჯრედების მიერ ტესტოსტერონის სეკრეციის პირდაპირი ინჰიბირების გზით.

სპერმის დნმ-ის მთლიანობა სასიცოცხლოდ მნიშვნელოვანია წარმატებული ფერტილიზაციისა და ემბრიონის განვითარებისთვის. აღსანიშნავია, რომ დნმ-ის აღდგენის უნარი ასაკთან ერთად მცირდება. დნმ-ის ოთხი ბაზიდან, გუანინი მეტად ექვემდებარება ოქსიდაციას. ნანახია მნიშვნელოვანი კორელაციები ადამიანის სპერმატოზონაში 8-ჰიდროქსი-2'-დეოქსიგუანოზინის (8-OHdG) ექსპრესიასა და დნმ-ის ფრაგმენტაციას შორის. ეს უკანასკნელი წარმოადგენს მნიშვნელოვან ოქსიდაციურ კომპონენტს, რომელიც იწვევს ფრაგმენტაციასა და მუტაგენურ ეფექტს. ამგვარად, იგი მნიშ-



<b>ცხრილი 1.</b>		
<b>მიზეზები</b>	<b>როგორ მოქმედებს</b>	<b>მოქმედების მექანიზმი</b>
მწვევლობა [1]	კადმიუმი, რადიოაქტიური პოლონიუმი, ბენზოპირენები, დიმეთილბენზანთრაკინი, ნაფტალინი, მეთილნაფტალინი, სიგარეტის აიროვანი კვამლში	სპერმის მიტოქონდრიული აქტივობის დონის დაქვეითება და ქრომატინის სტრუქტურის დაზიანება, სპერმის როგორც ბირთვის, ისე მიტოქონდრიუმ დნმ-ში
პაერის დაბინძურება [2]	SO <sub>2</sub> , NO <sub>x</sub> , CO, O <sub>3</sub> , PAH-ები	მეტაბოლიტების რეაქცია სპერმის დნმ-თან, დანამატების წარმოქმნის გზით; დნმ-ის მომატებული ფრაგმენტაცია
პესტიციდები [3]	ნემატოციდის დიბრომოქლოროპროპანი (DBCP), ენდოსულფანი, ტოქსაფენი, დიელდრინი, o,p'-DDT, b-HCH, მითოქსიქლორი, ქლორდეკონი (კეპონი), დიმეთოათი	სპერმატოგონიის დაზიანება იწვევს სპერმის წარმოქმნის შეუქცევად გაუმართაობას; სერტოლის უჯრედებში - ფუნქციონალურ გაუმართაობას, დაზიანებას ან განადგურებას
მაღალი ტემპერატურების ზეგავლენა [4]	მკდომარე მდგომარეობა (მძლოვებში) ფიტავს სათესლეებში თბორეგულაციას; ბუხრის მწმენდავები; კერამიკისა და ლითონის ინდუსტრია	მაღალი ტემპერატურები იწვევს სათესლეების მეტაბოლიზმის ზრდას, რაც იწვევს სპერმის დაზიანებას; უარყოფითი კორელაცია სათესლე პარკის ტემპერატურასა და სპერმის რაოდენობას შორის, რაც 40%-ით მცირდება დღის მანძილზე სათესლე პარკის მედიანური ტემპერატურის 1°C-ით ზრდისას
ელექტრომაგნიტური რადიაცია - არამაიონიზებული რადიაცია [5]	მობილური ტელეფონები, მიკროტალღური ლემულები, ლეპტოპები და Wi-Fi (850 MHz-2.4 GHz)	დნმ-ის ძაფი ირღვევა სპერმის უჯრედებში, ტესტერებზე 2 სთ/დღეში, 60 დღის განმავლობაში ზემოქმედების შემდეგ (3G მობილური ტელეფონის ანტენა მდებარეობს ვირთხის სათესლეებთან ახლოს)
მაიონიზებული რადიაცია რენტგენის, γ სხივები და α ნაწილაკები [6]	მაიონიზებული რადიაცია გვხვდება ატომური ან სუბატომური ნაწილაკების ან ელექტრომაგნიტური ტალღის სახით, ძალიან მაღალი კინეტიკური ენერჯით, რომელსაც შეუძლია მოახდინოს ნივთიერების ბირთვის იონიზაცია.	სპერმის ანეპლოიდურობა, სტრუქტურული ქრომოსომული აბერაციები, ქრომატინის სტრუქტურების ანომალიები, დნმ-ის დარღვევა და მუტაციების მაღალი სიხშირე
ქიმიოთერაპია [7]	ბლემომიცინი, ეტოპოზიდი და ცის-პლატინუმი (BEP); (ტუტე აგენტებს მეტი გახანგრძლივებული ანიზოსპერმის შანსი აქვთ)	სპერმის დნმ-ის დაზიანება; დნმ-ის ძაფის დარღვევა და დნმ-ის ალდენის ინჰიბირება
ბისფენოლი A (BPA) და ფტალატები [8]	გარემო ენდოკრინული ტოქსინები, რომლებიც გამოიყენება პოლიკარბონული პლასტმასებისა და ეპოქსიდური რეზინის დასამზადებლად	BPA პირდაპირ მოქმედებს, ანტიანდროგენული და ესტროგენული ეფექტების მიმიკრიის გზით; დნმ-ის მეთილირება და ეპიგენეტიკური ეფექტები; სპერმის დნმ-ის ფრაგმენტაციის მნიშვნელოვანი ზრდა, ხელს უწყობს რა ორმაგი ძაფის დარღვევას BPA-ის მიერ, 17β-ესტრადიოლის მიმიკრიული ეფექტი (E); სპერმაზე პირდაპირი გენოტოქსიკურობა, BPA-ის ზემოქმედებით, ინ-ვიტრო პირობებში
შაქრიანი დიაბეტი (DM) [9]	ჰიპერგლიკემიური და ჰიპოინსულინური მდგომარეობები	სპერმის დნმ-ის დენატურირება, საბაზისო წყვილის ოქსიდაცია, ბირთვის ქრომატინის კონდენსაციაში ხარისხობრივი და რაოდენობრივი ცვლილებები სპერმის დნმ-ის ფრაგმენტაცია
ვარიკოცელე [10]	ოქსიდაციური სტრესი, ტოქსიკური მეტაბოლიტები, ჭარბი სიციხე	ქრომატინის პათოლოგიური შეფუთვა, სპერმის დნმ-ის დაზიანება; მიტოქონდრიული მემბრანის პათოლოგიური პოტენციალის მომატებული დონეები
ზურგის ტვინის ტრავმა (SCI) [11]	ეპიდემიოლოგიური ავტონომიური ინერვაციის ცვლილება და სპერმის ხანგრძლივად დაგროვება კაუდა აპიდიდისში, რაც გამოწვეულია ასაკის მატებით	შეცვლილი ბირთვული ქრომატინის/დნმ-ის სტრუქტურა სპერმატოზაში, რომელიც შეიძლება წარმოადგენდეს დნმ-ის მომატებული ფრაგმენტაციის მიზეზს
სეროტონინის სელექტიური ხელახალი მიტაცების ინჰიბიტორები (SSRIs) [12]	სპერმის მემბრანის სულფჰიდრილის ჯგუფებთან დაკავშირება მნიშვნელოვანია სპერმიციდული აქტობისთვის; ცვლილებები პორმონალურ ჰომოსტაზში	ურთიერთქმედება სპერმის უჯრედების მემბრანასა და შიდა მიტოქონდრიულ მემბრანასთან, იწვევს რა ატფ-ის სინთეზის ინჰიბირებას; სპერმის ტრანსპორტირების გაუმართაობამ შეიძლება გამოიწვიოს სპერმის დნმ-ის რეტიკულუმის ცვლილებები
სიმსუქნე [13]	IL-6-ის მაღალი დონეები ინ-ვიტრო პირობებში აქვეითებენ თუთიის თითის ცილის 637 (Zfp63) ექსპრესიას; ცვლილებები პორმონალურ დონეებზე	Zfp637-ის ზედმეტი ექსპრესია ხელს უწყობს უჯრედის დიფერენციაციას და ახდენს სპეციფიკური ჰაპლოიდური უჯრედების მარკერების ექსპრესიას (TH2B და პროთამინი 1); აბერანტული პროტამინის თანაფარდობა ზრდის დნმ-ის დაზიანებას და ამცირებს სპერმის ხარისხს
ყავის მოხმარება [14]	დღეში სამი ან მეტი ჭიქა ყავა; (კოფეინი, მის კატაბოლურ პროდუქტებთან - თეობრომინთან და ქსანთინთან ერთად)	ჰიდროქსილის რადიკალების პროდუქციის დამთრგუნავი ეფექტი, ასევე, დნმ-ის ოქსიდაციურ დაზიანებაზე, ჰიდროქსილის რადიკალების მიერ.
ვიტამინი C, ვიტამინი E, β-კაროტინი, თუთია, და სელენი [15]	პერორალური ანტიოქსიდანტებით ყოველდღიური მკურნალობა, რომლებიც შედგება ვიტამინებისგან C და E (თითოეული 400 მგ), β-კაროტინის (18 მგ), თუთიის (500 μმოლი) და სელენისგან (1 μმოლი)	დნმ-ის ფრაგმენტაციის დაქვეითება, მაგრამ სპერმის დეკონდენსაციის მოულოდნელი ზრდა. ჯაჭვებს შორის დისულფიდური ხიდის შესაძლო გახსნა პროტამინებში, როგორც ანტიოქსიდაციურ ვიტამინებში, განსაკუთრებით. ვიტამინ C-ში, შეუძლიათ გახსნან ცისტინის ბადე, ამგვარად ურთიერთქმედებენ რა მამისული გენის აქტივობასთან, პრემიპლანტაციური განვითარებისას [16].

ვნელოვანია 8-OHdG დაზიანებების მოსაცილებლად, დაზიანებული დნმ-ის მქონე პროტოზოადან. 8-OHdG, ROS-ით ინდუცირებული სხვა დაზიანებების მსგავსად, პირდაპირ აღდგება დნმ-ის ბაზის ამოკვეთის (BER) ბილიკით, დაზიანებული ბაზის ამოკვეთით, 8-ოქსოგუანინ-დნმ გლიკოლაზას (OGG) მიერ. ამგვარი დარტყმებით გამოწვეული დნმ-ის ძაფის დარღვევა ხელს შეუშლის ტრანსკრიპციას და რეპლიკაციას და შეიძლება გამოიწვიოს აპოტოზი. თუმცა, აპურინული ენდონუკლეაზას (APE1) შედარებადი რაოდენობის არსებობისას, OGG1-ის სპეციფიკური აქტივობა გაიზარდა 5-ჯერ [17]. ამგვარად, OGG1-ს შეიძლება ჰქონდეს დამცველობითი ფუნქცია მანამ, სანამ მოხდება APE1 და სხვა კომპონენტების ჩართვა, რომლებიც საჭიროა ამოკვეთილი ბაზის შეკეთების ბილიკის მომდევნო ეტაპებისთვის. მაგრამ ყველა ეს პროცესი ცნობილია სომატური უჯრედებისთვის. ამგვარად, ბუნებრივია, რომ 8OHdG-ის დაზიანებების მოცილება ხდება დაზიანებული დნმ-ის მქონე სპერმატოზოადან, მაგრამ როგორ? APE1 არ იყო გამოვლენილი ადამიანის სპერმატოზოაში, იმუნოციტოქიმიის ან დასავლეთის ბლოტის ანალიზის მეშვეობით. ადამიანის სპერმატოზოაში ამოკვეთილი ბაზის შეკეთების ბილიკის

დეტალურმა შემონმებამ გამოავლინა მხოლოდ ფერმენტის - 8-ოქსოგუანინ დნმ გლიკოსილაზა 1 (OGG1) არსებობა, რომელიც კრიტიკულად მნიშვნელოვანია ამ ბილიკისთვის [17]. ეს შედეგები ხაზს უსვამს მნიშვნელოვან პრტოზოას შემღუდულ შესაძლებლობას, უპასუხოს დნმ-ის აღდგენის საპასუხო რეაქციას ოქსიდაციური სტრესის მიმართ, და გამოკვეთს ამგვარი მექანიზმების მნიშვნელობას ოციტებში, რათა დაიცვას ემბრიონი, მამისგან გადაცემული გენეტიკური დაზიანებისგან. დაზიანებული სპერმატოზოული დნმ, როგორც წესი, ნორმალურად აღდგება, რათა დაასრულოს შემდგომი ფერტილიზაცია, იმ დროს, რომელიც წინ უსწრებს პირველი მიტოზური დაყოფის S-ფაზას, ერთჯერადიან ემბრიონში.

შემდგომმა კვლევებმა დეტალურად უნდა შეაფასოს SDF და განსაზღვროს მისი როლი მამაკაცთა უნაყოფობის დარგში. მეტიც, არსებობს ახალი დამატებითი სადიაგნოსტიკო მეთოდების მწვავე საჭიროება, იმ ფაქტის გათვალისწინებით, რომ სპერმის საბაზისო ანალიზი ზოგჯერ შეიძლება არაადექვატური იყოს, უნაყოფო მამაკაცების სრულფასოვანი შეფასებისას.

**ლიტერატურის ნუსხა იმყოფება რედაქციაში**

## ასთმა და ტიპი 1 დიაბეტი ხშირად ურთიერთდაკავშირებულია

ახალი კვლევის მიხედვით, ასთმა და ტიპი 1 დიაბეტი ხშირად ერთმანეთთან დაკავშირებული პათოლოგიური პროცესებია. ინდივიდებს, რომლებსაც ასთმის დიაგნოზი დაუდასტურდათ, 3 წლის განმავლობაში აღენიშნებოდათ მომატებული რისკი ტიპი 1 დიაბეტის განვითარების, საპირისპირო კვლევის ფარგლებში აღმოჩენილი არ ყოფილა.

„მოცემული შედეგები ადასტურებენ შესაძლო კავშირს აღნიშნული ორი დაავადების ერთდროულად განვითარებას შორის“ აცხადებს სტოკჰოლმის უნივერსიტეტის, სამედიცინო ეპიდემიოლოგიის დეპარტამენტის, პროფესორი ავედ სმიუ.

იმ ფაქტის ცოდნა, რომ არსებობს გენეტიკური ფაქტორების კავშირი ტიპი 1 დიაბეტის და ასთმის განვითარებას შორის „ არის მნიშვნელოვანი ასოციაცია ატოპიური და აუტოიმუნური დაავადებების ჩამოყალიბებისას, რაც შესაძლოა გახდეს შემდგომი კლინიკური კვლევების გაღრმავების მიზეზი, ეს ყოველივე, ხელს შეუწყობს ამ ორი დაავადების მკურნალობის მეთოდების დახვეწას.“ აცხადებენ მოცემულ კვლევაში ჩართული მეცნიერები. კლინიკურ კვლევა ჩატარდა შვედეთში და მის ფარგლებში გამოკვლეული იქნა 2001 წლიდან 2013 წლამდე დაბადებული 1 მილიონზე მეტი ბავშვი, რომელთაგან 9.5% (121 809) ჰქონდა ასთმა, აქედან 0.3%-ში (3 812) თანდართული იყო დიაბეტი ტიპი 1. აღნიშნული მაჩვენებლები მოიცავდა ოჯახურ ისტორიას და ხშირად ვლინდებოდა დედამისისშვილებს შორის: 9.6%-ს დაუდასტურდა ასთმის დიაგნოზი, აქედან 0.3%-ს გამოვლენილია ტიპი 1 დიაბეტი. დიაგნოსტიკის საშუალო ინტერვალი იყო ასთმის შემთხვევაში 3 წელი, ხოლო ტიპი 1 დიაბეტის 5.9 წელი. ასთმა

უფრო მეტად გავრცელებული იყო მამრობითი სქესის წამომადგენლებში (61.8%), მაგრამ ტიპი 1 დიაბეტის დიაგნოზი არ პრევალირებდა რომელიმე სქესის წამომადგენელში მეტად გამოხატულად (51.7% მამრობით სქესში). სქესის და დაბადების ასაკის გამოყოფის დროს, ასთმის მქონე პაციენტებს, რომელსაც არ აღმოაჩნდათ დიაბეტი ტიპი 1 კვლევის ბოლომდე, დაავადების განვითარების რისკის თანაფარდობის მაჩვენებელი აღენიშნებოდათ 1.15.

8 წლის ასაკისთვის დაავადების განვითარების რისკის თანაფარდობის მაჩვენებელი შეადგენდა 1.42-ს, რაც ასევე თვალსაჩინოა. იმ პირებში, რომლებიც დიაგნოსტირებული იყვნენ ასთმის დიაგნოზით, ტიპი 1 დიაბეტის განვითარების ალბათობა იყო 1.17, შესაბამისად მნიშვნელოვანი რისკი დაავადების ჩამოყალიბების.

კვლევის ავტორები თვლიან, რომ ასთმის მკურნალობის დროს გამოყენებულმა კორტიკოსტეროიდებმა შესაძლებელია კიდევ უფრო მეტად გაზარდოს დიაბეტი ტიპი 1-ის ჩამოყალიბების ალბათობა.

კლინიკური თვალსაზრისით დამატებითი კვლევებია საჭირო, იმისთვის რომ გაიცეს მკურნალობის რეკომენდაციები და შეიქმნას გაიდლაინები, ამ ორი დაავადების ერთდროული მკურნალობისას.

„ ამ ორი დაავადების ურთიერთკავშირის აღმოჩენა შესაძლებელია გახდეს უაღრესად სასარგებლო პერსპექტივა, დაგვიანებული ან მცდარი დიაგნოსტიკისგან თავის არიდების გზაზე, რაც ხშირი იყო იმ პაციენტებში ვისაც მკურნალობდნენ ტიპი 1 დიაბეტით.“ აცხადებენ მკვლევარები.

**ლიტერატურის ნუსხა იმყოფება რედაქციაში**



-Heel

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



2019

# ღირსების გზა

პრემია მედიცინის დარგში



## პარტნიორები



## მედია პარტნიორი



მხსნის **მკურნალი**

**3** ვირა  
მედიკოლოგიები



კომპანია "კრიკა"-ს პრეპარატების ნდობა ნიშნავს უახლესი ტექნოლოგიების და მაღალი ევროპული ხარისხის ნდობას

# ემანერა®

ვაფსულები ნაწლავში ხსნადი ესომეპრაზოლი

ემანერა 20მგ. ვაფს. №14 და №28

ემანერა 40მგ. ვაფს. №14 და №28



გადამწყვეტი დარტყმა მუავიანობას

