



# Therapia

## საქართველო

ISSN 2346-8211

• ჟურნალი გამოდის 2015 წლიდან

• 4 ნომერი წელიწადში

**N3 (20) 2020**

- **მიმოხილვა**

არგინინის მეტაბოლიზმი და დეპრივაცია ავთვისებიანი სიმსივნის თერაპიაში

- **სადისკუსიო კლუბი**

ეპილეფსიური სტატუსის მართვის ოპტიმიზაცია COVID-19 პანდემიის პირობებში

რენინ-ანგიოტენზინის სისტემის ბლოკატორების გამოყენების უსაფრთხოება COVID-19-ის პანდემიის პირობებში: სიმართლის ძიებაში

- **ლექცია**

ნეპრილიზინის მეტაბოლური გზა გულის უკმარისობის დროს: საქუბიტრილის/ ვალსარტანის გამოყენების მიმოხილვა და სახელმძღვანელო მითითებები

- **მტკიცებითი მედიცინა**

ამერიკის რევმატოლოგიის კოლეჯის/ართრიტის ფონდის 2019 წლის გაიდლაინი ხელის, თეძოსა და მუხლის სახსრის ოსტეოართრიტის მართვასთან დაკავშირებით

მწვავე პანკრეატიტის პირველადი მართვა ამერიკის გასტროენტეროლოგიის ასოციაციის ინსტიტუტის გაიდლაინი

- **პროტოკოლები და გაიდლაინები**

ელასტოგრაფიის როლი ღვიძლის ფიბროზის განსაზღვრაში ამერიკის გასტროენტეროლოგიის ასოციაციის ინსტიტუტის გაიდლაინი

- **აქტუალური საკითხი**

სოლგარის კურკუმინი - ვის, რატომ და როდის?

# ტრაუმელი® s

## თანამედროვე მედიცინის ახალი საფეხური ანთებითი პროცესების მართვაში



### ნებისმიერი გენების და ლოკალიზაციის ანთებითი პროცესის სრულფასოვანი მართვა

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

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

დამატებითი ინფორმაციისთვის მიმართეთ კომპანია ჰეელის ექსკლუზიურ წარმომადგენელს საქართველოში შპს ბიომედიკას.

## მიმოხილვა

- 3 არგინინის მეტაბოლიზმი და დეპრეზაცია ავთვისებიანი სიმსივნის თერაპიაში  
სონგიუნ ზოუა, ქსიანგმეი ვანგა, პო ლიუა, ჩანგნენგ კეა, ში ქსუა  
Songyun Zoua, Xiangmei Wanga, Po Liua, Changneng Kea, Shi Xua

## სადისკუსიო კლუბი

- 13 ეპილეფსიური სტატუსის მართვის ოპტიმიზაცია COVID-19 პანდემიის პირობებში  
მიხეილ ო. კინი, ფრანჩესკო ბრიგო, პიტერ ვ. კაპლანი  
Michael O. Kinney, Francesco Brigo, Peter W. Kaplan
- 16 რენინ-ანგიოტენზინის სისტემის ბლოკატორების გამოყენების უსაფრთხოება COVID-19-ის პანდემიის პირობებში: სიმართლის ძიებაში  
ნ. სიდოროვა  
N. Sydorovas

## ლექცია

- 22 ნეპრილიზინის მეტაბოლური გზა გულის უკმარისობის დროს: საქუბიტრილის/ვალსარტანის გამოყენების მიმოხილვა და სახელმძღვანელო მითითებები  
პარდიპ ს. ჯჰუნდი, ჯონ ჯ. ვ. მაკმიურეი  
Pardeep S Jhund, John J V McMurray

## მტკიცებითი მედიცინა

- 30 ამერიკის რევმატოლოგიის კოლეჯის/ართრიტის ფონდის 2019 წლის გაიდლაინი ხელის, თეძოსა და მუხლის სახსრის ოსტეოართრიტის მართვასთან დაკავშირებით  
შერონ ლ. კოლასინსკი, ტუჰინა ნეოგი, მარკ ც. ჰოჩბერგი, კეროლ ოტისი, გორდონ ოტი, ჯოელ ბლოკი, ლეი კალაჰანი, სინდი კოპენჰეივერი, კეროლ დოდჯი, დევიდ ფელსონი, კეთლინ გელარი, ვილიამ ფ. ჰარვი, ჯილიან ჰოუკერი, ედვარდ პერცივი, ც. კენტ კვოპი, ამანდა ე. ნელსონი, ჯონათან სამუელსი, კარლა სკანცელი, დანიელ ვაითი, ბარტონ ვაისი, როი დ. ალტმანი, დანა დირენზო, ჯონ ფონტანაროსა, ჯინა ჯირადი, მარიკო იშიმორი, დევიანი მისრა, ამიტ ააკაშ შაჰი, ანა კ. შმაგელი, ლუიზ მ. თომა, მარატ ტურგუნბაევი, ემი ს. ტერნერი, ჯეიმს რესტონი  
Sharon L. Kolasinski, Tuhina Neogi, Marc C. Hochberg, Carol Oatis, Carol Oatis, Joel Block, Leigh Callahan, Cindy Copenhaver, Carole Dodge, David Felson, Kathleen Gellar, William F. Harvey, Gillian Hawker, Edward Herzig, C. Kent Kwoh, Amanda E. Nelson, Jonathan Samuels, Carla Scanzello, Daniel White, Barton Wise, Roy D. Altman, Dana DiRenzo, Joann Fontanarosa, Gina Giradi, Mariko Ishimori, Devyani Misra, Amit Aakash Shah, Anna K. Shmagel, Louise M. Thoma, Marat Turgunbaev, Amy S. Turner, James Reston
- 45 მწვავე პანკრეატიტის პირველადი მართვა ამერიკის გასტროენტეროლოგიის ასოციაციის ინსტიტუტის გაიდლაინი  
სეთ დ. კროკეტი, საჩინ ვანი, ტიმოთი ბ. გარდნერი, ინგვე ტ. ფალკ-იტერი, ალან ნ. ბარკუნი  
Seth D. Crockett; Sachin Wani; Timothy B. Gardner; Yngve Falck-Ytter; Alan N. Barkun

## პროტოკოლები და გაიდლაინები

- 52 ელასტოგრაფიის როლი ღვიძლის ფიბროზის განსაზღვრაში ამერიკის გასტროენტეროლოგიის ასოციაციის ინსტიტუტის გაიდლაინი  
ჯოზეფ კ. ლიმი, სტივენ ლ. ფლამი, სიდჰარტ სინგჰი, ინგვე ტ. ფალკ-იტერი  
Joseph K. Lim, Steven L. Flamm, Siddharth Singh, Yngve T. Falck-Ytter

## აქტუალური საკითხი

- 62 სოლგარის კურკუმინი - ვის, რატომ და როდის?  
ა. ხელაია  
A.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 ელენა**  
(კიევი, უკრაინა)

**დარახველიძე მარინა**  
(თბილისი, საქართველო)

**დოლჟენკო მარინა**  
(კიევი, უკრაინა)

**ვაშაკიძე ელზა**  
(თბილისი, საქართველო)

**ვაჭარაძე კახა**  
(თბილისი, საქართველო)

**ზუპანეცი 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)

**ჟორჯოლიანი 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)

**სოფრომაძე ზაზა**  
(თბილისი, საქართველო)

**ტვილიანი 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)

**ხელაია ალექსანდრე**  
(თბილისი, საქართველო)

**ხერხეულიძე მაია**  
(თბილისი, საქართველო)

**ხოჭავა მანანა**  
(თბილისი, საქართველო)

**ჯავახიძე მალვინა**  
(თბილისი, საქართველო)

**ჯანაშია ჯონი**  
(თბილისი, საქართველო)

**ჯაფარიძე შოთა**  
(თბილისი, საქართველო)

**ჯაში რუსუდანი**  
(ბათუმი, საქართველო)

# არგინინის მეტაბოლიზმი და დეპრივაცია ავთვისებიანი სიმსივნის თერაპიაში

სონგუნ ზოუა, ქსიანგმეი ვანგა, პო ლიუა, ჩანგნენგ კეა

დამწვრობისა და პლასტიკური ქირურგიის დეპარტამენტი, შენჟენ ლონგჰუას რაიონული ცენტრალური ჰოსპიტალი, შენჟენი, ჩინეთი

ში ქსუა

დამწვრობისა და პლასტიკური ქირურგიის დეპარტამენტი, შენჟენ ლონგჰუას რაიონული ცენტრალური ჰოსპიტალი, შენჟენი, ჩინეთი

რესპირატორული მედიცინის განყოფილება, მედიცინის დეპარტამენტი, ჰონგ-კონგის უნივერსიტეტი, დედოფალ მარიას ჰოსპიტალი, პოფულამი, ჰონგ-კონგის სპეციალური ადმინისტრაციული რეგიონი, ჩინეთი

**Songyun Zoua, Xiangmei Wang, Po Liua, Changneng Kea, Shi Xua**

## აბსტრაქტი

ზოგიერთ ავთვისებიან სიმსივნურ უჯრედს აქვს საკვები ნივთიერებების მიმართ აუქსოტროფია და გაცილებით მეტი მოთხოვნა ადამიანის ნორმალურ უჯრედებთან შედარებით. არგინინს, როგორც მრავალმხრივ ამინომჟავას, მრავალი ბიოლოგიური ფუნქცია აქვს მეტაბოლური და უჯრედშორისი სასიგნალო მექანიზმების მიმართულებით. არგინინის დაშლა, როგორც წესი, კარგად აიტანება და აღნიშნული გახდა საფუძველი არგინინის მიმართ აუქსოტროფული ავთვისებიანი სიმსივნეების მიზნობრივი თერაპიის. თუმცა, არგინინის მოდულაციური ეფექტი კიბოს უჯრედებში ჯერ კიდევ საკამათოა. ამგვარად, ეს სტატია ფოკუსირდება არგინინის მეტაბოლიზმსა და დეპრივაციულ თერაპიაზე ავთვისებიანი სიმსივნის მკურნალობაში, რათა წარმოადგინოს სისტემური მიმოხილვა ამ საკითხთან დაკავშირებით.

## 1. შესავალი

არგინინი, არაესენციური ან ნახევრად ესენციური ამინომჟავა, მნიშვნელოვან როლს ასრულებს მრავალ ბიოლოგიურ ფუნქციაში, როგორცაა უჯრედების პროლიფერაცია, ფუნქციონირება და ცილების სინთეზი. იგი ასევე წარმოადგენს პრეკურსორს, რომელიც დაკავშირებულია აზოტის ოქსიდის, პოლიამინების, პროლინის, კრეატინინის და გლუტამატის წარმოქმნასთან [1]. ბოლო წლებში, მკვლევარებმა აღმოაჩინეს, რომ ზოგიერთ სიმსივნეს არ შეუძლია არგინინის დამოუკიდებლად სინთეზირება, რაც კარგ შესაძლებლობას წარმოადგენს ავთვისებიანი სიმსივნის დასამარცხებლად [2]. სინამდვილეში, არსებობს რამდენიმე ამინომჟავა, რომლებიც ხასიათდებიან დისფუნქციური მეტაბოლიზმით სიმსივნურ უჯრედებში. ამ ამინომჟავების დაშლა, ასპარაგინის, გლუტამინის, სერინისა და მეთიონინის ჩათვლით, შეიძლება წარმოადგენდეს სამიზნე თერაპიას აუქსოტროფულ ავთვისებიან სიმსივნეებთან მიმართებაში [3-7]. ყველაზე კარგადაა ცნობილი ასპარაგინის დაშლა მწვავე ლიმფობლასტური ლეიკემიის (ALL) დროს, რომელიც ბავშვებში გავრცელებული ლეიკემიაა [7]. უახლესი კვლევის შედეგებმა დაადასტურა, რომ გლუტამინის დაშლა სასარგებლო საკვებრიცხის, პანკრეასის და მკერდის კიბოს თერაპიაში [4,8,9]. გარდა ამისა, მეთიონინის დაშლამ გამოავლინა ავთვისებიანი სიმსივნის სანაიალმდეგო მოქმედების გაძლიერება შესაბამის აუქსოტროფულ სიმსივნეების მიმართ [6,10]. შემდეგ ნაწილში ხაზგასმულია არგინინის დაშლის მნიშვნელობა ავთვისებიანი სიმსივნის მკურნალობაში.

## 2. არგინინის მეტაბოლიზმი

### 2.1. არგინინის ენდოგენური სინთეზი

ზოგადად, არგინინი არაესენციური ამინომჟავაა ბრდასრული ადამიანისთვის, მაგრამ იგი ესენციური ხდება ზოგიერთი სახის ფიზიოლოგიური სტრესის დროს, მაგალითად დამწვრობების, ტრავმების, წვრილი ნაწლავისა და თირკმელების დაზიანების დროს [11,12]. ენდოგენური არგინინი ძუძუმწოვრების უმრავლესობაში ძირითადად ბიოსინთეზირდება ნაწლავ-რენალურ ლერძში, [13]. ციტრულინი წარმოადგენს პრეკურსორს არგინინის ფორმაციაში და მნიშვნელოვან როლს თამაშობს არგინინის მეტაბოლიზმში. ციტრულინი მიიღება მრავალი გზით: არგინინის დაშლით აზოტის ოქსიდ სინთეზას მეშვეობით; ორნიტინი კი - არგინინის, პროლინის, გლუტამინის ან გლუტამატის დაშლის გზით. ციტრულინი წარმოიქმნება წვრილ ნაწლავში, ეპითელიური უჯრედების მიერ და ტრანსპორტირდება თირკმელში, არგინინის წარმოსაქმნელად (ნახ. 1). მიუხედავად იმისა, რომ არგინინი ასევე სინთეზირდება ღვიძლში, ამ ორგანოში თითქმის არ არის არგინინი. ენდოგენურ არგინინას, რომელიც უკიდურესად ჭარბადაა ღვიძლში, შეუძლია დაუყოვნებლივ მოახდინოს არგინინის დაშლა, შარდოვანას და ორნიტინის წარმოქმნისთვის შარდოვანას ციკლში და მართლაც, არგინინის დონე (0.03-0.1 მმ) ღვიძლის უჯრედებში სხვა ამინომჟავებთან შედარებით დაბალია (0.5-10 mM) [14]. არგინინის გარდა, ციტრულინის აბსორბცია ჰეპატოციტის მიერ უმნიშვნელოა და ღვიძლი აქტიურად არ გადართავს არგინინს შარდოვანას ციკლში. ამგვარად, ღორებში ჩატარებული ცდებისას, გამოვლი-

ნდა, რომ ნაწლავებში, თითქმის 95% არგინინის და ციტრულინის მიიღება ღვიძლის გვერდის ავლით [15]. არგინინისა და ციტრულინის მეტაბოლიზმის მსგავსი ფენომენი, ასევე გამოხატულია ადამიანებშიც [16].

**2.2. არგინინის დაშლა**

ზრდასრულებში არგინინის მეტაბოლიზმი ძალიან სწრაფად ხდება, ნახევარდაშლის პერიოდით 1.06 სთ [17]. კათიონური ამინომჟავების ტრანსპორტერები (CAT) ძირითად სატრანსპორტო საშუალებებს წარმოადგენს არგინინის ტრანსპორტირებისთვის უკრედულ დონეზე [18]. არსებობს რამდენიმე ფერმენტი, არგინინის დასაშლელად, არგინინაზა, აზოტის ოქსიდის სინთეზაზა (NOS) სამი ტიპის, არგინინის დეკარბოქსილაზა (ADC) და არგინინის გლიცინის ამიდილიტრანსფერაზა (AGAT) ჩათვლით [11,13]. არგინინის დაშლის პროდუქტები, ძირითადად, ჩართულია ორნითინის, შარდოვანას, აზოტის ოქსიდის (NO), გლუტამატის, პოლიამინების და პროლინის სინთეზში [13].

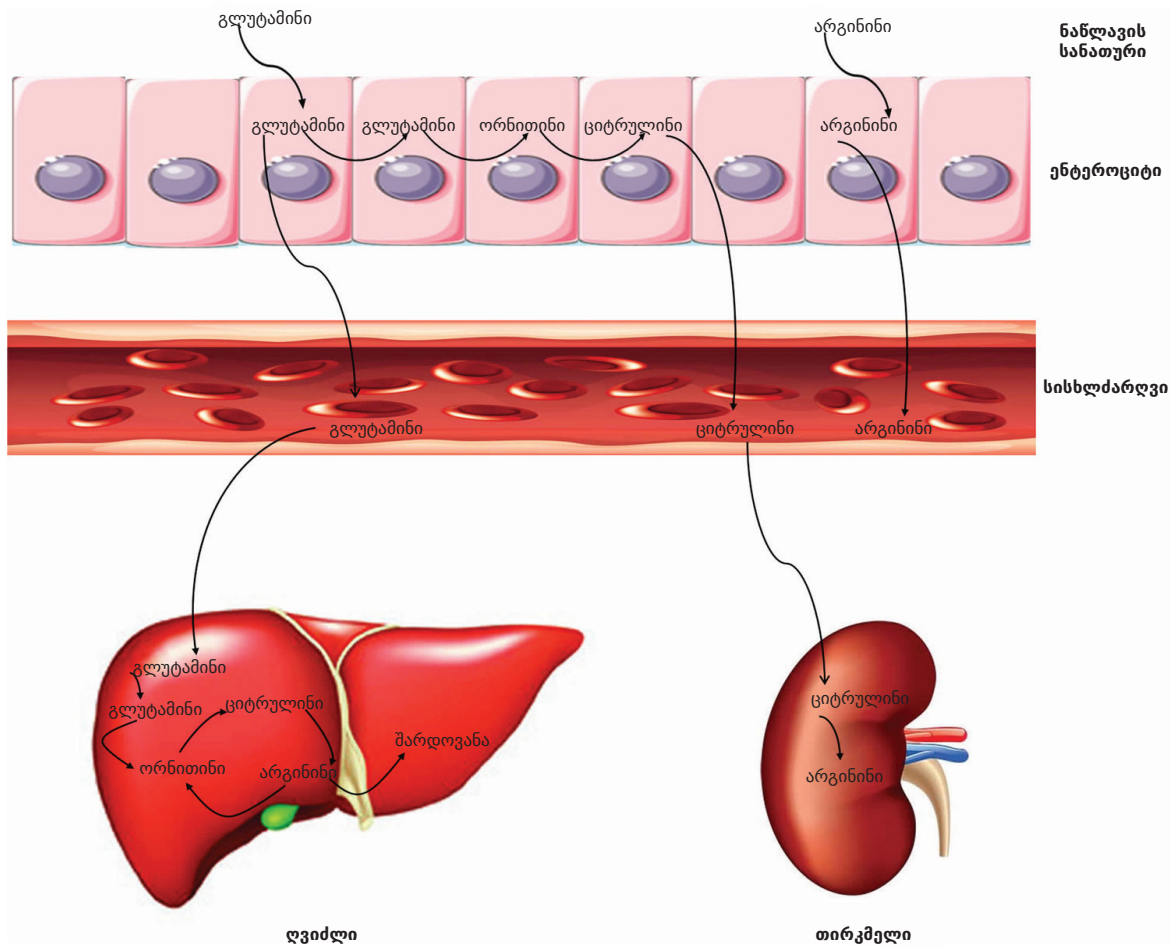
რაოდენობრივად არგინინაბა ძუძუმწოვრებში არგინინის დაშლის ძირითადი კომპონენტია [1]. ძუძუმწოვრებში არსებობს ორი იზოსომი, არგინინაზა 1 და არგინინაზა 2. არგინინაზა 1 მდებარეობს ციტოპლაზმაში, ფართოდ ექსპრესირდება ღვიძლის უკრედებში და შარდოვანას ციკლში ძირითად ფუნქციებს ასრულებს. მაშინ, როცა არგინინაზა 2 ძირითადად მდებარეობს მიტოქონდრიაში, შედარებით დაბალი დონის ექსპრესია ვლინდება

ექსტრაპეპატურ უკრედებში, როგორებიცაა ნეირონები, ნეფროციტები, კუნთოვანი უკრედები და სისხლძარღვთა უკრედები [19, 20]. არგინინაზა რეგულაციური ფუნქციები ძირითადად ჩართულია NO-ისა და პოლიამინების ბიოსინთეზში, უკრედშია არგინინი/ციტრულინის დონეზე [21].

სამედიცინო ლიტერატურაში წარმოდგენილი მტკიცებულებები ახდენს ილუსტრირებას, რომ არგინინაზა აქტივობა უკავშირდება უკრედოვან პროლიფერაციას და პოლიამინის სინთეზს, სხვადასხვა ტიპის უკრედებში, მაკროფაგების, ენდოთელური უკრედების და აორტის გლუვკუნთოვანი უკრედების ჩათვლით [22-24].

საინტერესოა, რომ არგინინაზა ექსპრესია არ ხდება ძუძუმე მყოფი გოჭების ენტეროციტებში [25]. ეს მეტაბოლური თვისება განაპირობებს დედის რძიდან არგინინის მაქსიმალური ოდენობით მიწოდებას, რათა ხელი შეუწყოს ახალშობილის სწრაფ ზრდას. აღნიშნულ პირობებში პროლინის ოქსიდაზა ფართოდ ექსპრესირდება, რათა მიაწოდოს ორნითინი პოლიამინების შემდგომი სინთეზისთვის, რომელიც აუცილებელია უკრედების პროლიფერაციისთვის [26,27].

NOS სასიცოცხლოდ მნიშვნელოვანი ფერმენტია და მრავალი ფუნქცია აქვს უკრედულ დონეზე. NOS1, NOS2 და NOS3 წარმოადგენს სამ იზოფორმას და სხვადასხვა როლს თამაშობს სხვადასხვა ორგანოში [28]. NOS და არგინინაზა კონკურენტული არიან მათთვის საერთო სუბსტრატ არგინინისთვის. ზრდადმა მტკიცე-



ნახ 1: არგინინის ბიოსინთეზი ძუძუმწოვრებში.

ბულებამ გამოავლინა, რომ არგინაზას შეუძლია მოახდინოს ინდუცირებადი NOS ტრანსკრიფციის რეპრესია და ხელი შეუწყოს NOS-ს ენდოგენური ინჰიბიტორის, ასიმეტრიული დიმეთილ-L არგინინის აქტივობას [29]. კვლევის ფარგლებში აღმოჩნდა, რომ უკრედშიდა არგინინის დონე (0.05–10 mM) ზრდიდა NO-ს პროდუქციას, დოზა დამოკიდებული ფორმით [30]. ამავედროულად, არგინინს შეუძლია გაზარდოს NOS2-ს mRNA-ის დონე ასტროციტებში [31]. ამგვარად, ძუძუმწოვრებში არსებობს არგინინის დაშლის დახვეწილი მექანიზმი. ჯანმრთელი ორგანიზმის ჰომეოსტაზის შესანარჩუნებლად აუცილებელია არგინინის საკვებით მიღება [11].

### 2.3. არგინინის მეტაბოლიზმის რეგულაცია

მრავალი ფაქტორი მონაწილეობს არგინინის მეტაბოლიზმის რეგულაციაში, ჰორმონების, ციტოკინების, ენდოტოქსინებისა და საკვებით კომპონენტების ჩათვლით [30,32,33]. საკვებით მიღებული ლიზინის რაოდენობას შეუძლია გავლენა მოახდინოს არგინინის მეტაბოლიზმზე, ვინაიდან ისინი კონკურირებენ ერთი და იმავე ტრანსპორტერისთვის, უკრედებში შესაღწევად. ამგვარად, საკვებით მიღებული არგინინ/ლიზინის პროპორცია უნდა იყოს 2.5-ზე ნაკლები, რაც რეკომენდებულია ნორმალური კვების დროს [13].

გლუკოკორტიკოიდებს შეუძლიათ ხელი შეუწყონ არგინინის მეტაბოლიზმს, ენდოტოქსინებსა და ჰეპატოციტებში არგინაზას ექსპრესიის სტიმულირების გზით [34]. ამის საწინააღმდეგოდ, NO-ს წარმოება იზღუდება NOS-ს აქტივობის ინჰიბიტორების და (6R)-5,6,7,8-ტეტრაჰიდრობიოპტერინის (BH4) ბიოსინთეზით [35]. გლუკოკორტიკოიდები ასევე ახდენენ არგინაზასა და პიროლინ-5-კარბოქსილატ (P5C) სინთეზას ინდუცირებას, შედეგად იწვევენ რა არგინინის დაშლას, ასევე განაპირობებენ ციტრულინისა და პოლიამინის ჭარბწარმოებას [36,37].

ციტოკინებს, ლიპოპოლისაქარიდებსა (LPS) და cAMP-ს შეუძლიათ არგინაზას და ორნითინის დეკარბოქსილაზას (ODC) ექსპრესიის სტიმულაცია სხვადასხვა ტიპის უკრედებში [1]. ამავედროულად, ენდოტოქსინებს შეუძლიათ NOS2-ს ინდუცირება თითქმის ყველა სახის უკრედში [35]. ამგვარად, ყველა ეს ნივთიერება ხელს უწყობს არგინინის მეტაბოლიზმს, რათა კონკრეტული გზით წარმოქმნას ორნითინი, შარდოვანა, NO და პოლიამინები. მაგალითად, NO-ის კონცენტრაცია იზრდება 24 საათში მინიმუმ 10-ჯერ, LPS სტრესის საპასუხოდ [38].

### 2.4. არგინინის ფუნქცია ჯანმრთელობისა და დაავადების დროს

როგორც მრავალმხრივი ამინომჟავა, არგინინი მნიშვნელოვან როლს თამაშობს ორგანიზმის ჯანმრთელობაში. არგინინი ჩართულია სპერმატოგენეზში, ნაყოფის განვითარებაში, ახალშობილთა ზრდაში, ქსოვილთა დაზიანებასა და ქრონიკულ მეტაბოლურ დაავადებაში [11]. უშვილობა საზოგადოებისა და ინდივიდებისთვის მნიშვნელოვან პრობლემას წარმოადგენს. არგინინი გავლენას ახდენს ძუძუმწოვრების რეპროდუქციაზე. არგინინის საკვებში დამატებას შეუძლია ხელი შეუწყოს სპერმის მობილობის ზრდას 8%-ით და გაზარდოს სპერმის რაოდენობა 20%-ით [39]. გარდა ამისა, ორსულ ვირთხებს, რომლებსაც არგინინი

წინაგან თავისუფალი დიეტა ჰქონდათ, საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, ნაყოფის საშვილოსნოსშიდა ზრდის შეზღუდვისა და პერინატალური სიკვდილობის უფრო მაღალი რისკი აღმოაჩნდათ [40].

არგინინის ჩართვა თირკმლის დაზიანების დროს დამოკიდებულია NO-ს დონეზე, ვინაიდან ჭარბი რაოდენობით NO ხელს უწყობს თირკმლის დაზიანებას. მაგალითად, 7 დღის მანძილზე 1% არგინინის დამატება სასმელ წყალში, ხელს უწყობდა მეზინგეალური უკრედების დაზიანებას, გლომულურონეფრიტის მქონე ვირთხების მოდელში [41]. ამასობაში, კვლევების უმრავლესობა ამტკიცებს, რომ არგინინის დამატება შეიძლება სასარგებლო იყოს თირკმლის დაავადებების მქონე პაციენტებში [42].

### 3. არგინინი და კიბოს თერაპია

ავთვისებიან სიმსივნეს ახასიათებს უკიდურესად მაღალი მეტაბოლური ფენოტიპი. სიმსივნის უკრედები საჭიროებენ ნუტრიციული საჭიროებების ზრდას (ამინომჟავების ჩათვლით), რათა მოხდეს მათი ინტენსიური ზრდა [43]. არგინინი არის ნუტრიციულად ესენციური ამინომჟავა და მრავალ ფუნქციას ასრულებს უკრედის დონეზე [44]. გარკვეული სიმსივნეები კარგავენ არგინინის სინთეზის უნარს, კერძოდ არგინინის მიმართ აუქსოტროპული. ამგვარად, არგინინის დაშლა კიბოს მკურნალობაში „აქილევსის ქუსლია“, არგინინის მიმართ აუქსოტროპული სიმსივნეებისთვის [45].

ამჟამად, ძირითადად 5 ფერმენტული აგენტია, რომლებიც, თეორიულად, ახდენენ თავისუფალი არგინინის კატაბოლიზმს (NOS, გლიცინის ამიდილიტრანსფერაზა (GAT), ADC, არგინაზა და არგინინის დეიმიზაზა (ADI)) [2]. არგინინის დაშლის ეფექტურობის, იმუნოგენურობის, სტაბილურობისა და პოტენციური დაშლის პროდუქტების გათვალისწინებით, მხოლოდ მოდიფიცირებული არგინაზა და ADI იყო გამოყენებული არგინინის მიმართ აუქსოტროპული სიმსივნეების სამკურნალოდ.

#### 3.1. არგინინის დაშლის ფერმენტული აგენტები

არგინინ დეიმიზაზა (ADI), მეტაბოლიზირებადი ფერმენტი, რომელიც მიღებულია მიკოპლაზმიდან [46], ახდენს არგინინის კატაბოლიზმს მის პრეკურსორ ციტრულინამდე. ბუნებრივ ფორმაში არასტაბილურობის, ძლიერი იმუნოგენურობისა და ხანმოკლე ნახევარდაშლის პერიოდის (5 სთ) გამო, ADI დაკავშირებული იყო 20 kDa პოლიეთილენ გლიკოლთან (ADIPEG20), რათა მომხდარიყო ანტიგენურობის შემცირება და შრატში ნახევარდაშლის პერიოდის გახანგრძლივება [47]. კვლევებში დაგროვილი მტკიცებულება ახდენს ილუსტრირებას, რომ ADI-PEG20 ავლენს კიბოს საწინააღმდეგო ეფექტს სხვადასხვა სიმსივნეების დროს, მაგალითად პროსტატის კიბოს, ჰეპატოცელულარული კარცინომის, მელანომის, ლეიკემიის, ასევე, ფილტვის წვრილუკრედოვანი კიბოს დროს [48–51].

მიუხედავად ურთიერთსაწინააღმდეგო შეხედულებებისა [52], მკვლევარებს კვლავ სწამთ, რომ შარდოვანას ციკლში მეტაბოლური ფერმენტი ააქტივებს არგინინის დაშლის საპასუხო რეაქციას [53,54]. არგინინოსუქციენტ სინთეზაზა (ASS1), რომელიც ახდენს ციტრულინის გარდაქმნას არგინინოსუქციენტად, ცნობილია, როგორც არგინინის დონის შემზღუდავი ფერმენტი. ASS1-ის ექ-

სპრესია ზოგადად მაღალია ნორმალურ ქსოვილებში, მაგრამ ჰეტეროგენულია სიმსივნეებში (ნახ. 2). სიმსივნეები ASS1-ის ექსპრესიის დეფიციტით ან სიმციროთ მეტად მგრძობიარენი არიან ADI-PEG20 თერაპიის მიმართ ინ-ვიტრო [53,55,56]. გარდა ამისა, ASS1-ის დათრგუნვამ SW1222 უკრძალა ხაზში (ASS1 დადებითი) შეიძლება გაზარდოს ADI-PEG20 მკურნალობის მიმართ მგრძობიარეობა კოლინჯის კარცინომის დროს [51].

გარდა ფერმენტული ფუნქციისა, ASS1-ს აქვს ასევე სხვა ბიოლოგიური თვისებები, როგორცაა სიმსივნის ინჰიბირება. ASS1-ის დაქვეითება განაპირობებს საყლაპავის ადენოკარცინომის დისემინაციას ლიმფურ ჯირკვლებში [57]. ASS1-ის დაქვეითებული დონე ასევე დაკავშირებულია პოსტოპერაციული ფილტვის მეტასტაზების განვითარებასა და სუსტ კლინიკურ გამოსავლებთან ოსტეოსარკომის მქონე პაციენტებში, როდესაც, სიმსივნის ზრდა ინჰიბირდებოდა ASS1-ს ზეექსპრესიით პრეკლინიკურ კვლევაში [58]. ამასთან, ნაზოფარინგეალური კარცინომის შემთხვევების დაახლოებით 50% გამოვლინდა ASS1-ს ნაკლებობით, რომელიც უმეტესწილად უკავშირდებოდა სიმსივნის უფრო მაღალ სტადიას და წარმოადგენდა დაავადებისგან გადარჩენის სუსტ ბიომარკერს [59]. ამავდროულად, მსგავსი ფენომენი ნანახი იყო მიქსოფიბროსარკომის მქონე პაციენტებში [60]. Nicholson et al მიხედვით ASS1-ის მეთილირება მნიშვნელოვნად შეამოკლებს OS-ს და რეციდივისგან თავისუფალ პერიოდს საკვრცხის კიბოს მქონე პაციენტებში [61].

ამ შედეგების შესაბამისად, შარდის ბუშტის სიმსივნეების დაახლოებით 40% დაკავშირებულია ASS1-ის დეფიციტთან, რომელიც განაპირობებს უარეს პროგნოზს. ASS1-ის ეპიგენეტიკურ ჩახშობას დანამდვილებით შეუძლია სიმსივნის უკრძალვის პროლიფერაციისა და მიგრაციის სტიმულირება [62], მეტიც ASS1-ის ტრანსფექცია აძნელებს სიმსივნის ანგიოგენეზს და პროლიფერაციას მიქსოფიბროსარკომაში. ASS1 წარმოადგენს სიმსივნის დამთრგუნველ გენს [60].

ალსანიშნავია, რომ ASS1-ის როლი კლინიკურ გამოსავლებში შეიძლება განსხვავდებოდეს სხვადასხვა ტიპის ავთვისებიანი სიმსივნეების დროს. კუჭის კიბოს მქონე პაციენტებში ASS1-მა შესაძლოა განაპირობოს სუსტი პროგნოზი და გამოსავალი, [63,64]. Tsai et al კვლევის მიხედვით, ASS1 ხელს უწყობდა კუჭის კიბოს უკრძალვის ინვაზიას, აქტიური β-ქატენინის სტაბილიზირების და სპირალიზაციის გზით, ასევე აუტოფაგით ინჰიბირებით, მეტიც, ASS1-ის ექტოპიური ექსპრესია იცავს კუჭის კიბოს უკრძალვს ქიმიოთერაპიული პრეპარატით ინდუცირებული აპოპტოზისგან, AKT-ისა და Mtor-ის აქტივაციით [63]. Huang et al-ის მიხედვით, ASS1-ის მაღალი დონე თავისა და კისრის კარცინომის მქონე პაციენტებში მიუთითებს მკურნალობის არაკეთილსაზურველ გამოსავალზე. [65]

ASS1-ის ორმაგი როლი კიბოს თერაპიაში ჯერ კიდევ გაურკვეველია. ASS1-ის ექსპრესია მიქსოფიბროსარკომას [60], შარდის ბუშტის კიბოს [62], და ოსტეოსარკომის [58] დროს შედარებით დაბალი იყო, მაშინ როცა ხდებოდა მისი ჭარბი ექსპრესია კუჭის კიბოს დროს. ამგვარად, ბაზალური ASS1-ის ექსპრესია სიმსივნის უკრძალვში უნდა ითვალისწინებდეს საპირისპირო კლინიკურ გამოსავლებს [63], მაგრამ საჭიროა შემდგომი სიღრმისეული კვლევები, რათა მოხდეს არ-

სებული მექანიზმების გამოკვლევა.

არგინაზა არის მეტაბოლიზირებადი ფერმენტი, რომელიც ახდენს არგინინის ჰიდროლიზს ორნიტინად და შარდოვანად. არგინაზას ორი სახის გეგავლენა აქვს უკრძალვულ პროცესებზე. პირველ რიგში, არგინაზას სიჭარბე განაპირობებს არგინინის დაშლას, რომელიც წარმოადგენს აზოტის ოქსიდის პრეკურსორს. ორნიტინის ჭარბად წარმოქმნა იწვევს სისხლძარღვოვან სტრუქტურულ პრობლემასა და ნერვული სისტემის დისფუნქციას [66]. ADI-სგან განსხვავებით, არგინაზა წარმოადგენილია ძუძუმწოვრების უმრავლესობაში. ენდოგენურ არგინაზას ორი იზოფორმა აქვს, არგინაზა 1 და არგინაზა 2 [1]. არგინაზა 2-თან შედარებით, არგინაზა 1 უფრო მეტ ყურადღებას იპყრობს, ვინაიდან იგი უფრო სტაბილური და ეფექტურია. სინამდვილეში, ეს ორი ქვეტიპი იზიარებს ამინომჟავას თანმიმდევრობის დაახლოებით 60%-იან მსგავსებას, და 100%-იან ჰომოლოგიას. [67]. თუმცა, ამ ორი იზოფორმის ფუნქციები სრულად არ გადაფარავს ერთმანეთს. მტკიცებულებები ბოლო წლების ლიტერატურიდან ავლენს, რომ არგინაზა 1-ს მჭიდრო კავშირი აქვს M2 მაკროფაგებთან და მაკროფაგებში ასრულებს M2 მარკერის ფუნქციებს, მაშინ როცა არგინაზა 2-ს შეუძლია M1-ის რეგულირება მაკროფაგებში [68]. მეტიც, არგინაზა 1-ის ზრდადი დონე ნანახი იყო იმეპიური ინსტულტის მქონე თავის მოდელში, არგინაზა 2-ის მონაწილეობის გარეშე [69].

არგინაზას როლი კიბოს თერაპიაში არ არის შესწავლილი. ასევე არ არის დადგენილი კავშირი არგინაზასა და NOS-ს შორის, მკერდის კიბოს უკრძალვებში, მაგრამ უკრძალვები, რომლებიც ახდენენ არგინაზას ჭარბ ექსპრესიას სწრაფად იზრდებიან, რაც განპირობებულია პოლიამინების აკუმულირებით. არგინაზას აქტივობის სუპრესირებას n-ჰიდროქსიარგინინით შეუძლია დააქვეითოს პოლიამინის შემადგენლობა და პროლიფერაციის სიჩქარე, რაც იწვევს აპოპტოზს [70]. მსგავსი შედეგები ნანახი იყო მსხვილი ნაწლავის კიბოს დროს [71]. თუმცა, არგინაზას კიბოს სანინააღმდეგო ეფექტი არ უკავშირდებოდა ადამიანის ფილტვის კიბოს. არგინაზა 2 ექსპრესირდება ფილტვის კიბოს უკრძალვის მიერ (კერძოდ, SCLC-ში), მაგრამ იგი გავლენას არ ახდენს დაავადების პროგრესირებაზე [72]. არგინაზას ანტიგენურობა უმნიშვნელოა, მისი ოპტიმალური pH არის 9.6, ხოლო Km მანველებელი არის 10.5mM [73], რაც არაეფექტურია ავთვისებიანი სიმსივნის მკურნალობაში. ამგვარად, არგინაზა 1 იმგვარადაა შეჭიდებული პოლიეთილენ გლიკოლთან, რომ აუმჯობესებს მის თერაპიულ ეფექტურობას. საბედნიეროდ, პეგილირებულ არგინაზას (განსაკუთრებით, რეკომბინანტური ადამიანის არგინაზა 1, rhArg) აქვს მძლავრი შესაძლებლობა, რომ შეამციროს არგინინის დონე. RhArg (0.39 სე/მლ) 24 სთ-ში მოიხმარს არგინინს და რასაც თან სდევს ორნიტინის დაგროვება [74]. ფაქტობრივად, ძირითადად ორი ტიპის პეგილირებული არგინაზა გამოიყენება პრეკლინიკურ კვლევაში. ყველაზე პოპულარულ და კარგად შესწავლილ აგენტს ეწოდება BCT-100, რომელიც წარმოადგენს რეკომბინანტურ, მუტანტურ, ადამიანის არგინაზა 1-ს პეგილირებულს 5 kDa პოლიეთილენ გლიკოლით (rhArg1-PEG-5000mw). არგინაზა 1-ის თანმიმდევრობის მოდიფიკაცია ფოკუსირდება ცისტეინის ნარჩენ-

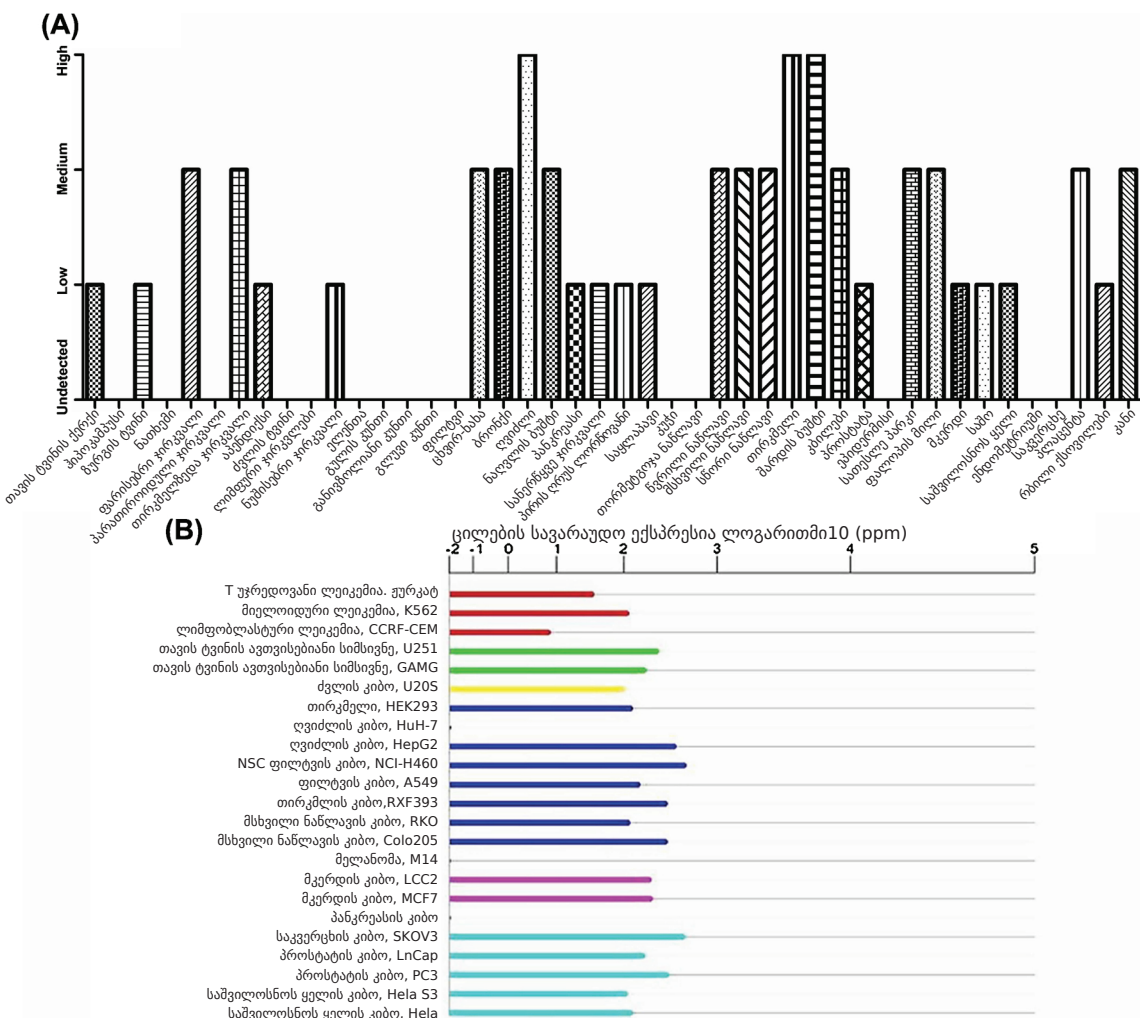


ბის საიტებზე 45, 168, 303, რაც იწვევს BCT-100-ის გაუმჯობესებულ კატაბოლურ აქტივობას არგინინთან მიმართებაში (Km 6.0 მმოლი/ლ). PEG-თან კონიუგაციით, ცისტინის ნარჩენებმა 303-ე საიტზე შეიძლება შეანელონ კლირენსის სიჩქარე და მნიშვნელოვნად გაახანგრძლივონ ნახევრად დაშლის პერიოდი [2]. არგინინმა საჭიროებს Mn2+ იონების კლასტერს არგინინის ჰიდროლიზაციისთვის, არგინინის გუანიდინის ნახშირბადაზე ნუკლეოფილური ზემოქმედების რეგულირების გზით [75]. პეგულირებული არგინინის მეორე ტიპში Mn2+-ჩანაცვლებულია Co2+-ით, რამაც შეიძლება შეცვალოს არგინინის თბიმული pH 8.5-დან 7.5-მდე, გაუმჯობესოს კატალიზური აქტივობა და გაზარდოს ნახევრად დაშლის პერიოდი [76]. მიუხედავად ეფექტურობის აშკარად გაუმჯობესებისა, ამ ტიპის პეგულირებული არგინინის ციტოტოქსიკურობა თავდაპირველად ნაწილობრივ პირველად არასიმსივნურ უჯრედებში, რაც ზღუდავს მის კლინიკურ გამოყენებას [2].

ვინადაინ არგინინს და ADI-ს სხვადასხვა ფუნქციები აქვს არგინინის მეტაბოლიზმში (ნახ. 3), ამ ორი ფერმენტული აგენტის გამოყენების სტრატეგია კიბოს მკურნალობაშიც განსხვავდება. ADI პირდაპირ ახდენს არგინინის კატალიზაციას ციტრულინად და ამიაკად.

აკუმულირებული ციტრულინის გადამუშავება არგინინად საჭიროებს არგინინოსუქცინატ სინთეტაზას (ASS1) და არგინინოსუქცინატ ლიზაზას (ASL). არგინინმა ახდენს არგინინის ჰიდროლიზს ორნიტინად, მაშინ, როცა ორნიტინის გარდაქმნა ციტრულინად საჭიროებს დამატებით ფერმენტს, ორნიტინ ტრანსკარბამილაზას (OTC), გარდა ამისა, ASS1-სა და ASL-ს (ნახ. 3). ამგვარად, ADI-PEG20-ს გამოყენება შეიძლება ეფექტური იყოს სიმსივნეებში ASS1-ის ნაკლებობით. პეგულირებულმა არგინინმა შეიძლება გამოავლინოს კიბოს სანიანალმდე მოქმედება სიმსივნეზე, რომელსაც აქვს ASS1-ის ან OTC-ის დეფიციტი.

რამდენიმე კვლევის მიხედვით დადასტურდა, რომ პეგულირებულმა არგინინმა შეიძლება მოახდინოს მძლავრი თერაპიული ეფექტი OTC უარყოფით სიმსივნეებზე, დადებითი ASS1-ით [54,77-79]. ეს შედეგები მიუთითებს, რომ ADI-PEG20 და პეგულირებული არგინინი ერთსა იმავე როლს თამაშობენ არგინინ დეპრივაციულ თერაპიაში, მაგრამ მათი კლინიკური გამოყენება უნდა ეფუძნებოდეს პაციენტების გენეტიკურ თავისებურებებს, განსაკუთრებით ASS1-ის და OTC-ის ექსპრესიის მხრივ. არგინინ დეკარბოქსილაზა (ADC) ახდენს არგინინის გარდაქმნას აგმატინად და ნახშირორჟანგად (CO2) და



**ნახ 2:** ASS1 ცილის სავარაუდო დონე ადამიანის ნორმალურ ქსოვილებსა და კიბოს უჯრედებში. ASS1-ის ექსპრესია ადამიანის ნორმალურ ქსოვილებში (A) და კიბოს უჯრედებში (B). ნახატი ამოღებულია ადამიანის ცილის ატლასიდან (<https://www.proteinatlas.org>) და გენური ბარათების (<http://www.genecards.org>) მონაცემთა ბაზებიდან.

ეს არის არგინინის მეტაბოლიზმის ერთ-ერთი, მარტივი გზა ძუძუმწოვრებში. პროდუქტ აგმატინს მრავალი როლი აქვს უკრედულ აქტივობაში, ისეთები როგორც ბიცა პოლიამინის კატაბოლიზმი, უკრედული ციკლის და ნეიტროტრანსმიტერული სისტემების რეგულირება [80]. ADC ინაქტივირდება მისი საკუთარი პროდუქტი აგმატინით, რომელიც შეიძლება წარმოადგენდეს სიმსივნის სანინალმდეგო აგენტს. აგმატინის ციტოტოქსიკური ეფექტები მოქმედებს სიმსივნის უკრედების სანინალმდეგოდ. აგმატინი ფიზიოლოგიურ პირობებში ვერ გარდაიქმნება არგინინად [81]. ამგვარად, ADI-PEG და პეგილირებული არგინაზა წარმოადგენს ორ პრაქტიკულ გზას არგინინ დეპრივაციულ თერაპიაში.

**3.2. არგინინის მეტაბოლიტების გავლენა კიბოს განვითარებაში**

ვინაიდან, არგინინის სხვადასხვა დამშლელს მეტაბოლიზმის სხვადასხვა გზა აქვთ და ინვევენ სხვადასხვა მეტაბოლიტების წარმოქმნას არგინინ დეპრივაციულ თერაპიაში, აუცილებელია, განხილული იყოს სხვადასხვა მეტაბოლიტების როლი კიბოს განვითარებაში.

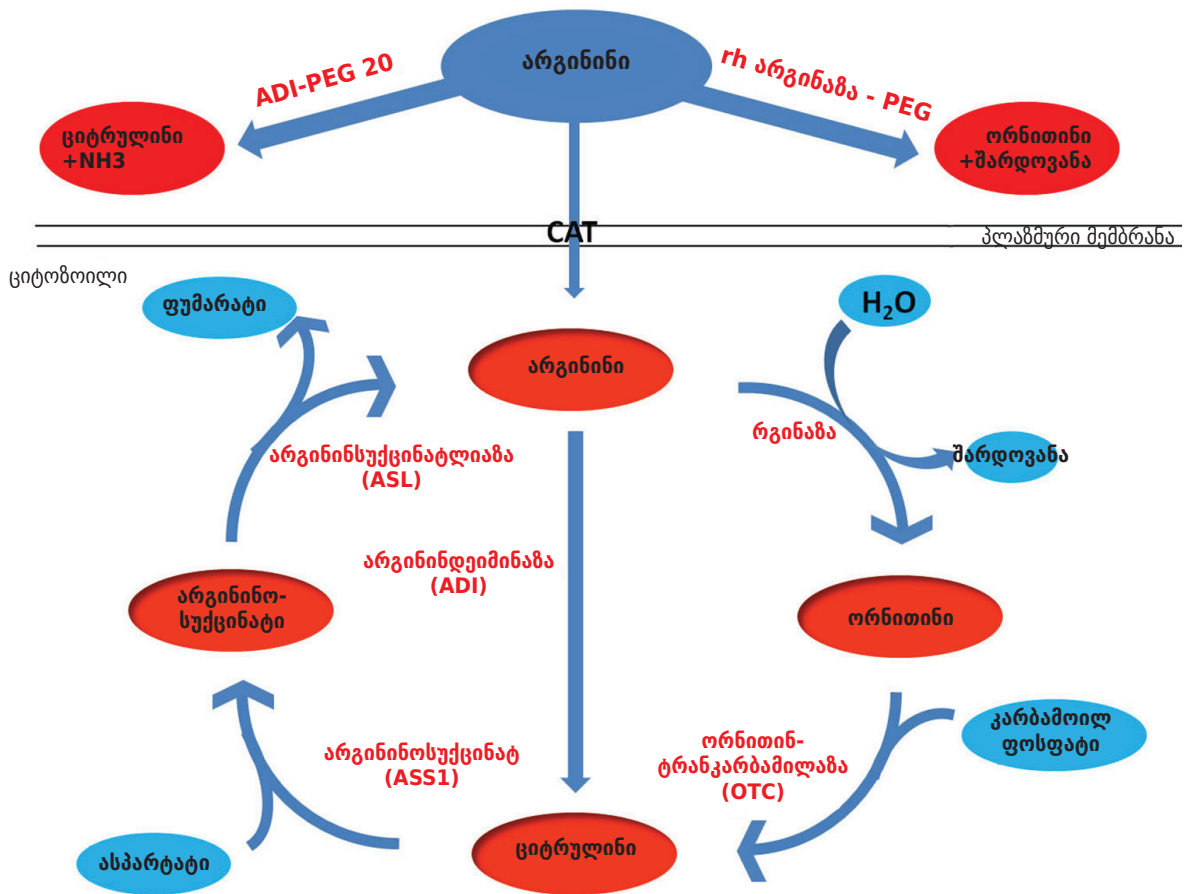
**3.2.1. პოლიამინები**

პოლიამინები, პუტრესცინის, სპერმინის და სპერმიდინის ჩათვლით, წარმოადგენს მნიშვნელოვან ნივთიერებებს არგინაზას მეტაბოლიზმში. ზრდადმა მტკიცებულებებმა დაადასტურა, რომ პოლიამინებს შეუძლიათ სიმსივნის უკრედების და მეტასტაზების პროლიფერა-

ციის ხელშეწყობა [82]. პოლიამინების მომატებული მეტაბოლიტები უკავშირდება ADI-PEG20 რემისტენტობას ASS1 დეფიციტურ მემოთელიომის უკრედებში. პოლიამინების ბიოსინთეზის ინჰიბირება შერჩევითად ახდენს ASS1 უარყოფითი სიმსივნეების ლეტალობის პოტენცირებას [83]. ორნიტინ დეკარბოქსილაზა (ODC) ახდენს ორნიტინის კატალიზებას პუტრესცინად და თამამობს წამყვან როლს პოლიამინის მეტაბოლიზმში. დუფლუ-ორომეთილორნიტინი (DFMO), ODC ინჰიბიტორი, ახდენს კიბოს სანინალმდეგო მოქმედებას ნეირობლასტომის და ფილტვის კიბოს დროს [84,85]. ამგვარად, პოლიამინების ფუნქცია არგინინის დაშლის თერაპიაში მნიშვნელოვანია და იმსახურებს მეტ ყურადღებას.

**3.2.2. აზოტის ოქსიდი**

აზოტის ოქსიდი (NO), მრავალმხრივი სასიგნალო მოლეკულაა, იგი ჩართულია მრავალ ფიზიოლოგიურ და პათოფიზიოლოგიურ პროცესებში [86]. NO-ს მოქმედება უკრედების პროლიფერაციაზე დამოკიდებულია მრავალ ფაქტორზე, უკრედის ტიპზე, მიკროგარემოზე, ზემოქმედების დროსა და კონცენტრაციაზე. მაგალითად, NO-ს დაბალმა კონცენტრაციამ შეიძლება მოახდინოს სიმსივნის ზრდის სტიმულირება, მაშინ, როცა NO-ს მაღალი დონე ავლენს ციტოტოქსიკურ ეფექტს ქიმიოთერაპიისტენტულ უკრედებში, დნმ-ის დაზიანებისა და აპოპტოზის გაშვების გზით [87]. აზოტის ოქსიდმა უნდა მოახდინოს მიტოქონდრიული აპოპტოზის გაშვება, მიტოქონდრიული მემბრანის შეღწევალობის გაბ-



ნახ 3: არგინინის დაშლა და შარდოვანას ციკლი.

რდით, რაც შემდგომში გამოიწვევს ისეთი აპოპტოზური ბიომარკერების გააქტიურებას, როგორებიცაა აპოპტოზის საინდუქციო ფაქტორი (AIF) და ციტოქრომ c და კონკრეტული კასპაზური ჯაჭვების აქტივაცია [88,89]. კიბოს მკურნალობაში NO უკავშირდება HIF-1 $\alpha$ -სა და p53-ს. HIF-1 $\alpha$  ტრანსკრიფციის ფაქტორია და მისი აბერაციული აქტივაცია დაკავშირებულია კიბოს პროგრესირებასთან [90]. NO-ს მომატებულ კონცენტრაციას შეუძლია მოახდინოს პროლილ ჰიდროქსილაზის აქტივობის სუპრესია და გამოიწვიოს HIF-1 $\alpha$ -ის აკუმულირება ნორმოქსიულ მდგომარეობაში [91].

P53 მოქმედებს როგორც ტრანსკრიფციის და სიმსივნის დამთრგუნველი კარგად ცნობილი ფაქტორი, იგი მნიშვნელოვანი მარეგულირებელი ფაქტორია, რომელიც ჩართულია დნმ-ის რეპარაციაში, ენერჯის მეტაბოლიზმსა და უჯრედების პროლიფერაციაში. კიბოს უჯრედები ძალიან მგრძობიარენი არიან NO-ით ინდუცირებული ციტოტოქსიკურობის მიმართ, p53 ფუნქციის ვარიანტთან შედარებით [92].

NO-ის როლი კარდიოვასკულარულ დაავადებაში ძირითადად მოიცავს ანთების საწინააღმდეგო, ანტი-თრომბოზულ და ვაზოდilatაციურ მოქმედებას. არგინინის მოხმარება შეიძლება სასარგებლო იყოს გულის დაავადების მკურნალობის გაუმჯობესებისთვის [93]. მიუხედავად იმისა, რომ არ არსებობს რაიმე კონკრეტული დასკვნა ანთების მოქმედებაზე სიმსივნეში ანგიოგენურ პროცესთან მიმართებაში. ზოგიერთი კვლევით დასტურდება, რომ NO-ს შეუძლია გაზარდოს ანგიოგენეზი, სისხლძარღვთა ენდოთელური ზრდის ფაქტორის (VEGF, ანგიოგენური ფაქტორი) სტიმულირებით სიმსივნეში, როცა სხვა კვლევებს განსხვავებული შედეგები აქვთ [94]. NS1-ს, NOS-ის ფოტოაქტიურ ინჰიბიტორს, შეუძლია NO-ის დონის დაქვეითება, რაც თან სდევს VEGF-ის და ანგიოგენეზის ინჰიბირებას მელანომის უჯრედებში [95]. მეტიც, აქსიტინიბი, VEGF-ის სელექტიური ინჰიბიტორი, ახდენს სიმსივნის ზრდის სუპრესიას და NOS-ის ინდუცირებად ექსპრესიას მელანომაში [96]. ამის საწინააღმდეგოდ, NF- $\kappa$ B-ის აქტივობის სუპრესია განპირობებულია NO-ით, რაც ზეგავლენას ახდენს სიმსივნის უჯრედების მგრძობელობის ზრდაზე ქიმიოთერაპიის მიმართ. გარდა ამისა, NO-ის მომატებული დონე ამცირებს ანგიოგენეზს და ახდენს უჯრედის აპოპტოზის გააქტიურებას, ეპითელიურ-მეზენქიმური ტრანზიციის (EMT) პროცესისა და PI3K/AKT სასიგნალო გზის ინჰიბირებით [87,97]. ამავედროულად, არგინინის ანტიანგიოგენური მოქმედება მსხვილი ნაწლავის კიბოზე დადასტურებულია. არგინინის დამატება ამცირებს სიმსივნის პროგრესირებას [98].

### 3.2.3. აგმატინი

აგმატინი, ასევე ცნობილი, როგორც დეკარბოქსილაზური არგინინი, წარმოიქმნება არგინინისგან, ADC-ის მეშვეობით (ნახ. 4). აღმოჩნდა, რომ აგმატინი შლის ODC ცილის ექსპრესიას და პოლიამინების ბიოსინთეზს, რათა მოახდინოს კასპაზაზე დამოკიდებული აპოპტოზის ინდუცირება [99]. Regunathan et al აღმოაჩინეს, რომ აგმატინი ახდენს NO-ის წარმოქმნის ინჰიბირებას, უპირატესად iNOS-ის აქტივობის დათრგუნვის გზით [100]. ამასთან, არსებობს აგმატინის რამდენიმე გზა პოლიამინების დასარეგულირებლად. პირველი, ODC-ის ინჰიბირება ამცირებს პოლიამინების სინთეზს. მეორე,

პოლიამინების დამშლელი ფერმენტის (პოლიამინი-N-აცეტილტრანსფერაზა) აქტივობის ზრდა ხელს უწყობს მის მეტაბოლიზმს. მესამე, მის სატრანსპორტო სისტემაზე კონკურენცია ამცირებს უჯრედშიდა პოლიამინების დონეს [101]. აგმატინი ასევე ჩართულია უჯრედის ციკლში.

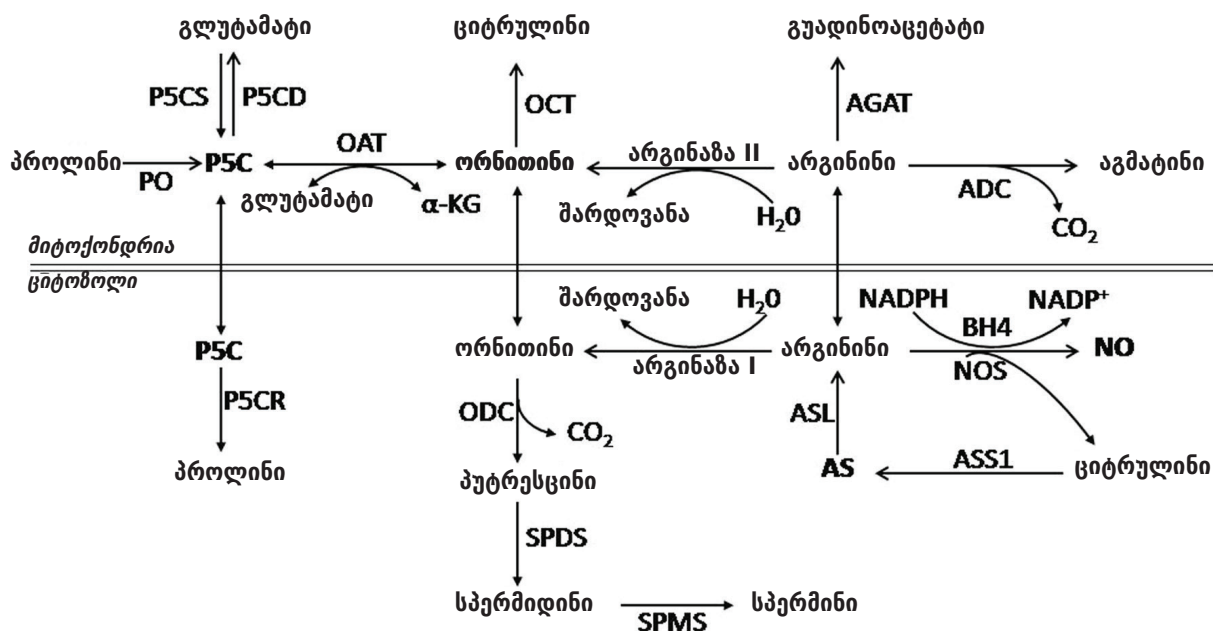
ვინაიდან ცნობილია, რომ ODC კავშირშია G1/S-ის ფაზასთან, აგმატინს შეუძლია ODC-ის ექსპრესიის ინჰიბირება ან პირდაპირ მოახდინოს ციკლინის ექსპრესიის ინჰიბირაცია, რათა შეაჩეროს უჯრედის ციკლი [101]. თუმცა, აგმატინის ციტოტოქსიკური ეფექტი ნორმალურ უჯრედებზე, როგორც ზემოთა აღნიშნული, არ უნდა გამოგვრეს მხედველობიდან. ამგვარად, აგმატინის კლინიკური გამოყენება კვლავ საჭიროებს შემდგომ გამოკვლევებს.

### 3.2.4. გლუტამინი და პროლინი

გლუტამინი და პროლინი, რომლებიც ორნიტინის დაშლიდან წარმოიქმნება ორნიტინის ამინოტრანსფერაზის (OAT) მიერ, არის არგინინის მეტაბოლიზმის ორი დერივატი და აქვს განსხვავებული ფუნქცია და გავლენას ახდენს სხვადასხვა ფუნქციაზე კიბოს განვითარების დროს [102]. მიუხედავად იმისა, რომ გლუტამინი არაენციური ამინომჟავაა, მასზე მაინც მაღალი მოთხოვნაა სიმსივნის სწრაფი ზრდის დროს. გლუტამინის როლი სიმსივნეში, ნუკლეოტიდებისა და სხვა ამინომჟავების ჩათვლით, რეაქტიული ჟანგბადის სახეობების (ROS) მოდულაცია, ონკოგენების რეგულაცია, როგორცაა MYC [103]. ბოლო წლებში, პროლინი, ცნობილი, როგორც „სტრესის სუბსტრეტი“, გახდა კიბოს მკურნალობის პოტენციური სამიზნე. და მართლაც, პროლინი და  $\Delta$ 1-პროლინი-5-კარბოქსილატის (P5C) ციკლი (ნახ. 4) სიმსივნის უჯრედების ნუკლეოტიდებში განაპირობებს დიდი რაოდენობით ენერჯის მიწოდებას, ჟანგვა-აღდგენით ჰომეოსტაზს და ცილის ბიოსინთეზს [33,104]. მიუხედავად იმისა, რომ ხდება გლუტამინის და პროლინის ძირითადი წყაროს თავიდან მოცილება მეტაბოლური გზიდან და საკვებიდან, აუცილებელია მოხდეს ამ მეტაბოლიტების როლის გაგება თერაპიული მიზნებისთვის.

### 4. არგინინის დამშლის პრეკლინიკური კვლევები კიბოს მკურნალობაში

არგინინის დამშლელების სიმსივნის საწინააღმდეგო მოქმედება, ADI-PEG20-ისა და პეგილირებული არგინინაზის ჩათვლით, დადასტურებულია სიმსივნეების ფართო სპექტრში [105-108]. თუმცა, ამ დამშლელების მოქმედების მექანიზმი ვარიანტებს სიმსივნეებში. აუტოფაგია მნიშვნელოვანი ბიოლოგიური მოვლენაა უჯრედის ზრდასა და მეტაბოლიზმში, რომელიც წარმოადგენს მნიშვნელოვან კატაბოლურ საპასუხო რეაქციას [109]. აუცილებელია, მოხდეს დამიანებული ორგანელების დამლა, რათა მოხდეს უჯრედის ნორმალური ფუნქციის შენარჩუნება, მაგრამ ჭარბ რაოდენობით აუტოფაგია ციტოტოქსიკურია და შეუძლია აპოპტოზის გააქტიურება. როგორც ADI-PEG20-ს, ისე პეგილირებულ არგინინაზს შეუძლია აუტოფაგიის ინდუცირება სხვადასხვა სიმსივნეების დროს, მგობოთელიომას, მელანომას, გლიობლასტომას, პროსტატის კიბოს, მკერდის კიბოს და ლეიკემიის ჩათვლით [54,110-114]. როგორც უჯრედული დამცველობითი მექანიზმი, აუტოფაგია ინდუცირდება არგინინის დამშლელებით, რომლებმაც შეიძინეს რემისტენტული მექანიზმი ამინომჟავას და-



**ნახ 4:** არგინინის სისტემური მეტაბოლიზმი ძუძუმწოვრებში.

*α-KG, α-კეტოგლუტარატი; P5CD, პიროლინ-5-კარბოქსილატ დეჰიდროგენაზა; P5CR, პიროლინ-5-კარბოქსილატ რედუქტაზა; P5CS, პიროლინ-5-კარბოქსილატ სინთაზა; SPDS, სპერმიდინ სინთაზა; SPMS, სპერმინ სინთაზა.*

შლის მიმართ. ამგვარად, აუტოფაგ ინჰიბიტორ ქლოროქინს (CQ) ან 3-მეთილადენინს (3-MA) შეუძლიათ გააძლიერონ ანტიპროლიფერაციული ეფექტები, როდესაც ხდება არგინინის დამშლელის კომბინირება ინ-ვიტრო და ინ-ვივო [54,113,115]. აღსანიშნავია, რომ Changou et al-მა მოახდინა იმის დემონსტრირება, რომ ADIPEG20 ახდენს ქრომატინის აუტოფაგის ინდუცირებას, რომელიც საჭიროებს ბირთვის მემბრანის რემოდელირებას და დნმ-ის დაშლას [116]. იგი წარმოადგენს უკრედის სიკვდილის ახალ მექანიზმს, რომელიც უკავშირდება არგინინის დეპრივაციულ მკურნალობას.

მრავალმა კვლევამ დაადასტურა, რომ ROS-ს და აუტოფაგს ახლო კავშირი აქვთ კიბოს საწინააღმდეგო თერაპიაში [117,118]. მიტოქონდრია, ეუკარიოტული ორგანიზმების მნიშვნელოვანი ორგანოა, ახდენს ენერჯის პროდუქციას უკრედულ დონეზე. ROS-ის მნიშვნელოვან უკრედშიდა წყაროს წარმოადგენს [119]. ADI-PEG20-ს შეუძლია ROS-ის ჭარბი წარმოების ინდუცირება და შემდგომში მიტოქონდრიული რესპირატორული ჯუნქციის დაზიანების გამოწვევა მკერდის კიბოს უკრედებში, რომლებშიც ASS1 არაა [109]. მეტიც, ROS-ის მაღალი დონე, ასევე, იწვევს მიტოქონდრიული ფუნქციის და დნმ-ის დაშლას პროსტატის კიბოს უკრედებში [116].

უკრედის ციკლი უკრედული მოვლენაა, რომლის ფარგლებშიც უკრედები ახდენენ თავიანთ დუბლირებას და იყოფიან ორად. უკრედის დაყოფის პროცესი შედგება მეიოზისა და მიტოზისგან, რომლებიც მკაცრად რეგულირდება. ვინაიდან კიბოს უკრედებში უკრედების გაყოფის არაკონტროლირებადი რეგულაციაა, უკრედის ციკლი სამიზნე თერაპიას წარმოადგენს [120,121]. არგინინის მეტაბოლიზმის დამშლელ აგმატინს შეუძლია ციკლინებისა და ODC ექსპრესიის ინჰიბირება, რომელიც უკავშირდება G1/S ფაზის შეჩერებას. და მართლაც, უკრედის ციკლის შეჩერება დაფიქსირებული

იყო არგინინის დამშლელი მკურნალობაში, ჰეპატოცელულარული კარცინომის, მეზოთელიომის და მელანომის ჩათვლით [79,106,122]. საინტერესოა, რომ უკრედის ციკლის შეჩერების გაშვება ხდება არგინინის დამშლელით, რაც ვარირებს სიმსივნის სხვადასხვა უკრედებში. ADI-PEG20 იწვევდა G1-ის შეჩერებას ლიმფური ლეიკემიისას [105,123], როდესაც პეგილირებული არგინინის შექმნილი G2/M ფაზის შეჩერების ინდუცირება მელანომის A375 უკრედებსა და HCC Hep3B უკრედებში, მაგრამ S ფაზის შეჩერება HCC HepG2 უკრედებში, მიუხედავად იმისა, რომ მათ ერთი და იმავე წარმოშობის HCC აქვთ [79,122].

არგინინის დამშლელის სიმსივნის უკრედებზე ციტოტოქსიკური ეფექტები საბოლოო ჯამში იწვევს უკრედის აპოპტოზს. თუმცა, აპოპტოზის გზა არგინინის დაშლაში დამოკიდებულია სიმსივნეებზე. მაგალითად, ADI-PEG20-ს შეუძლია მოახდინოს კასპაზაზე დამოკიდებული აპოპტოზის ინდუცირება მელანომასა და ლიმფომებში [124,125], როდესაც მას შეუძლია ასევე კასპაზასგან დამოუკიდებელი აპოპტოზის ინდუცირება პროსტატის კიბოში, გლიობლასტომასა და SCLC-ში [51,113,126]. ამავდროულად, პეგილირებული არგინინა ახდენს კასპაზაზე დამოკიდებული აპოპტოზის გაშვებას ლიმფომასა და NSCLC-ში [115,127] და კასპაზაზე დამოუკიდებელ აპოპტოზს - მკერდის კიბოსა და გლიობლასტომაში [54,112].

### 5. არგინინის დეპრივაციის კლინიკური კვლევები კიბოს მკურნალობაში

ADI-PEG20-ზე ჩატარდა სხვადასხვა კლინიკური კვლევა HCC-ის, მეტასტაზური მელანომის და მეზოთელიომის მქონე პაციენტებში, იმედის მომცემი შედეგებით [128-132]. მაგალითად, II ფაზის კლინიკურმა კვლევამ, რომელიც გაერთიანებულ სამეფოში ჩატარდა ავთვისებიანი მეზოთელიომის მქონე პაცი-

ენტებში, აჩვენა mPFS, ADI-PEG20-ის სამკურნალო ჯგუფში (3.2 თვე), გახანგრძლივებული იყო საკონტროლო ჯგუფთან (2.0 თვე) შედარებით, საფრთხის თანაფარდობით 0.56 (95% CI, 0.33-0.96).

ADI-PEG20 ჯგუფის OS იყო 15.7 თვე, 12.1 თვის წინააღმდეგ საკონტროლო ჯგუფში და 3/4 ხარისხის გვერდითი მოვლენები მკურნალობასა და საკონტროლო ჯგუფში, შესაბამისად, იყო 25% და 17% [128]. მეტიც, პაციენტებში ASS1-ის უფრო დაბალ ექსპრესიას მეტი სარგებელი ჰქონდა არგინინ დეპრივაციულ თერაპიაში, საფრთხის კოეფიციენტი პაციენტებში, რომლებშიც ASS1-ის დანაკარგი 75%-ზე მეტი ჰქონდათ, იყო 0.25 (95% CI, 0.09-0.70), 0.72-ის (95% CI, 0.34-1.49) საპირისპიროდ ASS1-ის 50%-75% ნაკლებობის მქონე პაციენტებში [133]. I/II ფაზის კლინიკურ კვლევაში ჩართული იყო HCC-ის მქონე 19 პაციენტი, რომელთაგანაც 47% დაექვემდებარა მკურნალობას. ამ კვლევაში მონაწილე ყველა პაციენტის mOS 410 დღეზე ნაკლები არ იყო, იმ 4 პაციენტის ჩათვლით, რომლებშიც აღემატებოდა 680 დღეს [129]. II ფაზის სხვა რანდომიზებულ კვლევაში ჩართული იყო მეტასტაზური HCC-ის მქონე 76 პაციენტი, რომლებშიც 6 თვის მანძილზე გამოიყენებოდა ADI-PEG20 (80 ან 160 ს.ე/მ<sup>2</sup> ყოველკვირეულად). ყველა სუბიექტის mOS იყო 474 დღე და გვერდითი ეფექტი, ძირითადად, მოიცავდა მე-2 ხარისხის ტოქსიკურობას, რაც მისაღები იყო [132].

თუმცა, შორსნასული HCC-ის მქონეთა II ფაზის რანდომიზებულ კლინიკურ კვლევებში, რომელიც ჩატარდა აზიაში, 31% პაციენტების დაექვემდებარა მკურნალობას, მაგრამ mOS მხოლოდ 7.3 თვე იყო, ვინაიდან პაციენტებს უკითარდებოდათ ღვიძლის ციროზი [131]. მიუხედავად იმისა, ADI-PEG20-ის I/II ფაზის კლინიკურ კვლევებს საიმედო შედეგები აქვთ, ADI-PEG20-ის III ფაზის კლინიკური კვლევები HCC-ზე წარუმატებელი იყო [134]. ამ კვლევისთვის შეირჩა 635 პაციენტი, რანდომიზირება 2:1 თანაფარდობით იყო, ორ ჯგუფში (ADI-PEG20, 18 მგ/მ<sup>2</sup> პლაცებოსთან მიმართებაში) ADI-PEG20 ჯგუფში mOS იყო 7.8 თვე, როცა საკონტროლო ჯგუფში იყო 7.4 თვე.

გარდა ამისა, არ ყოფილა რაიმე განსხვავება mPFS-ის მიხედვით ორ ჯგუფს შორის (2.6 თვე, 2.6 თვის წინააღმდეგ). პოსტ-ტექუმ ანალიზმა გამოავლინა, რომ ზოგიერთი პაციენტი კვლევას ნადრევად გამოეთიშა დაავადების პროგრესირების გამო, ვინაიდან აღნიშნული ხელს შეუშლიდა ფარმაკოდინამიკურ ანალიზს. მიუხედავად იმისა, რომ მოხდა პრეპარატის სანინააღმდეგო ანტისხეულების ტესტირება, მანეიტრალიზი-

რებელი ანტისხეულები არ შემონმგებულა. მანეიტრალიზირებელ ანტისხეულებსა და არგინინის დონეებს შორის კორელაცია და კლინიკური ეფექტურობის ანალიზი განუსაზღვრელი იყო, მიუხედავად იმისა, რომ აღინიშნებოდა ADI-PEG 20-ის მანეიტრალიზირებელი ანტისხეულების არსებობა [131,135]. ADI-PEG20-ის ეფექტურობის ზრდის პოტენციური სტრატეგიები, რომელიც არგინინის დაშლის ინდუცირებას მოიაზრებდა, მოიცავდა: (1) ADIPEG20-ის მომატებულ დოზას (36 მგ/მ<sup>2</sup>) [128], (2) ციტოტოქსიკურ აგენტებთან კომბინაციას, რასაც შეუძლია ADI-PEG20-ის იმუნური პასუხის დათრგუნვა და (3) ახალი ADI-ის განვითარება, რომლის განეიტრალეზაც სწრაფად არ შეუძლია ანტისხეულებს. ამგვარად, საჭიროა შემდგომი კვლევების ჩატარება, ADIPEG20-ით მკურნალობის სტრატეგიის ოპტიმიზირებისთვის, HCC-ის მქონე პაციენტებში.

I/II ფაზის კლინიკურ კვლევაში, რომელიც ჩატარდა იტალიაში, მოხდა მელანომის მქონე 24 პაციენტის ჩართვა და ყოველკვირეულად მიეცათ 160 ერთ/მ<sup>2</sup> ADI-PEG20. ექვს პაციენტს საპასუხო რეაქცია ჰქონდათ მკურნალობაზე [130]. მელანომის მქონე პაციენტებზე სხვა კლინიკურ კვლევას არ გამოუვლენია რაიმე დადებითი კლინიკური შედეგი, პაციენტების მხოლოდ 31%-მა (9/29) მიაღწიეს დაავადების დასტაბილურებას [107]. ADI-PEG20 თითქმის ყველა კვლევაში მკურნალობის მიმართ ტოლერანტობა მაღალი იყო, დაბალი ტოქსიკურობით. თუმცა, საჭიროა ADI-PEG20-ის შემდგომი კვლევები, ASS1 დამოკიდებული სიმსივნეებთან მიმართებაში.

ADI-PEG20-სთან შედარებით, პეგილირებული არგინინაზის კლინიკური კვლევები კიბოს მქონე პაციენტებში შეზღუდული რაოდენობით არის ჩატარებული. დასრულდა პეგილირებული არგინინაზის კლინიკური კვლევა შორსნასული HCC-ის დროს. ამ კვლევაში, მოხდა ჯამში 15 პაციენტის შერჩევა და პრეპარატის მიცემა დობით 1600 სე/კგ კვირაში. პაციენტების დაახლოებით 13%-მა (2/15) მიაღწია დაავადების დასტაბილურებას, mOS და mPFS იყო 5.2 და 1.7 თვე.

PFS პაციენტებში, რომლებშიც მოხდა არგინინის სათანადო დეპრივაცია, შრატის არგინინის კონცენტრაცია <8 μM 2 თვის განმავლობაში იყო 6.4 თვე, მაშინ, როცა იგი მხოლოდ 1.7 თვე იყო პაციენტებში, რომლებშიც არგინინის სათანადო დაშლა ხდებოდა 2 თვეზე მცირე ხნის განმავლობაში. არასასურველი მოვლენების უმრავლესობა იყო 1/2 სიხშირით და მოიცავდა ნეიტროპენიას, გულისრევასა და ღვიძლის დაზიანებას [136].

**ცხრილი 1.** არგინინის დაშლის კლინიკური კვლევები კიბოს მკურნალობაში.

| დაავადება   | პრეპარატი       | დოზირება                     | mPFS (m)   | OS (m)       | ნივთ. # | საენ. მით. |
|-------------|-----------------|------------------------------|------------|--------------|---------|------------|
| მეზოთელიომა | ADI-PEG20 [128] | 36.8 მგ/მ <sup>2</sup>       | 3.2 VS 2.0 | 15.7 VS 12.1 | 68      | [128]      |
| HCC         | ADI-PEG20 [129] | 160 ერთ/მ <sup>2</sup>       | NR         | 13.67        | 19      | [129]      |
| HCC         | ADI-PEG20 [132] | 80, 160 ს.ე/მ <sup>2</sup>   | NR         | 16.1 VS 15.4 | 76      | [132]      |
| HCC         | ADI-PEG20 [131] | 160, 320 ს.ე/მ <sup>2</sup>  | 1.9 VS 1.8 | 6.2 VS 8.4   | 71      | [131]      |
| HCC         | ADI-PEG20 [139] | 18 მგ/მ <sup>2</sup>         | 2.6 VS 2.6 | 7.8 VS 7.4   | 635     | [139]      |
| მელანომა    | ADI-PEG20 [107] | 40,80,160 ს.ე/მ <sup>2</sup> | NR         | NR           | 31      | [107]      |
| AML         | ADI-PEG20 [140] | 18 მგ/მ <sup>2</sup>         | 1.8        | 3.5          | 43      | [140]      |
| HCC         | rhArg           | 1600 U/kg                    | 1.7        | 5.2          | 20      | [136]      |

საჭიროა შემდგომი საბაზისო და კლინიკური კვლევები, რათა მოხდეს უფრო მაღალი სამეცნიერო მტკიცებულებისა და ინფორმაციის მიღება არგინინის დეპრივაციული თერაპიის შესახებ.

ASS1 და OTC ორი საბაზისო ფერმენტია არგინინის რეგენერაციისთვის და ისინი ასევე, მიიჩნევიან, როგორც ბიომარკერები არგინინ დეპრივაციულ თერაპიაში [137,138]. კვლევის ფარგლებში დაიწყო გაუმჯობესებული გადარჩენის ტენდენცია ASS1 უარყოფითი HCC-ის მქონე პაციენტებში დაფიქსირდა, ASS1-ის მაღალი ექსპრესიის მქონეებთან შედარებით [131]. შორსნასული მელანომის მქონე პაციენტებში, კლინიკური სარგებლის სისხირის ზრდა უკავშირდებოდა ASS1-ის დეფიციტს. ASS1 დადებითი სიმსივნეების მქონე პაციენტების მხოლოდ 10%-ს (1/10) ჰქონდა სტაბილურად დაავადება. გარდა ამისა, ნანახი იქნა უარყოფითი კავშირი ბაზალურ ASS1 ექსპრესიას და უფრო ხანგრძლივ PFS-ს შორის. ASS1 უარყოფითი პაციენტების mPFS 3.6 თვე იყო, 1.8 თვესთან შედარებით, ASS დადებითი პაციენტებისთვის. mOS ასევე გახანგრძლივებული იყო უარყოფითი პაციენტებში (14.6 VS 9.3 თვე).

ASS1-ის ექსპრესიის, როგორც არგინინის დეპრივაციის თერაპიის საპროგნოზო ბიომარკერის გამოყენების პოტენციალი შემდგომში უნდა იყოს შესწავლილი უფრო დიდი ზომის პაციენტთა პოპულაციის კვლევაში. არგინინის დამშლელების (ADI-PEG20 და rhArg) კიბოს თერაპიაზე ზეგავლენის ზოგიერთი კლინიკური კვლევა შეჯამებულია ქვემოთ (ცხრილი 1).

## 6. პრეპარატის მიმართ რემისტენტობა არგინინ დეპრივაციულ თერაპიაში

მრავალი პრეპარატის მიმართ რემისტენტობა (MDR) წარმოადგენს ერთ-ერთ უდიდეს დაბრკოლებას კიბოს თერაპიაში. იგი განპირობებულია კიბოს უჯრედებით, რომლებმაც შეიძინეს რემისტენტობა ერთი პრეპარატის მიმართ, რამაც გამოიწვია სხვა აგენტების მიმართ რემისტენტობა, რომლებსაც შეიძლება განსხვავებული სტრუქტურები ან მოქმედების მექანიზმები ჰქონდეთ [141]. ქიმიური ნივთიერების კიბოს საწინააღმდეგო ეფექტურობა შეიძლება მნიშვნელოვნად დაქვეითდეს MDR ფენოტიპთან მიმართებაში. ამგვარად, სასწრაფოდ უნდა მოხდეს MDR-ის როლის ანალიზი კიბოს თერაპიაში, არგინინის დაშლის მკურნალობის ჩათვლით. შესწავლილია პრეპარატის მიმართ რემისტენტობის პოტენციური მექანიზმები არგინინის დამშლელებთან მიმართებაში. ზოგადად, ამჟამად ცნობილი მექანიზმები განიხილება ASS1-ის ხელახალი ექსპრესიის მიმართულებით, გაძლიერებულ გლიკოლიზისა და ანტისხეულების წარმოების კუთხით.

ბაზალური ASS1-ის ექსპრესია ავთვისებიანი მელანომის დროს შეუმჩნეველია, მელანომის უჯრედები, როგორც წესი, ექვემდებარებიან ADI-PEG20-ით მკურნალობას. თუმცა, ADI-PEG20-ის მიმართ მგრძობიარე უჯრედების შრეების ერთი მესამედი (7/21), მკურნალობის შემდეგ ასახავს ASS1 ცილის ექსპრესიის მნიშვნელოვნად მომატებულ დონეს და ისინი მეტად რემისტენტული ხდებიან ADI-PEG20-ით მკურნალობის მიმართ [142]. როგორც Tsai et al-მა მოახსენეს, ADI-PEG20-ს შეეძლო Ras/PI3K/ERK გზის აქტივირება, რომელიც ახდენდა c-Myc-ის ტრანსკრიფციის ფაქტორის ინდუცირებას. აკუმულირებულ c-Myc-ს შეეძლო

ASS1-ის ექსპრესიის ინდუცირება [143,144]. დიმიტილირებად აგენტ 5-Aza-dC-ს შეეძლო ASS1-ის დონის ზრდა და ADI-PEG20-ის თერაპიული აქტივობის შესუსტება ლიმფომის უჯრედებში [124].

მეტაბოლური რეპროგრამირება ასევე მოიცავდა პრეპარატის მიმართ რემისტენტობას არგინინის დაშლის დროს. Long et al-მა აღმოაჩინეს, რომ ADI-PEG20-ის მიმართ რემისტენტული მელანომის უჯრედები შეიცავდნენ ლაქტატ დეჰიდროგენაზა A-ის და გლუკოზას ტრანსპორტერ 1-ის მაღალ დონეებს, ამავდროულად, ჰქონდათ პირუვატ დეჰიდროგენაზას დაბალი დონე, რაც ახდენდა გლიკოლიტიკური ბილიკის აქტივაციის ინდიკაციას [145].

მიუხედავად იმისა, რომ მოხდა ADI მოდიფიცირება, პოლიეთილენ გლიკოლთან შეჭიდებით, იმუნოგენურობის დასაქვეითებლად, ანტი-ADI ანტისხეული ნანახი იყო კლინიკურ კვლევებში რეკრუტირებულ პაციენტებში. HCC პაციენტების II ფაზის რანდომიზებულ კლინიკურ კვლევაში, ანტი-ADI ანტისხეული ნანახი იყო და 70-ე დღეს შემცირდა მათი დონე. ამავდროულად, არგინინის შემადგენლობა დაუბრუნდა საწყის დონეს [132]. მსგავსად, შორსნასული მელანომის ADI-PEG20-ის I/II ფაზის კვლევაში, პაციენტების დაახლოებით 32.3%-ს (10/31) გამოუმუშავდათ ანტისხეულები ADI-PEG20-ის მიმართ, თერაპიის დაწყების მომენტიდან. ანტისხეულის ტიტრი იზრდებოდა ADI-PEG20-ის ზემოქმედების დროსთან ერთად [107]. მრავალი პრეპარატის მიმართ რემისტენტობის მექანიზმები არგინინის დაშლასთან მიმართებაში ძირითადად ფოკუსირდებოდა მელანომას ADI-PEG20-ზე. შემლუდული რაოდენობით მონაცემები არსებობს პეგილირებული არგინინით მკურნალობის განსახილველად. ბოლოდროინდელი აღმოჩენები მიგვითითებს, რომ ენდოგენური არგინინა 2 შეიძლება წარმოადგენდეს პოტენციურ ბიომარკერს პეგილირებული არგინინით თერაპიისთვის, ფილტვის ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომის დროს [146].

## 7. დასკვნები

ცხადია, რომ არგინინის უჯრედულ აქტივობაში აქვს მრავალი ბიოლოგიური ფუნქცია, სიმსივნის პათოგენეზის ჩათვლით. არგინინის დაშლის თერაპია ქმნის ახალ არეალს კიბოს უფრო ზუსტი და მიზნობრივი მკურნალობისთვის, კონკრეტული კიბოს მქონე პაციენტებში. მეტი და მეტი ბიომარკერის იდენტიფიცირება მოხდა, არგინინის დაშლის მიმართ მგრძობიარეობისა და რემისტენტობის შემდგომი ანალიზისთვის, რათა მომზადდეს კლინიკური საფუძველი შემდგომი კვლევებისთვის.

## მადლიერება

ამ ნაშრომს მხარი დაუჭირა შენჟენ ლონგჰუას რაიონული სამეცნიერო და ინოვაციების სპეციალურმა ფონდმა ჯანდაცვის მეორე სერიისთვის 2017 წელს (გრანტის # 20171100, გრანტის # 2017146) და შენჟენ ლონგჰუას რაიონული სამეცნიერო და ინოვაციების ბიურომ საკვანძო ლაბორატორიული კონსტრუქციისთვის (გრანტის # 20160919A0410022).

## ლიტერატურის ნუსხა იმყოფება რედაქციაში

*Biomed Pharmacother.* 2019 Oct;118:109210. doi: 10.1016/j.biopha.2019.109210

# ეპიდემიოლოგიური სტატუსის მართვის ოპტიმიზაცია COVID-19 პანდემიის პირობებში

მიხეილ ო. კინი

ვიქტორიას სამედიცინო სკოლის ნევროლოგიის დეპარტამენტი, გროსვენორის გზატკეცილი, ბელფასტი, ჩრდილო ირლანდია, დიდი ბრიტანეთი

პასუხისმგებელი ავტორი: ბელფასტის სოციალური დახმარების და ჯანდაცვის საზოგადოების წევრი; ვიქტორიას სამედიცინო სკოლის ნევროლოგიის დეპარტამენტი, გროსვენორის 274-ე გზატკეცილი, ბელფასტი, ჩრდილო ირლანდია, დიდი ბრიტანეთი

ფრანჩესკო ბრიგო

ვერონას უნივერსიტეტის ნევროლოგიური მეცნიერების, ბიომედიცინის და ქცევის მეცნიერების დეპარტამენტი, ვერონა იტალია

პიტერ ვ. კაპლანი

ჯონ ჰოპკინსის სამედიცინო ცენტრის ნევროლოგიის დეპარტამენტი, 4940 სამხრეთ ავენიუ, ბალტიმორი, აშშ

**Michael O. Kinney, Francesco Brigo, Peter W. Kaplan**

ცნობილია, რომ ახალი კორონავირუსული დაავადების (COVID-19) პანდემიამ მოკლე დროში ერთბაშად გაზარდა მოთხოვნა ინტენსიური თერაპიის რესურსებზე. აღნიშნულმა, თავის მხრივ, განაპირობა სახელმწიფო და რეგიონული ჯანდაცვის სისტემების გადატვირთვა და მოითხოვა რესურსების რაციონალიზაცია.

ახალი კორონავირუსული დაავადება ხელოვნური სუნთქვის აპარატებისა და სამედიცინო პერსონალის რესურსის პოტენციური შემცირების გამო, სავარაუდოდ, მნიშვნელოვან გავლენას მოახდენს ინტენსიური თერაპიის განყოფილებაში (ICU) ეპილეფსიური სტატუსის (SEU) მართვაზე.

ეპილეფსიური სტატუსი ერთ-ერთი ყველაზე ხშირი გადაუდებელი ნევროლოგიური მდგომარეობაა. მისი სიხშირე შეადგენს 74/100,000 მოსახლეზე წელიწადში [1]. ერთ-ერთი პოპულაციური კვლევის მონაცემებით, კრუნჩხვითი ეპილეფსიური სტატუსის 6/100,000 შემთხვევა რეზისტენტულია პირველი და მეორე რიგის თერაპიის მიმართ, რაც განაპირობებს ამ პაციენტების ინტენსიური თერაპიის განყოფილებაში მოთავსების აუცილებლობას [2]. მეორე მდგომარეობა, რომელიც ასევე მოითხოვს პაციენტის მკურნალობას ინტენსიური თერაპიის განყოფილებაში, არის არაკონვულსიური ეპილეფსიური სტატუსი კომით, განვითარებული თავის ტვინის მწვავე დაზიანების, ან კრუნჩხვითი ეპილეფსიური სტატუსის ფონზე. პოპულაციური კვლევების მონაცემებით ფატალური გამოსავლის რისკი ეტიოლოგიის გათვალისწინებით 5% -დან 39% -მდე მერყეობს [1]. მიმდინარე გამოწვევების ფონზე მნიშვნელოვანია ინტენსიური თერაპიის განყოფილებაში ეპილეფსიური სტატუსის მართვის რაციონალიზაცია და სამედიცინო პერსონალისათვის ადეკვატური რეკომენდაციების მიწოდება შემდეგი 4 ძირითადი ასპექტის გათვალისწინებით.

## 1. რეფერალის დატვირთვის ან ითგ-ში დაყოვნების დროის შემცირება

ერთის მხრივ ინტენსიური თერაპიის განყოფილებაში პაციენტების რეფერალის თავიდან აცილება და მეორეს მხრივ დაყოვნების ვადების შემცირება, მნიშვნელოვანი კომპონენტია შეზღუდული რესურსების

გამოყენების ოპტიმიზაციისთვის. ამისთვის საჭიროა შემდეგი ასპექტების გათვალისწინება:

### 1.1. ფსიქოგენური არაეპილეფსიური სტატუსი

ამბობენ, რომ კრუნჩხვითი ეს-ის დიაგნოსტიკა „ადვილია“, თუმცა, არასაკმარისი კლინიკური გამოცდილების შემთხვევაში ხშირია ფსიქოგენური არაეპილეფსიური სტატუსის ინტერპრეტაცია ეპილეფსიურ სტატუსად. კერძოდ, ეპილეფსიური სტატუსის დიაგნოზით შემოსული პაციენტების 10%-ში მოგვიანებით დგინდება ფსიქოგენური არაეპილეფსიური გულყრების არსებობა [3]. შესაბამისად, მნიშვნელოვანია არანევროლოგიური პროფილის ექიმების სათანადო განათლება, რათა მათ დროულად და სწორად მოახდინონ ამ მდგომარეობების გამიჯვნა. ამავე დროს, ნევროლოგების მიერ სწორად და დროულად დასმული დიაგნოზი თავიდან აგვარიდებს პაციენტის არასაჭირო ინტუბაციას და სხვა იატროგენულ, ფიზიკურ თუ ფსიქოლოგიურ ტრავმას. ჰოსპიტალებს შორის კოლაბორაცია და სამედიცინო დოკუმენტაციაზე წვდომა, „გულყრის სადიაგნოსტიკო გუნდის“ შექმნა, ტელემედიცინის შესაძლებლობების გამოყენება, გულყრის ვიდეოჩანანერის წარმოება და ანალიზი შეამცირებს დიაგნოსტიკურ შეცდომებს. სწორი დიაგნოზის დადგენისთანავე უნდა მოხდეს არასწორი ნაბიჯების გაუქმება (არასაჭირო ინტუბაციის ჩათვლით). გადაუდებელი დახმარების განყოფილებაში არაკონვულსიური სტატუსის შემთხვევების აღმოსაჩენად ფასდაუდებელია ელექტროენცეფალოგრაფია.

თუ ნევროლოგის მომსახურება მიუწვდომელია, მაშინ კრუნჩხვით ეს-ზე ეჭვმიტანილი ყველა შემთხვევა უნდა იმართოს ისე, როგორც კრუნჩხვითი ეს-ი, რათა მოხდეს ეს-თვის დამახასიათებელი სისტემური თუ ცერებრული გართულებების პოტენციური რისკის მინიმიზირება.

### 1.2. კონვულსიური (ტონურ-კლონური) ეს

აუცილებელია, რომ პრეჰოსპიტალური სექტორი, ასევე პაციენტის მართვაზე პასუხისმგებელი ყველა რგოლი (პაციენტისა და ოჯახის წევრების ჩათვლით) აღჭურ-

რვილი იყოს ბენზოდიამაგნიტების შესაბამისი მარაგით. პრეპოსპიტალურ და პოსპიტალურ დონეზე, აუცილებელია, ადგილობრივი ან სახელმწიფო პროტოკოლების ხელმისაწვდომობა, სადაც განვიხილავთ იქნება პაციენტის წონის გათვალისწინებით მედიკამენტების დოზირების რეკომენდაციები [3]. ინტრავენური გამოყენებისთვის ფოსფენიტონი (20მგ ფენიტონის ექვივალენტი (ფე)/კგ, მაქსიმალური 1500მგ (ფე)/დღით); ვალპროატი (40მგ/კგ, მაქსიმალური 3000მგ/დღით); ლევეტირაცეტამი (60მგ/კგ, მაქსიმალური 4500მგ/დღით). არასათანადო გამოცდილების მქონე პერსონალისთვის მნიშვნელოვანია მკაფიო რეკომენდაციების ხელმისაწვდომობა.

კონვულსიური ეს-ის მქონე პაციენტებში, რომლებიც გადადიან კომატოზურ მდგომარეობაში და ცნობიერების დონე არ უმჯობესდებათ რამდენიმე საათის განმავლობაში, საჭიროა ეგ-მონიტორინგი კრუნჩხვითი გულყრების ჩამთავრების შემდეგაც, რათა მოხდეს სუბკლინიკურად მიმდინარე ეს-ის დიფერენცირება პოსტიქტური/მედიკამენტური ენცეფალოპათიისგან. მკურნალმა ექიმმა, სუბკლინიკური ეს-ის პირობებში, შეიძლება სცადოს რამდენიმე ანტიეპილეფსიური მედიკამენტის გამოყენება, რაც აარიდებს ანესთეზიის საჭიროებას [4]. დროულად დაწყებული მკურნალობა ამცირებს სისტემური და ნევროლოგიური გართულებების რისკს და ინტენსიური თერაპიის განყოფილებაში დაყოვნების პერიოდს.

**1.3. არაკონვულსიური ეს-ის ამბულატორიული ფორმები.**

ახსანს სტატუსი და ფოკალური ეს ცნობიერების შეცვლით ან შეცვლის გარეშე, თითქმის არასდროს არ საჭიროებს ინტენსიური თერაპიის განყოფილებაში მკურნალობას. ეს ფორმები, როგორც წესი, კარგად ემორჩილება ბენზოდიამაგნიტებით ან მეორე რიგის პარენტერალური არასედაციური საშუალებებით მართვას, ისევე როგორც სხვადასხვა ჯგუფის პერორალურად ან ინტრავენურად მისაღებ ანტიეპილეფსიურ საშუალებებს, როგორცაა ფოს/ფენიტონი, ვალპროატი, ლევეტირაცეტამი ან ლაკოზამიდი (200-400მგ/დღით). სედაციის რისკების გამო, ბარბიტურატების ინტრავენურად გამოყენებისას საჭიროა სიფრთხილე. ეს-ის ამ ფორმების მართვა ინტენსიური თერაპიის განყოფილებაში მნიშვნელოვნად არ აუმჯობესებს ფუნქციური ან სიკვდილობის გამოსავლის მაჩვენებელს [1].

**1.4. არაკონვულსიური ეპილეფსიური სტატუსი კომით**

თუ ანესთეზიის დაწყება მოითხოვს დროში გადავადებას, რეკომენდებულია განიხილოთ მეორე რიგის სამკურნალო საშუალებების გამოყენება, როგორცაა არასედაციური, მეორე რიგის ანტიკონვულსიური მედიკამენტები. პოლითერაპიის ეფექტურობა დადასტურებულია ცხოველურ მოდელებში, თუმცა, არ არის საკმარისი მონაცემები ადამიანებში მათი ეფექტურობისა და უსაფრთხოების შესახებ. ხელოვნური ვენტილაციის აპარატის მიუწვდომლობის პირობებში, ალტერნატიულ ვარიანტად, შესაძლებელია, განხილულ იქნას კეტამინის დაბალი დოზების გამოყენება,

რომელიც მოქმედებს გლუტამინერგულ სისტემაზე; ასევე, შესაძლებელია დაბალი დოზით მიდაზოლამის ან ფენობარბიტალის უწყვეტი ინფუზია.

ინტენსიური თერაპიის განყოფილებაში დაყოვნების ოპტიმიზაციისათვის, მნიშვნელოვანია გარკვეული რეკომენდაციების გათვალისწინება: გაიდლაინების მიხედვით, საანესთეზიო მედიკამენტის მოხსნის დაწყებამდე, მიზანშეწონილია, მკურნალობა მიმდინარეობდეს 24-48 სთ მანძილზე. ამ ვადის შემჭიდროება შესაძლებელია 1-2 ანტიეპილეფსიური მედიკამენტით შემანარჩუნებელი ფონის შექმნის პირობებში. ზოგიერთი კვლევის მონაცემებით, მედიკამენტური კომა ზრდის ინტენსიური თერაპიის განყოფილებაში დაყოვნების ხანგრძლივობას, ნოზოკომური ინფექციების რისკს, საავადმყოფოს შიდა სიკვდილობას და აუარესებს ფუნქციური გამოსავლის ხარისხს [5]. მედიკამენტური კომიდან გამოყვანის პროცესში სედაციური საშუალებების ხელახალი ჩართვა მიზანშეწონილია მხოლოდ მიმდინარე გულყრების ელექტროენცეფალოგრაფიულად დადასტურების ან იქტურ-ინტერქიტულად მაღალი რისკის მქონე ცვლილებების აღმოჩენისას.

**2. როგორ შეგვიძლია უზრუნველყოთ მკურნალობის სამართლიანობა ინტენსიური თერაპიის განყოფილებებში?**

გამოქვეყნდა საგანგებო რეკომენდაციები სამედიცინო რესურსების გადანაწილების პროცესში ეთიკური მიდგომების საკითხზე [6]. პაციენტები COVID-19-ითა და ეს-ით ინტენსიური თერაპიის განყოფილებაში დაყოვნებას საჭიროებენ დაახლოებით ერთნაირი ვადით. პაციენტები ახლად აღმოცენებული ეს-ით საჭიროებენ უფრო მეტ სამედიცინო რესურსს, გახანგრძლივებულ დაყოვნებას და ზოგჯერ, ისეთ მკურნალობას, რომელიც განაპირობებს იმუნოსუპრესიას. პანდემიური სიტუაციის მიუხედავად მათ უნდა მიეწოდოთ ასეთი თერაპია, ისევე, როგორც დროულად უნდა იქნას განხილული პალიატიური მოვლის საკითხები ტერმინალური გამოსავლის მაღალი ალბათობის შემთხვევაში. მსგავსი კლინიკური სიტუაციების დიფერენცირებისთვის აუცილებელია კომპლექსური მიდგომა [6]. არ უნდა დაგვავინდეს, რომ ეს-ის გამოსავლის შესაფასებლად განკუთვნილი ნებისმიერი ინსტრუმენტის პროგნოზული ღირებულება მაინც შემლუდულია. ერთი ექიმის მიერ მიღებულ გადაწყვეტილებასთან შედარებით ბევრად უფრო მნიშვნელოვანია მულტიდისციპლინური გუნდის მიერ მიღებული გადაწყვეტილება.

**3. არის თუ არა პროგნოზირების საკმარისი საშუალებები იმის დასადგენად, თუ ვინ უნდა ისარგებლოს ითგ-ით?**

ეს-ის პროგნოზის ყველაზე მძლავრი პრედიქტორია მისი ეტიოლოგია; მწვავე სიმპტომური მიზეზები ცუდი გამოსავლის მაჩვენებელია. ასევე, ცუდი გამოსავლის მარკერია 65-წელზე ხანდაზმული ასაკი და ცნობიერების მძიმე დარღვევა. ერთადერთ გამონაკლისს წარმოადგენს ამბულატორიული ეს-ი, რომელიც თრგუნავს ცნობიერებას, მაგრამ ხასიათდება პოტენციურად კარგი პროგნოზით. ეს-ის პროგნოზის არსებული სასკრინინგო ინსტრუმენ-



ნტები შეზღუდულია, დღეისათვის არსებულ ინსტრუმენტებს ზომიერად დადებითი ფასეულობა გააჩნია ეს-ის უარყოფითი გამოსავლის პროგნოზირების კუთხით, რაც ნიშნავს, რომ ზოგ შემთხვევაში, პაციენტის პირველად მდგომარეობამდე დაბრუნებას და გულყრების შეწყვეტას, შესაძლოა, ჰქონდეს უარყოფითი შედეგი. ეპიდემიოლოგიური კვლევების მიხედვით, ეს-ის დროს, სიკვდილობის მაჩვენებლებს განსაზღვრავს მისი ეტიოლოგია, დაავადებულის ასაკი, თანმხლები პათოლოგიის არსებობა, ევგ-ცვლილებები და ცნობიერების დარღვევის დონე.

ერთ-ერთ კოპორტულ კვლევაში ეს-ით გარდაცვლილი პაციენტების 90%-ში წინასწარ იყო განსაზღვრული სიკვდილობის გამოსავალი, რაც თავისი სიზუსტით, ბევრად აღემატებოდა ეპილევსიური სტატუსის სიმძიმის შეფასების სკალის (STESS) მაჩვენებელს [7].

**4. განსაკუთრებული მოსაზრებები COVID-19-სა და ეს-ის თანხვედრის დროს**

ამ ეტაპზე COVID-19-ისა და ეს-ის თანხვედრის საკითხებზე დეტალები უცნობია. საკვანძო პრობლემაა კრუნჩხვების საწინააღმდეგო და ანტივირუსული პრეპარატების ურთიერთქმედება. გავრცელდა ინფორმაცია, რომ ბენზოდიამპინების, ფენიტონის, ფენობარბიტონის, პროპოფოლისა და კეტამინისგან განსხვავებით, ლორაზეპამს, ლევეტირაცეტამს, ვალპროატს, ლაკოზამიდს, ტოპირამატსა და თიოპენტალს არ უვლინდებათ ანტივირუსულ აგენტებთან ურთიერთქმედების გვერდითი ეფექტები [8]. ზოგიერთმა აგენტმა, შესაძლოა გაზარდოს კარდიალური არითმიების რისკი, ასეთ შემთხვევებში სასარგებლოა კარდიოლოგიური პარამეტრების მონიტორინგი ელექტროკარდიოგრამის (ეკგ) მეშვეობით. COVID-19-ის დროს ექსტრაკორპორული მემბრანული ჟანგბადის (ECMO) გამოყენებამ, შეიძლება, გამოიწვიოს სისხლში კრუნჩხვების საწინააღმდეგო პრეპარატების დონის ცვლილება, თუმცა, მათი მონიტორინგი შესაძლებელია. ასეთი პრობლემა, შესაძლოა, წარმოიშვას ექსტრაკორპორული მემბრანული ოქსიგენის მისაწოდებელ მილშივე ზოგიერთი პრეპარატის სეკვესტრირების გამო, თუმცა, ცილის დაბალი შემცველობისა და არა-ლიპოფილურ პრეპარატებს სეკვესტრაციის ყველაზე დაბალი რისკი აქვთ.

ვირუსული ინფექციის კონტროლის მიზნით, განსაკუთრებულ მდგომარეობებში მოქმედების გეგმა, შესაძლებლობის ფარგლებში, ითვალისწინებს ინტენსიური თერაპიის განყოფილებებში COVID-19 -ის მქონე პაციენტების იზოლირებას არაინფიცირებული პაციენტებისგან.

**დასკვნა**

COVID-19-ის პანდემიის ეპოქაში ეს-ის მკურნალობისას ინტენსიური თერაპიის განყოფილებებში მომუშავე ექიმები მრავალი სირთულის წინაშე დგანან, თუნდაც ფილტვის ხელოვნური ვენტილაციის აპარატებზე ხელმისაწვდომობის კუთხით. ოპტიმალური მიდგომები ეფუძნება მართვის ადეკვატური გზების მიმართულებას, რომელიც თავიდან აგვაცილებს სედაციას, და შესაძლებლობის ფარგლებში, კრუნჩხვების საწინააღმდეგო და ანტივირუსული პრეპარატების ურთიერთქმედების გვერდით ეფექტებს. როდესაც შეზღუდული რესურსებით ვინყვით ეს-ის მართვას საგანგებო მენეჯმენტის პირობებში, აუცილებელია კოორდინირებული მულტიდისციპლინური მუშაობა, რაც საშუალებას მოგვცემს მივიღოთ სწორი გადაწყვეტილებები, თავიდან ავიცილოთ კრუნჩხვის საწინააღმდეგო პრეპარატების სედაციური მოქმედება და სწორად შევაფასოთ რისკები და სარგებელი.

**ფინანსირება**

ამ სამუშაოს შესრულებისთვის არანაირი ფინანსირება არ ყოფილა.

**მოკონკური ინტერესების დეკლარაცია**

მოკ: 2017-2018 წ.წ., 6 თვის მანძილზე, ხელფასს დებულობდა ფარმაკოლოგიურ კომპანია UCB-ფარმასგან შემოქმედებით შვებულებასთან დაკავშირებით, რაც არანაირად არ უკავშირდება ამჟამინდელ სამუშაოს. UCB--ფარმა უფინანსებს რეგიონულ საგანმანათლებლო შეხვედრებს.

ფ.ბ: არ აცხადებს.

პ.კ: სპონსორირებულია გრანდიოზული სახელმძღვანელოების გამოცემებისთვის ევგ, ეპილევსიური სტატუსისა და ეპილევსიის თემატიკაზე, რისთვისაც მიღებული აქვს ჰონორარები. ამჟამად მიღებული აქვს კატარის სამეცნიერო კვლევების ფონდის გრანტი და მუშაობს ევგ-მონიტორინგის საკითხებზე ეპილევსიური სტატუსის დროს.

**ლიტერატურის ნუსხა იმყოფება რედაქციაში**



მომზადდა და ადაპტირდა ეპილევსიის საერთაშორისო ლიგის (ILAE) ქართული განყოფილების (GLAE) ეგიდით სოფიო კასრადისა და თამარ ედიბერიძის მიერ

# რენინ-ანგიოტენზინის სისტემის ბლოკატორების გამოყენების უსაფრთხოება COVID-19-ის პანდემიის პირობებში: სიმართლის ძიებაში



## ნ. სიდოროვა

უკრაინის სამხედრო-სამედიცინო აკადემია, კიევი, უკრაინა

**N. Sydorova**

### შესავალი

მიმდინარე პერიოდში აქტუალური გახდა დისკუსია, რომელიც დაიწყო ჯერ კიდევ 2002-2003 წლებში SARS-ის ეპიდემიის დროს. მას საფუძვლად უდევს ჰიპოთეზა, რომლის მიხედვითაც კორონავირუსს SARS-CoV-2, რომელიც იწვევს COVID-19-ს, ისევე როგორც მის წინამორბედ SARS-CoV-ს, უკრედში შეღწევისთვის სტირდება სამიზნე მოლეკულა მის ზედაპირზე - ანგიოტენზინ-გარდაამქმნელი ფერმენტი 2-ის სახით (ACE-2). ამ პოზიციამ ლოგიკურად ექიმებსა და პაციენტებს შორის გამოიწვია ლოგიკური შეშფოთება, რაც დაკავშირებული იყო COVID-19-ის პანდემიის ფონზე, კარდიოლოგიური პათოლოგიების მქონე პაციენტების მკურნალობის მიზნით გამოყენებული, რენინ-ანგიოტენზინის სისტემაზე მოქმედი პრეპარატების, კერძოდ - ACE-ის ინჰიბიტორების და ანგიოტენზინ II-ის 1 ტიპის რეცეპტორების ბლოკატორების გამოყენების უსაფრთხოებასთან.

მიმდინარე პერიოდში გაჟღერდა წამყვანი მსოფლიო ორგანიზაციების, კერძოდ - ევროპის კარდიოლოგთა საზოგადოების და ამერიკის კარდიოლოგთა კოლეგიის პოზიციები, დაკავშირებული COVID-19-ზე ეჭვის ან დადასტურებული დიაგნოზის მქონე პაციენტებთან მიმართებაში ამგვარი თერაპიის სარგებელი/ზიანის შესახებ - ამ საკითხთან დაკავშირებული ლიტერატურა ძალზედ შეზღუდული და ამ დროისთვის ურთიერთსაწინააღმდეგოა. ამავდროულად, არსებობს ამ კითხვის მრავალმხრივი ასპექტები, რომელიც მოითხოვს განხილვას და ანალიზს. ზუსტად ეს ასპექტები, რომლებიც წარმოდგენილია ხელმისაწვდომ ლიტერატურაში, განხილულია მოცემულ სტატიაში.

### ანგიოტენზინ-გარდაამქმნელი ფერმენტი 2 და მისი რეაქციის პროდუქტები

ანგიოტენზინ-გარდაამქმნელი ფერმენტი 2 უკრედების მემბრანებზეა განლაგებული. იგი წარმოადგენს ეგზოპეპტიდაზას, რომელიც ორ ძირითად რეაქციას ახორციელებს:

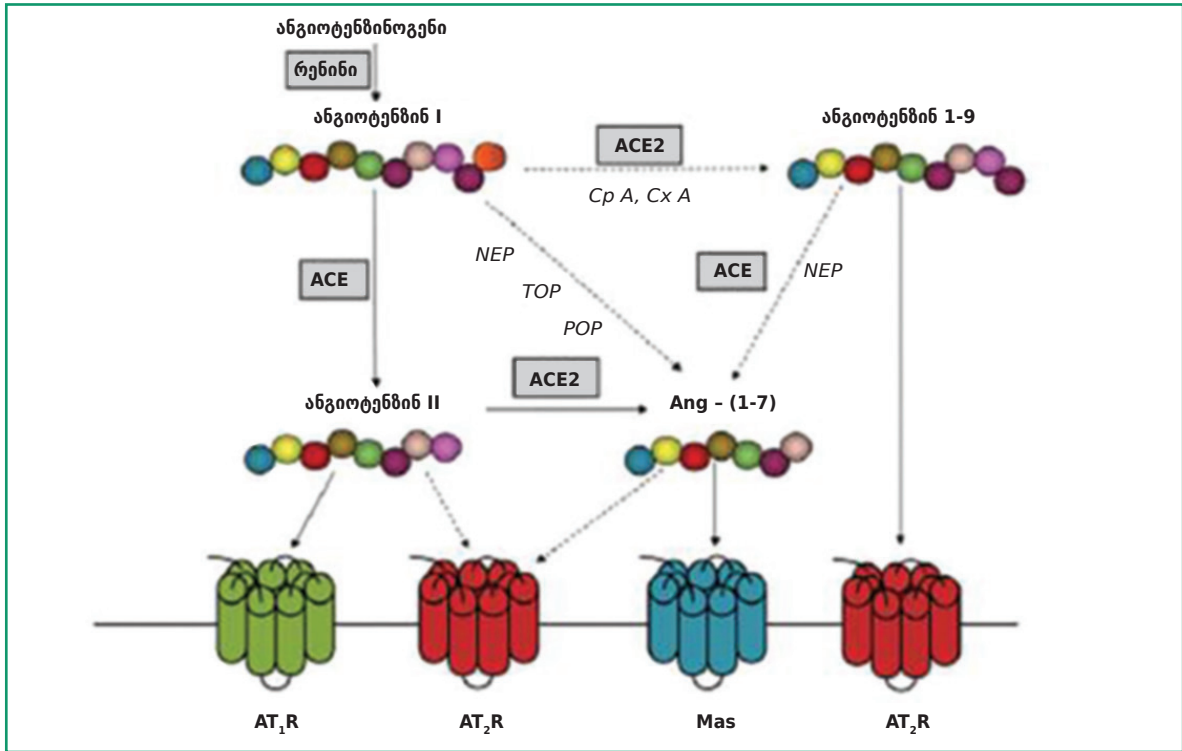
- ანგიოტენზინ I-ის გარდაქმნას ანგიოტენზინ 1-9-ად;
- ანგიოტენზინ II-ის გარდაქმნას ანგიოტენზინ 1-7-ად;

აგფ 2 და მისი რეაქციის პროდუქტები - ანგიოტენზინ

1-7 და ანგიოტენზინ 1-9 განეკუთნებიან რენინ-ანგიოტენზინის სისტემის ანტაგონისტურ განშტოებებს, უფრო კონკრეტულად ისინი გავლენას ახდენენ ანგიოტენზინ II-ზე [3]. აღსანიშნავია, რომ ანგიოტენზინ 1-9-ს აგფ-ის (არა აგფ 2-ის) დახმარებით შეუძლია ანგიოტენზინ 1-7-ად გარდაქმნა [3]. თავდაპირველად აგფ 2 აღმოაჩინეს გულის კუნთის ქსოვილში, თირკმლებში და სათესლე ჯირკვლებში [1]. დღესდღეობით დადგენილია აგფ 2-ის არსებობა ფილტვების ეპითელური ქსოვილის უკრედებში, ნაწლავების ლორწოვან გარსზე, სისხლძარღვების ენდოთელზე [4]. ნახატზე 1 მოცემულია აგფ 2 და რენინ-ანგიოტენზინის სისტემაში მისი მოქმედების რეაქციის პროდუქტები. ამავე ავტორების კოლექტივის მიერ მოხდა შედარებით უკეთესად შესწავლილი ანგიოტენზინ 1-7-ს და ანგიოტენზინ 1-9-ს ეფექტების სისტემატიზაცია. განსაკუთრებით გამოიკვეთა ის გარკვეული ბიოლოგიური ეფექტები, რომელთა შესწავლა მოხდა ბოლო პერიოდში.

### აგფ 2 და აგფ

უმრავლეს სამეცნიერო ლიტერატურულ წყაროებში წარმოდგენილია ინფორმაცია, რომ აგფ პირდაპირ არ მოქმედებს აგფ 2-ის ექსპრესიაზე, რაც განპირობებულია ამ ორი ფერმენტის განსხვავებული სტრუქტურული თავისებურებებით. დადგენილია ამ თავისებების არ არსებობა ლიზინოპრილის, კაპტოპრილის [1, 6, 7], ანალაპრილის [6] და ლამიპრილის შემთხვევაში [8, 25]. მიუხედავად გარკვეული ურთიერთსაწინააღმდეგო სამეცნიერო შედეგების არსებობისა, დღესდღეობით მიიჩნევა, რომ აგფ-ის ჯგუფი საერთო ჯამში არ ახდენს სერიოზულ გავლენას აგფ 2-ის ექსპრესიაზე [9, 10], ამიტომ აგფ-ის პოტენციური არახელსაყრელი გავლენის მოხდენის შესაძლებლობა, COVID-19-ით დასნეულების და SARS-CoV-ის, ან SARS-CoV-2-ის უკრედებში შეღწევის ინტენსივობის ზრდის სახით, არალოგიკურად მოჩანს. აგფ 2-ის მსგავსი პირდაპირი მოქმედება შეუძლებლად ჩანს, თუმცა არსებობს ჰიპოთეტური მოსაზრება, რომლის მიხედვით აგფ 2-ის ექსპრესია თერაპიის ფონზე შესაძლებელია მიმდინარეობდეს არაპირდაპირი გზით, რაც განპირობებულია ანგიოტენზინ I-ის ანგიოტენზინ II-ად ვერ გარდაქმნის



**ნახ 1.** რენინ-ანგიოტენზინის სისტემის და აგვ 2-ის კონტრეგულაციური მოქმედების სქემა  
 შენიშვნა: ACE- ანგიოტენზინ-გარდაქმნელი ფერმენტი; Ang- ანგიოტენზინი, Cp A- კატეპსინი A, Cx A- კარბოქსიპეპტიდაზა A; NEP- ნეიტრალური ენდოპეპტიდაზა; TOP- ტიმეტ-ოლიგოპეპტიდაზა; POP- პროლილ ენდოპეპტიდაზა; AT1R- ანგიოტენზინ II ტიპი 1 რეცეპტორები; AT2R- ანგიოტენზინ II ტიპი 2 რეცეპტორები.

| ცხრილი 1. მიოკარდიუმზე და სისხლძარღვებზე აგვ 2-ის მოქმედების რეაქციის პროდუქტები   |   |   |
|--|---|---|
| მოქმედება  | რეცეპტორი   | მედიატორი ან მოქმედების მექანიზმი   |
| <b>მიოკარდიუმზე მოქმედება</b>  |   |   |
| <b>ანგიოტენზინ 1-7</b>   |   |   |
| ანგიოტენზინის აქტივაცია  | Mas   | სისხლძარღვოვან-ენდოთელური ზრდის ფაქტორი D (↑); ენდოთელური ზრდის ფაქტორი მატრიქსული მეტალოპროტეინაზა - 9 (↑)   |
| კოლაგენის სინთეზის ზრდა და ფიბრობლასტების პროლიფერაცია   | Mas   | კინაზა, რეგულირებული უჯრედგარე სიგნალებით (↓); ფოსფატაზა ორმაგი სპეციფიურობის ფოსფატაზა 1 (↑); მიტოგენ-აქტივირებული პროტეინკინაზა (↓); პროსტაგლანდინი 2 (↓) |
| წინაგულების ფიბრილაციის განვითარების რისკის შემცირება  | Mas   | კინაზა, რეგულირებული უჯრედგარე სიგნალებით (↓)   |
| კარდიომიოპათიის განვითარების და გამოსატუმების რისკის შემცირება   | Mas   | კინაზა, რეგულირებული უჯრედგარე სიგნალებით (↓); იანუს-კინაზა 2/სასიგნალო ცილა და ტრანსკრიფციის აქტივატორი 3; პროტეინკინაზა C (↑)                             |
| პიპერტროფიის გამოსატუმების შემცირება, გულის განდევნის ფრაქციის, მარცხენა პარკუჭში სისტოლური წნევის, კალციუმის ტრანზიტის პიკური ამპლიტუდის ზრდა | Mas   | NO/ციკლური გუანოზინ მონოფოსფატი (↑); გააქტივებული T-უჯრედების ბირთვული ფაქტორის ტრანსლოკაცია (↓)  |
| NO განპირობებული კარდიოპროტექტორული მოქმედება (არაპირდაპირი მოქმედება)   | ანგიოტენზინის 2 (AT2) და ბრადიკინინი 2 (BK2) ზრდა | ენდოთელური და ნეირონული NO სინთეზა (↑)  |
| <b>ანგიოტენზინ 1-9</b>   |   |   |
| ფიბროზის განვითარების შემცირება  | AT <sub>2</sub> რეცეპტორები                       | კოლაგენი (↓)  |
| პიპერტროფიის განვითარების და გამოსატუმების შემცირება   | AT <sub>2</sub> რეცეპტორები                       | Rho კინაზა (↓)  |

| მოქმედება სისხლძარღვებზე   |   |   |
|--|---|---|
| თრომბოზის განვითარების რისკის შემცირება  | Mas   | Фосфоинозитин 3-киназа (↑);<br>протеин киназа B (↑);  |
| უფრო მეტად გამოხატული ვაზოდილატაცია  | Mas   | Эндотелиальная NO синтаза (↑);<br>NO (↑)  |
|  | Mas   | ფოსფოლიპაზა A2 (↑);<br>არაქიდონის მჟავა (↑);<br>პროსტაციკლინი (↑);<br>პროსტაგლანდინი E2 (↑);<br>ციკლური გუანოზინმოноფოსფატი (↑) |
| სისხლძარღვების გლუკუკონტოვანი უჯრედების მიგრაციის და პროლიფერაციის შემცირება   | რეცეპტორები AT2 და შესაძლებელია BK2                         | პროტეინკინაზა A (↑);<br>ენდოთელური NO სინთეტაზა (↑);<br>NO (↑)  |
|  | Mas   | მიტოგენ-გამაქტივებელი პროტეინკინაზები (↓);<br>კინაზა, რეგულირებული უჯრედგარე სიგნალებით (↓)                                     |
| ანგიოტენზინ 1-9  |   |   |
| უფრო მეტად გამოხატული ვაზოდილატაცია  | AT <sub>2</sub> რეცეპტორები და შესაძლებელია BK <sub>2</sub> | პროტეინკინაზა A (↑);<br>ენდოთელური NO სინთეტაზა (↑);<br>NO (↑)  |
|  | PAT2 რეცეპტორები  | ოქსიდაზა 4 ნიკოტინამიდადენინდინუკლეოტიდფოსფატი (↑)<br>NO (↑)  |
| შენიშვნა: ↑ აქტივაციის ზრდა; ↓ აქტივაციის კლება<br>აგფ და აგფ 2 ასევე განსხვავდება სტრუქტურულ-ფუნქციონალური თავისებურებების მიხედვით: აგფ დიპეპტიდაზაა, ხოლო აგფ 2 - კარბოკსიპეპტიდაზა [3, 5]. |   |   |

შედეგად მისი კონცენტრაციის მომატებით [8], თუმცა ექსპერიმენტულ-კვლევით ლიტერატურაში მსგავსი შედეგების დამადასტურებელი მონაცემები არ არსებობს. ამავდროულად აუცილებელია აღინიშნოს, რომ აგფ არა მარტო ბლოკავს ანგიოტენზინ 1-დან ანგიოტენზინ II-ის წარმოქმნას, არამედ ახდენს ანგიოტენზინ 1-9-ის ანგიოტენზინ 1-7-ად გარდაქმნის რეაქციის ბლოკირებასაც, რომელიც ხორციელდება აგფ-ის მეშვეობით (ნახ.). ეს ყოველივე ანგიოტენზინ 1-7-ის უფრო მეტად გამოხატული კარდიოპროტექტორული თვისებებიდან გამომდინარე, განხილული უნდა იყოს როგორც არასასურველ მოქმედებად, რომელიც გარკვეულ დონემდე ახდენს აგფ 2-ის რენინ-ანგიოტენზინის სისტემაზე კონტრეგულაციური მოქმედების ნივლირებას. შესაძლებელია დავუშვათ, რომ აგფ-ის ბლოკადის პირობებში, გარკვეულწილად მსგავსი ჩარევა აგფ 2-ის რენინ-ანგიოტენზინის სისტემაზე კონტრეგულაციური მოქმედების კუთხით, ფუნქციონალურ დონეზე სწორდება ბრადიკინინის აქტივაციით. თუმცა, აღნიშნული მიიღწევა ისეთი გვერდითი მოვლენების განვითარების ხარჯზე, როგორებიცაა - მშრალი ხველა და ალერგიული რეაქციები (ანგიონევროტული შეშუპება).

ანგიოტენზინ-გარდამქმნელი ფერმენტი 2 და ანგიოტენზინის რეცეპტორების ბლოკატორები მთელ რიგ ექსპერიმენტულ და კლინიკურ კვლევებში ანგიოტენზინ II-ის 1 ტიპის რეცეპტორების ბლოკატორებმა გამოავლინეს აგფ 2-ის ექსპრესირების უნარი (ცხრილი 2). მიზანშეწონილია აღინიშნოს, რომ უმრავლესი კვლევა ამ მიმართულებით ჩატარებული იქნა ცხოველებში, ხოლო ზოგიერთი პუბლიკაცია გამოქვეყნებულია ჩინურ ენაზე ან წარმოდგენილია თეზისების სახით.

საინტერესო კვლევა იქნა ჩატარებული ტანო-სუბეტსუს მიერ (Tanno-Sobetsu Study), რომელიც სწავლობდა არტერიული ჰიპერტენზიის მქონე, იაპონელ პაციენტებში, სხვადასხვა ჯგუფის ანტიჰიპერტენზიული პრეპარატების გავლენას შარდში აგფ 2-ის კონცენტრაციაზე. კვლევაში ჩათული იყო ანგიოტენზინის რეცეპტორების ბლოკატორები - ლობარტანი, ვალსარტანი, ტელმისარტანი, კანდესარტანი, ოლმესარტანი და ასევე ანგიოტენზინგარდამქმნელი ფერმენტის ინჰიბიტორი - ენალაპრილი, მხოლოდ ოლმესარტანმა გამოავლინა აგფ 2-ის შარდში კონცენტრაციის ზრდის საიმედო და გამოხატული უნარი [15], თუმცა მოცემული კვლევის ფარგლებში ჯგუფებში პაციენტები გადანაწილებული იყვნენ მცირე რაოდენობით. ამგვარად, ყველაზე ხშირად ქვეყნდება პუბლიკაციები,

| ცხრილი 2. აგფ 2-ის ექსპრესიაზე მოქმედი ანგიოტენზინის რეცეპტორების ბლოკატორები |                          |   |
|---|--------------------------|---|
| დასახელება  | ექსპრესია აგფ 2          | აგფ 2-ის ექსპრესიაზე მოქმედების არ ქონა |
| ლობარტანი   | [7, 11, 12, 13, 14, 18]  | [15]                                    |
| ოლმესარტანი   | [11, 13, 15, 16, 17, 18] | [27]                                    |
| ტელმისარტანი  | [11, 19, 20, 21, 22]     | [15, 18]                                |
| ვალსარტანი  | [23, 24]                 | [15, 18, 25]                            |
| საკუბიტრილ/ვალსარტანი   | [25]                     |   |
| კანდესარტანი  | [18]                     | [15]                                    |
| ამილსარტანი   | [27, 28]                 |   |
| ეპროსარტანი   | [29]                     |   |
| ირბესარტანი   | [30, 31, 32, 33]         | [18]                                    |

რომლებიც უკავშირდება აგფ 2-ზე სამი ანგიოტენზინის რეცეპტორების ბლოკატორის მოქმედებას, კერძოდ - ლოზარტანის, ოლმესარტანის და ტელმისარტანის. ამასთანავე ოლმესარტანი განეკუთვნება ყველაზე მეტად შესწავლილ საშუალებას ამ ჩამონათვალიდან, რომელსაც გააჩნია უპირატესობა სხვა საშუალებებთან აგფ 2-ის აქტივობის ზრდის თვალსაზრისით. აღნიშნული ჰიპოთეზა დადასტურდა პირდაპირ-შედარებით კვლევებში, თუმცა მოცემული კვლევების ფარგლებში პაციენტები ჯგუფებში გადანაწილებულები იყვნენ საკმაოდ მცირე რაოდენობებით.

კვლევით ლიტერატურაში, სადაც მოცემულია ინფორმაცია COVID-19-ის დროს ანგიოტენზინის რეცეპტორების ბლოკატორების აგფ 2-ზე მოქმედების თვალსაზრისით, საერთოდ არ ეთმობა ყურადღება გულის უკმარისობის სამკურნალო ახალ, ჰიბრიდულ პრეპარატს საკუბიტროლ/ვალსარტანს, მაგრამ ამოღო არსებობს მონაცემები ამ სამკურნალო საშუალების აგფ 2-ზე მასტიმულირებელი მოქმედების მიმართულებით (იხილეთ ცხრილი 2).

მთლიანობაში, დამაჯერებლად საუბარი ანგიოტენზინის რეცეპტორების ბლოკატორების კლასის პრეპარატების აგფ 2-ის ექსპრესიაზე გავლენის მოხდენის თვალსაზრისით შეუძლებელია, ასევე შეუძლებელია აბსოლუტური დამაჯერებლობით მტკიცება, იმ შემთხვევაშიც კი თუ ანგიოტენზინის ბლოკატორი იმოქმედებს აგფ 2-ზე, რამდენად გამოიწვევს აღნიშნული რაიმე კლინიკური შედეგის დადგომას.

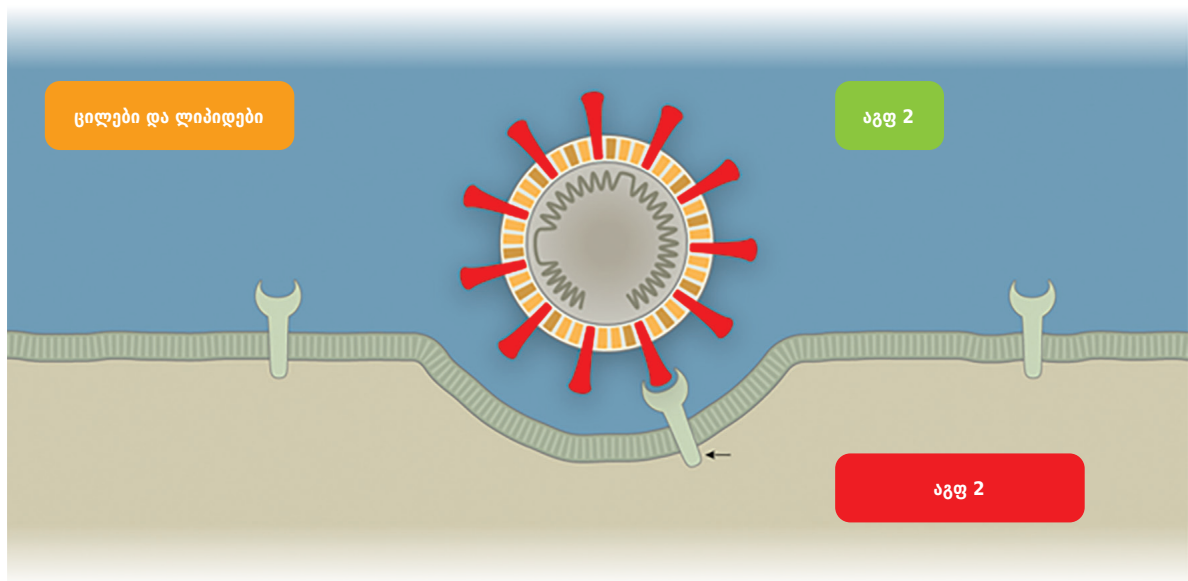
ამასთანავე, ანგიოტენზინ II-ის 1 ტიპის რეცეპტორების ბლოკირებაზე ანგიოტენზინის რეცეპტორების ბლოკატორების მოქმედება შესაძლებელია ახსნილი იქნას ნევროლოგიური პაციენტების აღწერილობითი ჰიპოთეზით, რომელიც ცნობილია ფურნიეს ჰიპოთეზის დასახელებით [34, 35], აღნიშნული ჰიპოთეზის არსი დაკავშირებულია ანგიოტენზინ II-ის 1 ტიპის რეცეპტორების ბლოკირების ფონზე ანგიოტენზინ II-ის კონცენტრაციის მატებასთან, რომლის რეალობაცია ხდება მეორე ტიპის

რეცეპტორების მეშვეობით, რაც თავის მხრივ, ძირითადში ვლინდება ქსოვილზე დამცველობითი მოქმედებით. ლოგიკურია ასევე დაშვება, რომ ანგიოტენზინ II-ის კონცენტრაციის მატებამ შესაძლებელია გამოიწვიოს, რენინ-ანგიოტენზინის სისტემაში აგფ 2-ის კონტრმარეგულირებელი მოქმედების აქტივირება და ანგიოტენზინ 1-7-ის და ანგიოტენზინ 1-9-ის წარმოქმნა.

**აგფ 2 და COVID-19**

SARS-ის ეპიდემიის დროს 2003 წელს გამოჩნდა, რომ კორონავირუსს SARS-CoV-ს უკრძღვი შესაძლებელია და მისი გენეტიკური პროგრამის რეალიზაციისთვის სჭირდება აგფ 2 [36]. COVID-19-ის ეპიდემიის დროს ასევე დადასტურდა, რომ კორონავირუსს SARS-CoV-2-ს უკრძღვი შესაძლებელია ასევე სჭირდება აგფ 2 [37]. ეს ინფორმაცია დაედო საფუძვლად სხვადასხვა პუბლიკაციებში (მათ შორის სამეცნიერო-პოპულარული ხასიათის) პერიოდულად დისკუსირებულ მოსაზრებას, პრეპარატებს, რომლებსაც შეუძლიათ აგფ 2-ის ექსპრესიის ზრდა, თეორიულად შეუძლიათ COVID-19-ით ინფიცირების რისკის ზრდა (ნახატი 2). თუმცა, ამ დროისთვის, არ არსებობს არანაირი დადასტურებული ფაქტები აგფ 2-ის ექსპრესიაზე დადებითად მოქმედი პრეპარატების შესახებ და მათ მიერ COVID-19-ით ინფიცირების რისკის ზრდასთან დაკავშირებით (ნახატი 2). ამავდროულად, არ არსებობს რაიმე სახის დადასტურებული მოსაზრება, დაკავშირებული აგფ 2-ის ექსპრესიაზე დადებითად მოქმედი პრეპარატების და მათ მიერ COVID-19-ით ინფიცირების რისკის ზრდასთან მიმართებაში. უფრო მეტიც, პირიქით, განიხილება მოსაზრება პირველ რიგში ანგიოტენზინის რეცეპტორის ბლოკატორების კორონავირუსის ინფექციაზე, რომელიც მიმდინარეობს ფილტვების მიმე დაზიანებით და განპირობებულია, როგორც SARS-CoV -ით, ისე SARS-CoV-2-ით დადებითი მოქმედების შესახებ [39]. ამ ერთი შეხედვით პარადოქსული მოსაზრების ახსნა შესაძლებელია, ზემოთ აღწერილი ფურნიეს ჰიპოთეზით.

**ნახ 2.** SARS-CoV -ით, ისე SARS-CoV-2-ის უკრძღვი შეღწევის გზები [38]



| ცხრილი 3. COVID-19-ის ფონზე აგვ 2-ის ექსპრესია და ფიტვების დაზიანება |   |  |
|--|---|--|
| პერიოდი  | თეორიულად ცუდი  | თეორიულად კარგი  |
| კონტაგიოზური ინკუბაციური   | შესაძლებელია ხელი შეუწყოს უჯრედში ვირუსის შეღწევას და დაავადების განვითარებას, მაგრამ არავის დაუმტკიცებია პრეპარატების აგვ 2-ის ექსპრესიაზე მოქმედება COVID-19-ის ფონზე |  |
| კლინიკური მანიფესტაცია   | დადგენილი   | რესპირატორული დისტრეს სინდრომის ფონზე, აგვ 2-ის ექსპრესია, ისევე როგორც მიზანმიმართული აგვ ბლოკატორების და ზოგიერთი სხვა პრეპარატის (კალციუმის ანტაგონისტების, დიურეტიკების) გამოყენებამ და ანგიოტენზინ II-ის მეორე ტიპის რეცეპტორების აქტივაციამ, შესაძლებელია დადებითი გავლენა მოახდინოს როგორც საერთო, ისე ადგილობრივ სისხლისმიმოქცევაზე და ასევე ბრონქების მდგომარეობაზე, მაგრამ მონაცემები, რომლებიც გადაჭრით დაადასტურებდა აღნიშნულს და მოახდენდა საერთაშორისო რეკომენდაციის ჩამოყალიბებას, ამ ეტაპზე არასაკმარისია. |
| პნევმონია  |   |  |
| გადანწყვტა   |   |  |

ზის დახმარებით, კერძოდ, ანგიოტენზინ II-ის მეორე ტიპის რეცეპტორების მოქმედების ზრდით და ამასთანავე, მათი დადებითი გავლენით რენინ-ანგიოტენზინის სისტემაში აგვ 2-ის ექსპრესიაზე და კონტრეგულაციური მოქმედების ზრდით.

ამგვარად, მოცემული პრეპარატების მოქმედების მექანიზმები, რომელსაც შეუძლია გავლენა მოახდინოს აგვ 2-ზე და ასევე COVID-19-ის განვითარებასა და მიმდინარეობაზე, მათზე არსებული მონაცემების შეკრების მეშვეობით შეგვიძლია წარმოვადგინოთ შემდეგნაირად (ცხრილი 3).

COVID-19-ის მქონე პაციენტების მკურნალობის მიზნით ანგიოტენზინის რეცეპტორების ბლოკატორების გამოყენება აქტიურად იყო მხარდაჭერილი მთელი რიგი ავტორების მხრიდან [40-42]. 2020 წლის აპრილის ბოლოს გამოქვეყნებულ პუბლიკაციაში P. Zhang et al. [42] შესწავლილია ანგიოტენზინის გარდამქმნელი ფერმენტის/ანგიოტენზინის რეცეპტორის ბლოკატორის თერაპიული მოქმედება COVID-19-ის და არტერიული ჰიპერტენზიის მქონე 1128 სტაციონარულ პაციენტში. მათი საშუალო ასაკი იყო 64 წელი. ავტორებმა აწარმოეს ჯგუფებს შორის ოთხეტაპიანი შედარების პროცესი. სიკვდილიანობის დაუკორექტირებელი მაჩვენებელი 2-ჯერ ნაკლები იყო თერაპიულ ჯგუფში (3.7%-ი 9.8%-თან შედარებით;  $p=0.01$ ). შემდგომში, კოქსის მოდელში, სადაც მოცემული იყო შერეული ეფექტები და მაჩვენებლები პაციენტები დაყოფილები იყვნენ ასაკის და სქესის მიხედვით. თანმდევი პათოლოგიის არსებობისას, ჰოსპიტალიზაციის პერიოდში მკურნალობისას დადგინდა, რომ ყველა მიზეზით სიკვდილიანობის რისკი გაცილებით მცირე იყო იმ ჯგუფში რომელშიც პაციენტები იღებდნენ ანგიოტენზინის რეცეპტორის ბლოკატორს (დაკორექტირებული რისკის ფარდობა იყო 0.42; 95%, სანდოობის ინტერვალი - 0.19-0.92;  $p=0.03$ ). ასევე ავტორებმა შეთავსების ინდექსის გათვალისწინებით, ჩაატარეს პაციენტთა შერჩეული წყვილების შედარება, სადაც ასევე სიკვდილიანობის მაჩვენებელი იყო გაცილებით დაბალი სამკურნალო ჯგუფში (0.37; 95%; სანდოობის ინდექსი 0.15-0.89;  $p=0.03$ ). დასკვნისთვის ამავე ავტორების ჯგუფმა შეთავსების ინდექსის გათვალისწინებით შეარჩიეს ჯგუფებში პაციენტები, რომლებიც იტარებდნენ აგვ ინჰიბიტორებით

მკურნალობას და ასევე ჯგუფში, რომელშიც პაციენტები იტარებდნენ სხვა ანტიჰიპერტენზიული პრეპარატებით მკურნალობას შედეგი აღმოჩნდა იგივენაირი - სიკვდილიანობა ჯგუფში რომელშიც პაციენტები იღებდნენ ანგიოტენზინის რეცეპტორის ბლოკატორს იყო გაცილებით დაბალი, იმ ჯგუფთან შედარებით, რომელიც იღებდა სხვა ანტიჰიპერტენზიულ საშუალებას (0.12-0.70;  $p=0.01$ ). მოცემული კვლევის ავტორები ამ ეტაპზე იჩენენ სიფრთხილეს დაფიქსირებული მონაცემების ინტერპრეტირების მიმართულებით, თუმცა მიიჩნევენ, რომ მათ მიერ მიღებული მონაცემები სულ მცირე ადასტურებენ COVID-19-ის ფონზე ანგიოტენზინის რეცეპტორების ბლოკატორების გამოყენებისას არ იზრდება სიკვდილიანობის რისკი. მოცემულ ნაშრომში ასევე აღნიშნულია COVID-19-ის მქონე პაციენტებში, არსებული მკურნალობის ფონზე ასევე მცირდება კორონავირუსის გართულებების განვითარების ალბათობა.

დღესდღეობით, ყველა მსოფლიოში აღიარებული ორგანიზაციის პოზიცია კარდიალური პათოლოგიის მქონე პაციენტებში, არტერიული ჰიპერტენზიის მკურნალობის დროს, აგვ 2-ის ექსპრესიაზე მოქმედი, მათ შორის ანგიოტენზინის ბლოკატორების გამოყენებისას, არ არის დაფუძნებული პრეპარატების პოტენციურ რისკთან/უპირატესობასთან მიმართებაში საწინდო მონაცემებზე. ამ ყოველივეს გათვალისწინებით, ჩრდილოამერიკული და ევროპული ორგანიზაციები რეკომენდაციას უწევენ გულსისხლძარღვთა სისტემის პათოლოგიის მქონე პაციენტებში, COVID-19 ფონზე, ანგიოტენზინის რეცეპტორების ბლოკატორებით მკურნალობის გაგრძელებას, ვინაიდან მოცემულ თერაპიაზე უარის თქმამ შესაძლებელია გამოიწვიოს პაციენტის კარდიალური სტატუსის დესტაბილიზაცია და მისი პროგნოზის გაუარესება [43-45].

2020 წლის აპრილის თვეში ევროპულმა კარდიოლოგიურმა საზოგადოებამ გამოაქვეყნა სახელმძღვანელო კარდიოლოგიური პაციენტების მართვასთან დაკავშირებით COVID-19-ის დროს, სადაც მოცემული იყო სათანადო და აქტუალური პუბლიკაციები ანგიოტენზინის რეცეპტორების ბლოკატორების გამოყენების შესახებ COVID-19-ის მქონე პაციენტებში [45]. ამ პრობლემის ღრმა ანალიზს ონლაინ, მუდმივ განახლებად რეჟიმში

ში აწარმოებს Nephrology Journal Club-ის (NephJC) კოლექტივი, ისინი გვანვდიან რამდენადაც შესაძლებელია სრულ ინფორმაციას ანგიოტენზინის რეცეპტორების ბლოკატორების მოქმედების შესახებ აგფ 2-ზე, ასევე უკრედებზე არსებულ აგფ 2-ის ექსპრესიის შემცველ პრეპარატების შესახებ და მათ გავლენას COVID-19-ის განვითარების რისკზე და გამოსავალზე ამ დაავადების მძიმე ფორმის განვითარების დროს.

### აგფ 2-ის ექსპრესია და კიდევ რა?

დასასრულს, ალბათ, მიზანშეწონილია ყურადღების გამახვილება ანგიოტენზინ II-ის 1 ტიპის რეცეპტორების პირდაპირი ბლოკადის გარეშე აგფ 2-ის ექსპრესიაზე მოქმედ კიდევ ორ მომენტზე. პირველი მათგანია მინერალოკორტიკოიდული რეცეპტორების ანტაგონისტების გამოყენება (რომელიც ამ დროისთვის გადის რენესანსის პერიოდს და საკმაოდ გავრცელებულია კარდიოლოგიური პათოლოგიის მქონე პაციენტების მკურნალობისას, განსაკუთრებით ამერიკის შეერთებულ შტატებში და ევროპაში და მეორე ფაქტორია თანმდევი პათოლოგიები, კერძოდ - შაქრიანი დიაბეტი და თირკმლების დაზიანება [29, 47, 48]. სავსებით შესაძლებელია, რომ ამ ფაქტორებმა შესაძლებელია გავლენა მოახდინონ COVID-19-ის განვითარების რისკის ზრდაზე.

საინტერესოა აღინიშნოს, COVID-19-ის მკურნალობის მეთოდების შერჩევასთან დაკავშირებით არსებობს ორი ურთიერთსაწინააღმდეგოდ მიმართული სტრატეგია. ერთი სტრატეგიის ფარგლებში მუშავდება აგფ 2-ის ბლოკატორების გამოყენების საკითხი, თუმცა მოცემულმა სტრატეგიამ შესაძლებელია გავლენა მოახდინოს რენინ-ანგიოტენზინის სისტემასთან მიმართებაში აგფ 2-ის კონტრმარეგულირებელ მოქმედებაზე და აქედან გამომდინარე ეს სტრატეგია სადისკუსიოა. მახვილგონივრულ და გარკვეულწილად მოულოდნელ გადანწყვეტად შეგვიძლია მივიჩნიოთ D. Batlle et al.-ის [49] და სხვა მკვლევარების მიერ შემოთავაზებული სტრატეგია, რომლებიც სწავლობენ აგფ 2-ის ხსნადი ფორმების მაღალი დოზებით შეყვანას ვენურ სისტემაში „მონინააღმდეგის ყურადღების გადატანის მიზნით“, კონკრეტულად SARS-CoV-2-ის უკრედებზე არსებულ აგფ 2-დან. ჯერჯერობით უცნობია რამდენად გაამართლებს აღნიშნული სტრატეგია.

### დასკვნები

1. COVID-19-ის განვითარება მეტად სავარაუდოა დაკავშირებული იყოს აგფ 2-ის მონანილეობით SARS-CoV-2-ის უკრედებში შეღწევასთან. აგფ 2-ის კონტრმარეგულირებელი გავლენა რენინ-ანგიოტენზინის სისტემაზე წარმოადგენს საკმაოდ მნიშვნელოვან და გულსისხლძარღვთა სისტემის ნეიროჰორმონალური კონტინიუმის ნაკლებად შესწავლილ მოცემულობას, რომელიც განაპირობებს კარდიო და ორგანულ პროტექციას.
2. დღესდღეობით არ არსებობს საიმედო მონაცემები იმის შესახებ თუ რამდენადაა დამოკიდებული აგფ 2-ის ექსპრესია სხვადასხვა კარდიოლოგიური პრეპარატის გამოყენებაზე (მინერალოკორტიკოიდული რეცეპტორების ბლოკატორების, აგფ

ინჰიბიტორების და ანგიოტენზინის გარდაქმნელი ფერმენტის) და თუ აღნიშნული გავლენა წარმოადგენს კლინიკურად მნიშვნელოვან ფაქტორს COVID-19-ის განვითარებაში.

3. თანამედროვე პირობებში არსებობს უფრო მეტი მონაცემი, იმის შესახებ, რომ ანგიოტენზინის გარდაქმნელი ფერმენტი არაპირდაპირი გზით არ მოქმედებს აგფ 2-ის ექსპრესიაზე, ხოლო ანგიოტენზინის რეცეპტორების ბლოკატორებისთვის მსგავსი მოქმედება არ წარმოადგენს კლასისთვის დამახასიათებელ ეფექტს, შედარებითი კვლევების შედეგებზე დაყრდნობით ეს თვისება უფრო გამოხატული აქვს ოლმესარტანს, შედარებით ნაკლებად - ლოზარტანს, ტელმისარტანს და ირბესარტანს, რაც სავარაუდოდ, მიზანშეწონილია გათვალისწინებული იყოს COVID-19-ის პანდემიის ფონზე, ანტიჰიპერტენზიული მკურნალობის თავდაპირველად დანიშვნის დროს. ამასთანავე, აუცილებელია გათვალისწინებული იყოს, რომ შედარებითი კვლევები, რომელიც სწავლობდა ანგიოტენზინის რეცეპტორების გავლენას აგფ 2-ის ექსპრესიაზე ჩატარებული იქნა საკმაოდ მცირე რაოდენობის პაციენტებში.
4. აგფ 2-ის ექსპრესიაზე აგრეთვე გავლენა შესაძლებელია მოახდინოს გულის უკმარისობის სამკურნალო ახალმა პრეპარატმა საკუბიტრილ/ვალსარტანმა, რომელიც წარმოადგენს მინერალოკორტიკოიდული რეცეპტორების ანტაგონისტს. ამასთანავე, აგფ 2-ის აქტივობა იზრდება სხვადასხვა პათოლოგიური მდგომარეობების დროს (მაგალითად, შაქრიანი დიაბეტის და თირკმლების დაზიანების დროს)
5. ანგიოტენზინის რეცეპტორების ბლოკატორების გამოყენებამ შესაძლებელია დადებითი გავლენა მოახდინოს COVID-19-ის და არტერიული ჰიპერტენზიის მქონე, ჰოსპიტალიზირებულ პაციენტებზე, სხვა ანტიჰიპერტენზიული საშუალებების გამოყენებასთან შედარებით, რაც ამ დროისთვის დადასტურდა ჩინელ პაციენტებში ჩატარებულ ერთ დიდ რეტროსპექტულ კვლევაში. ეს შედეგები, სავარაუდოდ, ადასტურებენ ანგიოტენზინის რეცეპტორების ბლოკატორების კლასის პრეპარატების ეფექტს მოცემული კატეგორიის პაციენტებთან მიმართებაში, იმდენად რამდენადაც, სხვა შემთხვევაში მსგავსი სტატისტიკურად დადასტურებული შედეგების მიღება ნაკლებად სავარაუდო იქნებოდა.
6. გულსისხლძარღვთა დაავადების მქონე, COVID-19-ის მქონე პაციენტებმა, რომლებიც მკურნალობას იტარებენ ანგიოტენზინის რეცეპტორების ბლოკატორებით არ უნდა თქვან უარი ამ პრეპარატებით მკურნალობაზე, რადგან ასეთმა გადანწყვეტილებამ შესაძლებელია უარყოფითი გავლენა მოახდინოს მათ პროგნოზზე.
7. ახალი, მაღალი ხარისხის, ყურადღებით დაგეგმილი კვლევების ფონზე, პოზიცია ამ საკითხთან მიმართებაში შესაძლებელია შეიცვალოს.

**ლიტერატურის ნუსხა იმყოფება რედაქციაში (წყარო 57)**

# ნეპრილიზინის მეტაბოლური გზა გულის უკმარისობის დროს: საქუბიტრილის/ვალსარტანის გამოყენების მიმოხილვა და სახელმძღვანელო მითითებები

**პარდიპ ს. ჯჰუნდი, ჯონ ჯ. ვ. მაკმიური**  
BHF-ის გულ-სისხლძარღვთა კვლევის ცენტრი, გულ-სისხლძარღვთა და სამედიცინო მეცნიერებების ინსტიტუტი, გლაზგოს უნივერსიტეტი, გლაზგო, გაერთიანებული სამეფო  
**Pardeep S Jhund, John J V McMurray**

მიმონერა ექ. **პარდიპ ს. ჯჰუნდისთან [Pardeep S Jhund]**, ბრიტანეთის გულის ფონდის გულ-სისხლძარღვთა კვლევის ცენტრი, გლაზგოს უნივერსიტეტი, 126 უნივერსიტეტის მოედანი, გლაზგო G12 8TA, გაერთიანებული სამეფო; pardeep.jhund@glasgow.ac.uk

## აბსტრაქტი

ისეთი ნეიროჰუმორული მეტაბოლური გზების ინჰიბირება, როგორებიცაა რენინ-ანგიოტენზინ-ალდოსტერონი და სიმპათიკური ნერვული სისტემა, ცენტრალური რგოლია გულის უკმარისობის (HF) გაგებასა და მკურნალობაში. პირიქით, ბოლო დრომდე, ნეიროჰუმორული სისტემების პოტენციურად სასარგებლო აუგმენტაციას, როგორცაა ნატრიურული პეპტიდების გამოყენება, შეზღუდული თერაპიული წარმატება ჰქონდა. სინთეზური ნატრიურული პეპტიდების გამოყენება არ აუმჯობესებდა გამოსავლებს მწვავე HF-ის დროს, მაგრამ ნატრიურული სისტემის მოდულაცია, იმ ფერმენტის ინჰიბირების გზით, რომელიც ახდენს ნატრიურული (და სხვა ვაზოაქტიური) პეპტიდების შემცირებას, ნეპრილიზინმა დაამტკიცა, რომ წარმატებულია. მხოლოდ ნეპრილიზინით ინჰიბირების ან ნეპრილიზინ-ანგიოტენზინგარდამქმნელი ფერმენტის (ACE) ინჰიბირების დუალური მიდგომის თავდაპირველი წარუმატებლობის შემდეგ, ანგიოტენზინის რეცეპტორის ნეპრილიზინის ინჰიბიტორის (ARNI) პროსპექტული შედარება ACEI-სთან, გულის უკმარისობის გლობალური ავადობისა და სიკვდილობის განსაზღვრისთვის კვლევის დროს (PARADIGM-HF), კვლევამ აჩვენა, რომ ავადობა და სიკვდილობა შეიძლება გაუმჯობესდეს ანგიოტენზინის რეცეპტორის ბლოკატორი ნეპრილიზინის ინჰიბიტორით საქუბიტრილი/ვალსარტანით (წარსულში ცნობილი, როგორც LCZ696). ACE-ის ინჰიბიტორ ენალაპრილთან შედარებით, საქუბიტრილი/ვალსარტანი ამცირებდა პირველადი შედეგის დადგომას (გულ-სისხლძარღვთა მიხედვით სიკვდილი ან ჰოსპიტალიზაცია HF-ის გამო) 20%-ით, ყველა მიხედვით სიკვდილობის 16%-იანი შემცირებით. ეს აღმოჩენები გვამცნობენ, რომ საქუბიტრილი/ვალსარტანმა უნდა ჩაანაცვლოს ACE-ის ინჰიბიტორი ან ანგიოტენზინის რეცეპტორის ბლოკატორი, HF-ის და განდევნის შემცირებული ფრაქციის მქონე სიმპტომური პაციენტების მკურნალობის საფუძველი (NYHA II-IV). ეს მიმოხილვა გამოიკვლევს ნეპრილიზინის ინჰიბირების ფონურ მდგომარეობას HF-ის დროს, PARADIGM-HF კვლევის შედეგებს და შემოგვთავაზებს სახელმძღვანელო მითითებებს, თუ როგორ უნდა მოხდეს საქუბიტრილი/ვალსარტანის გამოყენება კლინიკურ პრაქტიკაში.

რენინ-ანგიოტენზინ-ალდოსტერონის სისტემა (RAAS) წარმოადგენს გულის უკმარისობის (HF) პათოფიოლოგიის საფუძველს და მისი მოდულაცია ცენტრალურია, ახდენს რა დაავადების პროცესის ცვლილებას HF-ის დროს, განდევნის შემცირებული ფრაქციით (HF-REF). წარმატებულმა რანდომიზებულმა კონტროლირებულმა კვლევებმა მოახდინა იმის დემონსტრირება, რომ RAAS-ის ბლოკადა აუმჯობესებს ავადობასა და სიკვდილობას HF-REF-ის მქონე პაციენტებში [1-3]. შედეგად, უმჯობესდება HF-REF-ის პროგნოზი, მიუხედავად იმისა, რომ იგი მაინც სუსტი რჩება [4], ვინაიდან წარმოადგენს კომპლექსურ სინდრომს, რომელიც მოიცავს მრავალ ნეიროჰორმონალურ მეტაბოლურ გზას. ამგვარად, საჭიროა დამატებითი თერაპია, რათა გაუმჯობესდეს ამ პაციენტების გამოსავლები.

## ნატრიურული პეპტიდის სისტემა

ნატრიურული პეპტიდის სისტემის მრიცხველი არეგულირებს RAAS-ის რეგულაციის საზიანო ეფექტებს, რომლებიც ვლინდება HF-REF-ის დროს, ახდენს არგინინ ვაზოპრესინის სეკრეციის ინჰიბირებას და ავტონომიური ნერვული სისტემის მოდულირებას, იმ გზით, რომლითაც მათ მეტად სავარაუდოდ ექნებათ სასარგებლო მოქმედება ამ სინდრომზე [5]. ნატრიუმისა და წყლის შეკავება და ვაზოკონსტრიქცია, რომელიც

გამოწვეულია RAAS-ის და სიმპათიკური ნერვული სისტემის აქტივაციით და ვაზოპრესინის მოქმედება, იწვევს მომატებულ პარაკუჭების წინასწარ და შემდგომ დატვირთვას და კედელზე მომატებულ სტრესს, რაც, თავის მხრივ, იწვევს პრე-პრო B-ტიპის ნატრიურული პეპტიდის (BNP) წარმოებას, რომელიც იშლება BNP-ად და N-ტერმინალურ პროBNP-ად (NT-პროBNP). ნატრიურული პეპტიდების გამოშვება შეიძლება ასევე განპირობებული იყოს სხვა ნეიროჰორმონების დონე-



ებით, როგორებიცაა ანგიოტენზინი II და ენდოთელინი [6]. BNP პეპტიდი მოქმედებს იმგვარად, რომ ხელს უწყობს ნატრიურემს და ვაზოდილატაციას (NT-პრო-BNP ფიზიოლოგიურად არააქტიურია). წინაგულოვანი დაჭიმვა იწვევს პრე-პრონინაგულოვან ან A-ტიპის ნატრიურეზული პეპტიდის წარმოქმნას და საბოლოო ჯამში, წინაგულოვანი ნატრიურეზული პეპტიდის (ANP) წარმოქმნას, რომელსაც BNP-ის მსგავსი ბიოლოგიური მახასიათებლები აქვს [5]. უროდილატინი (რომელიც სტრუქტურულად კავშირშია ANP-სთან), წარმოიშობა თირკმელებში, იმავე წინამორბედიდან [7]. C-ტიპის ნატრიურეზული პეპტიდი (CNP) წარმოქმნება ენდოთელიური უჯრედებიდან და მოქმედებს, როგორც პარაკრინული სისტემა, მაგრამ ნაწილობრივ მოციკულირე სისხლში, მცირე კონცენტრაციებით [5]. გამოყენებული იყო ორი სტრატეგია, HF-REF-ის დროს ცდისა და გაუმჯობესებისთვის, ამ მეტაბოლური გზის მოდულაციის გზით. პირველია ეგზოგენური ნატრიურეზული პეპტიდების გამოყენება.

ნესირიტიდი, ადამიანის რეკომბინანტური BNP, თავდაპირველად აჩვენებდა პოტენციურ სასარგებლო ეფექტებს ჰემოდინამიკასა და ნატრიურეზზე HF-REF-ის მქონე პაციენტებში [8]. თუმცა, დიდმასშტაბიან რანდომიზებულ კონტროლირებულ კვლევაში, ნესირიტიდს არ ჰქონდა წარმატებული ეფექტი გამოსავლების გაუმჯობესებაზე (მიუხედავად იმისა, რომ მან გააუმჯობესა დისპნოე) [9]. მიუხედავად იმისა, რომ კარპერიტიდი (რეკომბინანტული ANP) იაპონიაში გამოიყენება მწვავე HF-ის მკურნალობისთვის, არ არსებობს მძლავრი მტკიცებულება, რომელიც მხარს უჭერს ამ პრაქტიკას [10]. მეორე სტრატეგიაა ნატრიურეზული პეპტიდების დაშლის ინჰიბირება. ANP, BNP, CNP და უროდილატინი იშლება და ინაქტივირდება მემბრანის შეჭიდებული ენდოპეპტიდაზას, ნეპრილიზინის მიერ (ინსულინის მადეგრადირებელი ფერმენტის მსგავსად). ნეპრილიზინი ნაწილობრივ მრავალ ქსოვილში, მაგრამ მისი განსაკუთრებით მაღალი კონცენტრაციაა თირკმელებში. ნატრიურეზული პეპტიდები სუფთავდება ნატრიურეზული პეპტიდის კლირენსის რეცეპტორით (NPRC და NPRC3).

**ნეპრილიზინის თავდაპირველი ინჰიბიტორები**

ნეპრილიზინის ინჰიბიტორების თავდაპირველი მცდელობები პერორალური (რაცეკოდოტრილი [11]) და ინტრავენური (კანდოქსატრილატი [12]) ფორმულების გამოყენებით, წარმატებული იყო ნატრიურეზის ხელშეწყობისა და ANP-ის შარდით ექსკრეციის თვალსაზრისით.

ნეპრილიზინის სხვა ინჰიბიტორს (ეკადოტრილი) მსგავსი ეფექტები ჰქონდა [13]. თუმცა, პერორალური პროპრეპარატ კანდოქსატრილის ქრონიკული გამოყენების კვლევამ აჩვენა, რომ სისხლის წნევის თავდაპირველი დაქვეითება არ იყო მდგრადი და ამგვარად, მოხდა მისი შემუშავების შეჩერება [14].

ეს შეიძლება აიხსნას იმის აღმოჩენით, რომ ნეპრილიზინი ასევე შლის ანგიოტენზინ II-ს [15-17]. ამგვარად, მხოლოდ ნეპრილიზინის ინჰიბირება, როდესაც ხდება ნატრიურეზული პეპტიდების დონეების ზრდა, ასევე ზრდის ანგიოტენზინ II-ის დონეებს (და ნეპრილიზინის სხვა

ნეპრილიზინის ინჰიბიტორების პრობლემის გადაწყვეტა დუალური აღმოჩნდა RAAS-ის ბლოკადისა და ნატრიურეზული პეპტიდის სისტემის გზით (ნახატი 1). ვინაიდან ცნობილია, რომ ACE-ის ინჰიბიტორები აუმჯობესებენ გამოსავლებს, ლოგიკური ჩანდა, რომ მომხდარიყო ACE-ის ინჰიბიტორის კომბინაცია ნეპრილიზინის ინჰიბიტორთან. კომბინირებული ACE და ნეპრილიზინის ინჰიბიტორი ომაპატრილატი შესწავლილი იყო დიდი ზომის რანდომიზებულ კონტროლირებულ კვლევაში 10 მგ ენალაპრილის წინააღმდეგ, ომაპატრილატი ენალაპრილის წინააღმდეგ რანდომიზებულ კვლევაში მოვლენათა შემცირების (OVERTURE) კვლევაში [18]. პირველადი შედეგი - ყველა მიზეზით სიკვდილობა ან HF-სთან დაკავშირებული ჰოსპიტალიზაცია არ შემცირებულა ომაპატრილატისგან. მიუხედავად იმისა, რომ სხვა მეორეული შედეგები გვთავაზობდნენ ომაპატრილატის სარგებელს (ყველა მიზეზით სიკვდილობა ან კარდიოვასკულარული (CV) ჰოსპიტალიზაცია 9%-ით დაბალი იყო ომაპატრილატის ჯგუფში), ანგიოედემას სისხშირე გაცილებით მაღალი იყო ომაპატრილატის ჯგუფში.

**ნეპრილიზინისა და ACE-ის ორმაგი ინჰიბირება**

როგორც ACE, ისე ნეპრილიზინი შლიან ბრადიკინინს და ომაპატრილატს, ასევე ახდენენ ამინოპეპტიდაზა P-ის ინჰიბირებას, რომელიც ახდენს ბრადიკინინის კატაბოლიზმს. ამგვარად, ბრადიკინინის წინასწარი განზრახვის გარეშე ჭარბი პოტენცირება და შედეგად გამოწვეულმა ანგიოედემის მაღალმა დონეებმა გამოიწვია ამ პრეპარატის კლინიკური შემუშავების შეწყვეტა.

როგორც ACE, ისე ნეპრილიზინი შლიან ბრადიკინინს და ომაპატრილატს, ასევე ახდენენ ამინოპეპტიდაზა P-ის ინჰიბირებას, რომელიც ახდენს ბრადიკინინის კატაბოლიზმს. ამგვარად, ბრადიკინინის წინასწარი განზრახვის გარეშე ჭარბი პოტენცირება და შედეგად გამოწვეულმა ანგიოედემის მაღალმა დონეებმა გამოიწვია ამ პრეპარატის კლინიკური შემუშავების შეწყვეტა.

**ანგიოტენზინის რეცეპტორის ბლოკატორი ნეპრილიზინის ინჰიბიტორები**

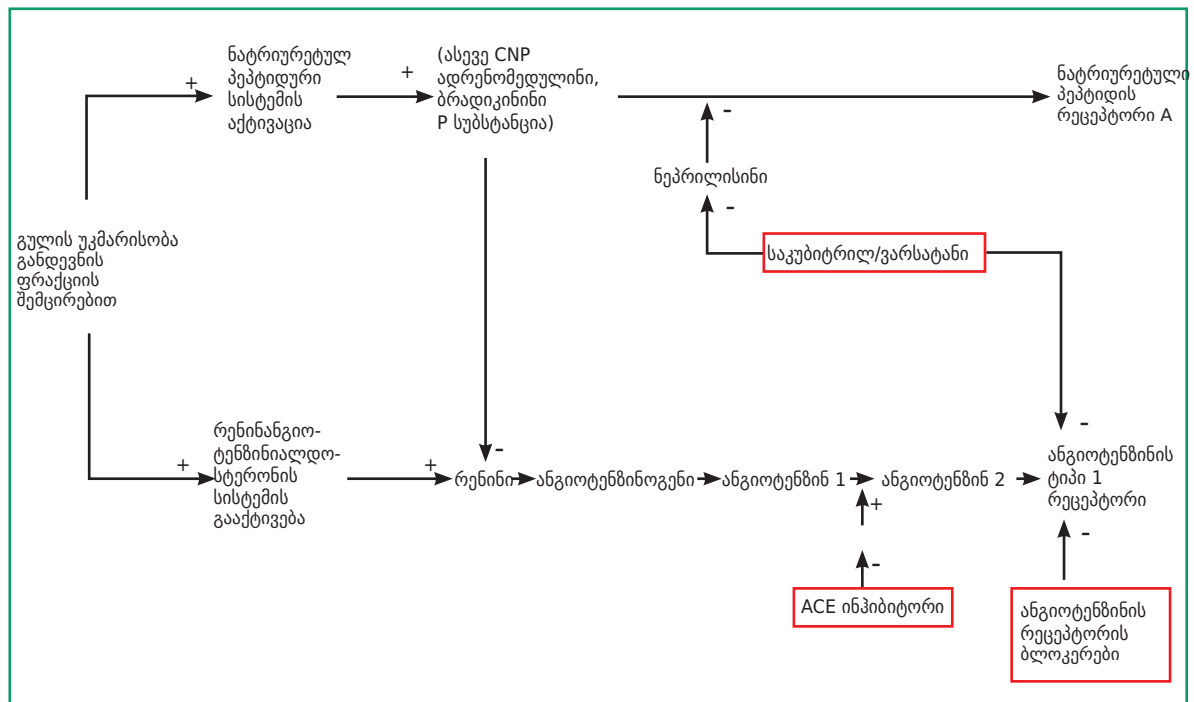
ანგიოტენზინის რეცეპტორის ბლოკატორისა (ARB) და ნეპრილიზინის ინჰიბიტორის კომბინირება ლოგიკური შემდეგი ეტაპი იყო და წარმოადგენდა იმ პრობლემის პოტენციურ გადაწყვეტას, რომელიც ომაპატრილატთან განჩნდა. ანგიოტენზინის რეცეპტორი ნეპრილიზინის ინჰიბიტორი (ARNI) საქუბიტრილი/ვალსარტანი (წარსულში ცნობილი, როგორც LCZ696) შეიქმნა ნეპრილიზინის ინჰიბიტორების მიზნით, ახდენდა რა ასევე RAAS-ის არასასურველი მოვლენების ბლოკირებას და ამცირებდა რა ბრადიკინინის პოტენცირებას [19-21]. LCZ696 პრეპარატი შეიქმნა ARB ვალსარტანის და ნეპრილიზინის ინჰიბიტორის პროპრეპარატი საქუბიტრილისგან. როგორც საქუბიტრილის აქტიური მეტაბოლიტი, საქუბიტრილატი (LBQ657) არ ახდენს ამინოპეპტიდაზა P-ის ინჰიბირებას, ამის გამო მოსალოდნელი იყო, რომ ანგიოედემის რისკი უფრო დაბალი იქნებოდა ომაპატრილატის შემთხვევაში [19-21]. დღეში ორჯერ მიცემის შემთხვევაში, საქუბიტრილი/ვალსარტანი იწვევს ნეპრილიზინის და RAAS-ის შენარჩუნებულ ინჰიბირებას 24-საათიან პერიოდში, OVERTURE კვლევის ერთ შემზღვევასთან მიმართებაში, რომელშიც ომაპატრილატის მიცემა ხდებოდა ერთჯერ

რადი დიდი დოზით დღეში ერთხელ [22]. ამ მიდგომამ მნიშვნელოვანი წვლილი შეიტანა ადრეული დოზის შემდგომი ჰიპოტენზიის განვითარებაში, რომელიც ნანახი იყო ომაპატრილატის შემთხვევაში, თუმცა არ ახდენდა ACE-ისა და ნეპრილიზინის შენარჩუნებულ ინჰიბირებას 24 საათის განმავლობაში. სისტემური ზემოქმედება, რომელსაც საქუბიტრილი/ვალსარტანი 97 მგ/103 მგ (200 მგ LCZ696) იწვევს, არის 160 მგ ვალსარტანის და ნეპრილიზინის ექვივალენტი, რომელიც თითქმის სრულად ინჰიბირდება 12 საათამდე [19-21].

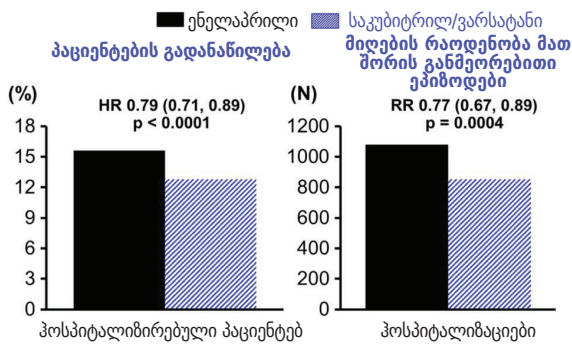
კვლევაში „ARNI-ის სამომავლო შედარება ACEI-სთან, რათა განისაზღვროს გულის უკმარისობის დროს გლობალური სიკვდილობა და ავადობა (PARADIGM-HF)“ ჩატარდა ტესტირება, თუ რამდენად ჯობდა 97 მგ/103 მგ საქუბიტრილი/ვალსარტანი დღეში ორჯერ, 10 მგ ენალაპრილს დღეში ორჯერ, CV-სთან დაკავშირებული სიკვდილის ან HF-სთან დაკავშირებული ჰოსპიტალიზაციის პირველადი შედეგის შემცირებაში [22-24]. ყველა რანდომიზებულმა პაციენტმა შეასრულა ჩართვის 6-8-კვირიანი პერიოდი, რომლის მანძილზეც მოითხოვებოდა, რომ ორივე პრეპარატის სამიზნე დოზა ატანადი უნდა ყოფილიყო რანდომიზაციამდე. მკურნალობის თითოეული პერიოდი (ენალაპრილი და საქუბიტრილი/ვალსარტანი) მოიცავდა გამორეცხვის პერიოდს, რათა თავიდან აცილებული ყოფილიყო ნეპრილიზინით და ACE-ით ერთდროული და ანგიოტენზინის პოტენციური რისკი (ანამნეზში ანგიოტენზინის მქონე პაციენტები გაირიცხნენ). კვლევა ადრე დასრულდა, მონაცემთა მონიტორინგის კომიტეტის რეკომენდაციით, პირველადი კომპლექტური შედეგის რისკის მდგრადი და ძალიან მნიშვნელოვანი შემცირების გამო (CV-სთან დაკავშირებული სიკვდილი ან HF-სთან დაკავშირებული ჰოსპიტალიზაცია) და CV-სთან დაკავში-

რებული სიკვდილი საქუბიტრილი/ვალსარტანის ჯგუფი შედარდა ენალაპრილის ჯგუფთან. კვლევის ბოლოს, პირველადი შედეგის და მისი თითოეული კომპონენტის რისკი 20%-ით შემცირდა, ასევე, მოხდა ყველა მიზეზით სიკვდილობის 16%-იანი შემცირება.

CV-სთან დაკავშირებული სიკვდილის ორი ძირითადი მოდალობა, მოულოდნელი სიკვდილი და სიკვდილი HF-ის გაუარესებისგან, თანაბრად და მნიშვნელოვნად შემცირდა [25]. როგორც HF-ის გამო პირველი ჰოსპიტალიზაცია, ისე საერთო (განმეორებითი) ჰოსპიტალიზაცია ასევე შემცირდა, შესაბამისად, 21% და 23%-ით (ნახატი 2) [26]. ამგვარად, ყოველი 1000 პაციენტიდან, რომლებიც ენალაპრილიდან საქუბიტრილი/ვალსარტანზე გადაერთნენ, საშუალოდ 27 თვის განმავლობაში, იქნება: 47-ით ნაკლები პირველადი შედეგი (CV-სთან დაკავშირებული სიკვდილი ან HF-სთან დაკავშირებული ჰოსპიტალიზაცია), 33-ით ნაკლები CV-სთან დაკავშირებული სიკვდილი, 28-ით ნაკლები პირველი ჰოსპიტალიზაცია HF-ის გამო (53-ით ნაკლები საერთო ჰოსპიტალიზაცია HF-ის გამო) და 32-ით ნაკლები სიკვდილი ყველა მიზეზით [24]. არ იყო ნანახი რაიმე დამარწმუნებელი ან შესაბამისი ურთიერთქმედება ნებისმიერ ქვეჯგუფსა და კვლევის გამოსავალს შორის [24]. არ იყო ანგიოტენზინის სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი განსხვავება საქუბიტრილი/ვალსარტანის შემთხვევაში, მიუხედავად იმისა, რომ რაოდენობრივად მეტი შემთხვევა ნანახი იყო ენალაპრილის ჯგუფში (19 პაციენტი საქუბიტრილი/ვალსარტანის ჯგუფში და 10 შემთხვევა ენალაპრილის ჯგუფში,  $p=0.13$ ) [24]. ჰიპოტენზია მნიშვნელოვნად გავრცელებული იყო საქუბიტრილი/ვალსარტანის შემთხვევაში, ენალაპრილთან შედარებით (14% vs 9%, შესაბამისად, საქუბიტრილი/ვალსარტანის და ენა-



**ნახ 1:** ACE-ის ინჰიბიტორებით, ანგიოტენზინის რეცეპტორის ბლოკატორებითა და ნეპრილიზინის ინჰიბიტორებით ბლოკირებული მეტაბოლური გზები. ANP, წინაგულოვან ნატრიურეტიული პეპტიდი; BNP, B-ტიპის ნატრიურეტიული პეპტიდი; CNP, C-ტიპის ნატრიურეტიული პეპტიდი.



**ნახ 2:** საქუბიტრილის/ვალსარტანის ეფექტი გულის უკმარისობის (HF) მიზეზით ჰოსპიტალიზაციის სიხშირეზე, პირველი მოვლენის ანალიზის მომენტისთვის და როგორც საერთო ჰოსპიტალიზაციების რეკურენტული მოვლენის ანალიზი [26]

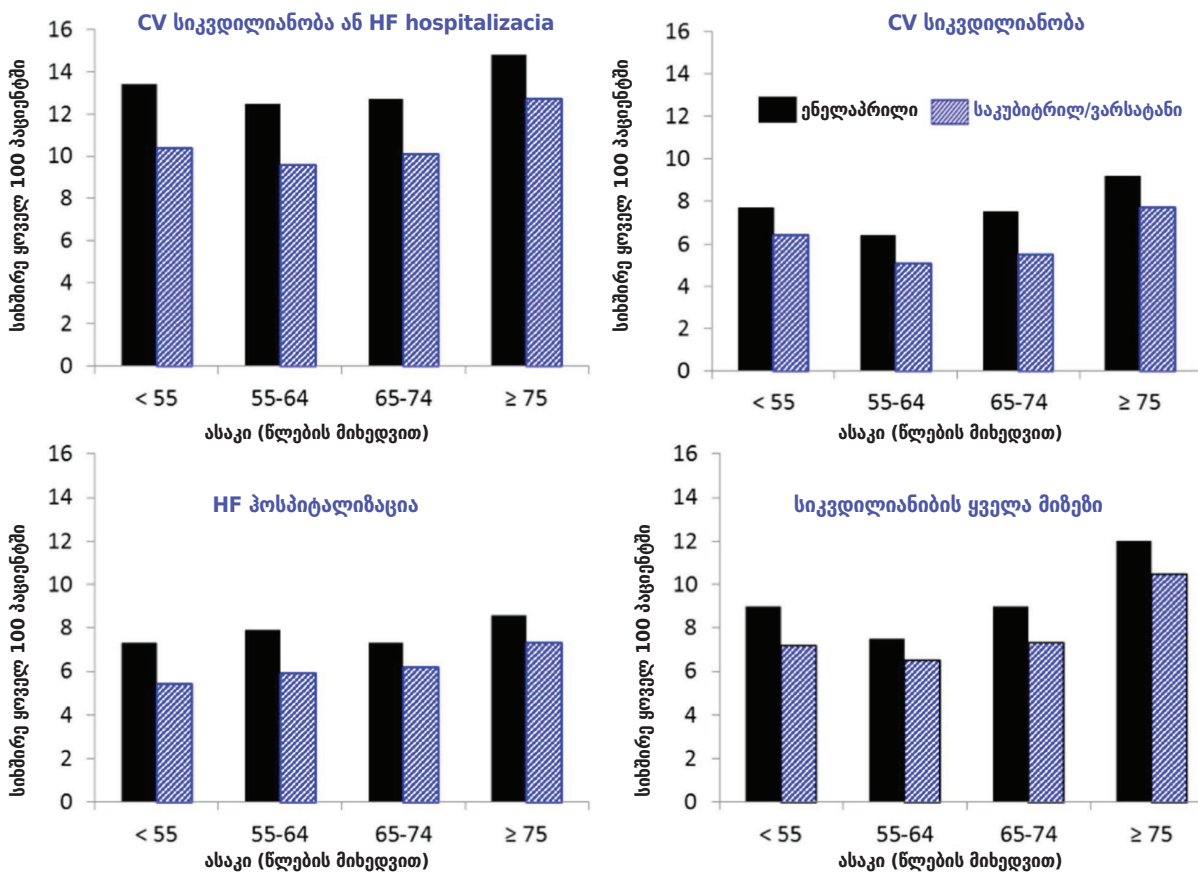
ლაპრილის ჯგუფებში,  $p < 0.001$ ), მიუხედავად იმისა, რომ ეს იშვიათად იწვევდა საკვლევი პრეპარატის შეწყვეტას (0.9% და 0.7%, შესაბამისად, საქუბიტრილი/ვალსარტანის და ენალაპრილის ჯგუფებში,  $p = 0.38$ ). პირიქით, თირკმლის ფუნქციის დარღვევა, ჰიპერკალიემია და ხველა ნაკლებად გავრცელებული იყო საქუბიტრილი/ვალსარტანის შემთხვევაში, ენალაპ-

რილთან შედარებით. PARADIGM-HF-ის შემდგომმა ანალიზებმა დაადასტურა, რომ ავადობასა და სიკვდილობაში შედარებითი შემცირება და არასასურველი მოვლენების დიფერენციალური სიხშირეები მსგავსი იყო ყველა ასაკში [27] (ნახატი 3) და სიკვდილის სანყისი რისკი განისაზღვრებოდა რისკის შეფასების სისტემებით [28].

**PARADIGM-HF-ის შედეგების სანდობა და მარეგულირებლის დასტური**

მარეგულირებლის მიერ ახალი პრეპარატის დამტკიცება მოითხოვს ეფექტურობისა და უსაფრთხოების დემონსტრირებას ან კვლევის მიერ, რომელსაც აქვს ორმხრივი  $p < 0.05$  ან ერთი დიდი ზომის, შიდა შესაბამისობის მქონე, მულტიცენტრული კვლევის მიერ, სადაც  $p < 0.00125$  [29]. PARADIGM-HF აკმაყოფილებს ამ კრიტერიუმებს.

ეს იყო დიდი ზომის (მოხდა 8399 მონაწილის რანდომიზირება), სტატისტიკურად საკმაოდ მნიშვნელოვანი ( $p = 0.000004$ ), შიდა შესაბამისობის მქონე (ქვეყნ-ფოვანი ურთიერთქმედების ნაკლებობა), მულტიცენტრული (47 ქვეყანაში განლაგებული ცენტრები), და ჰქონდა ავადობასა და სიკვდილობაზე დიდი ეფექტები (CV-სთან დაკავშირებული სიკვდილი ან HF-ის გამო



**ნახ 3:** საქუბიტრილის/ვალსარტანის ეფექტის პირველადი შედეგის და კომონენტური და ყველა მიზეზით სიკვდილობის სიხშირეზე, PARADIGM-HF კვლევაში რანდომიზებულ პაციენტებს შორის, ასაკობრივი ჯგუფის მიხედვით [27]. კარდიოვასკულარულ (CV) სიკვდილთან ან გულის უკმარისობის (HF) გამო ჰოსპიტალიზაციის  $p = 0.94$ , CV-სთან დაკავშირებული სიკვდილის ურთიერთქმედების  $p = 0.92$ , HF-სთან დაკავშირებული ჰოსპიტალიზაციის ურთიერთქმედების  $p = 0.81$  და ყველა მიზეზით სიკვდილობის  $p = 0.99$ . PARADIGM-HF, ARNI-ის პროსპექტული შედარება ACEI-სთან, გულის უკმარისობის დროს გლობალურ სიკვდილობასა და ავადობაზე გავლენის განსასაზღვრად.

ჰოსპიტალიზაცია 20%-ით შემცირდა და ყველა მიზეზით სიკვდილობა - 16%-ით). თუკი ჩვენ დავაიგნორებთ არგუმენტს, რომ განმეორებითი კვლევა არაეთიკური იქნება, რათა მოხდეს ამგვარი მნიშვნელოვანი პირველადი შედეგის მიღწევა. მაშინ საჭირო იქნება ოთხი ან ხუთი კვლევა, თითოეულის p მაჩვენებლით <0.05, რომ ჰქონდეს მტკიცებულების ისეთივე სიმძლავრე, რომელიც წარმოდგენილია ერთ კვლევაში p მაჩვენებლით=0.000004 (ცხრილი 1). სხვა კუთხით, თუ საქუბიტრილი/ვალსარტანი არ იქნებოდა ენალაპრილზე უკეთესი, მკურნალობის განსხვავების ნახვის შანსები, რომლებიც ნანახი იყო PARADIGM-HF-ში, მილიონში ერთზე ნაკლები იყო [30]. ჩვენ მივიჩნევთ, რომ ეს აღმოჩენა ქმნის უნიკალურ კითხვას HF-ის გაიდლაინის კომიტეტისთვის. „A დონის“ მტკიცებულება პირობითად მოითხოვს მონაცემებს მრავალი რანდომიზებული კვლევიდან ან კარგად ჩატარებულ მეტა-ანალიზს (ცხრილი 2). როგორც წესი, ერთეული რანდომიზებული კვლევა უნდა მიეკუთვნებოდეს მტკიცებულების B დონეს. PARADIGM-HF-ის შედეგების სანდობა უდრის კი კვლევის შედეგებს ან მეტა-ანალიზს?

**ვის უნდა დაენიშნოს საქუბიტრილი/ვალსარტანი?**

მტკიცებულება გვაქვს საქუბიტრილი/ვალსარტანის გამოყენებაზე მხოლოდ HF-REF-ის მქონე პაციენტებში. HF-ის და განდევნის შენარჩუნებული მქონე ფრაქციის პაციენტებში საქუბიტრილი/ვალსარტანი ვალსარტანის წინააღმდეგ კვლევის გამოსავალი, ARni-ის პროსპექტული შედარება Arb-სთან გულის უკმარისობის დროს განდევნის შენარჩუნებული ფრაქციით გლობა-

**ცხრილი 1.** რიგი კვლევები p მაჩვენებლით <0.05, პირველადი გამოსავლის მტკიცებულების იმავე დონის მოსაწოდებლად, როგორც PARADIGM-HF-შია და გულ-სისხლძარღვთა მიზეზით სიკვდილისთვის

| რიგი კვლევები p-ით <0.05 რომელიც აჩვენებს ეფექტურობას | p მაჩვენებელი მოთხოვნილია 1 კვლევის მიერ, რათა წარმოადგინოს მტკიცებულების იგივე დონე | PARADIGM-HF-ის p მაჩვენებელი CV-სთან დაკავშირებული სიკვდილისთვის |
|---|--|--|
| 1 კვლევა  | 0.05   |  |
| 2 კვლევა*   | 0.00125*   | 0.00008  |
| 3 კვლევა  | 0.00003125   | (2-3 კვლევის ექვივალენტი p-ით <0.05)                             |
| 4 კვლევა  | 0.00000078   | 0.0000004  |
| 5 კვლევა  | 0.000000195  | (4-5 კვლევის ექვივალენტი p-ით <0.05)                             |

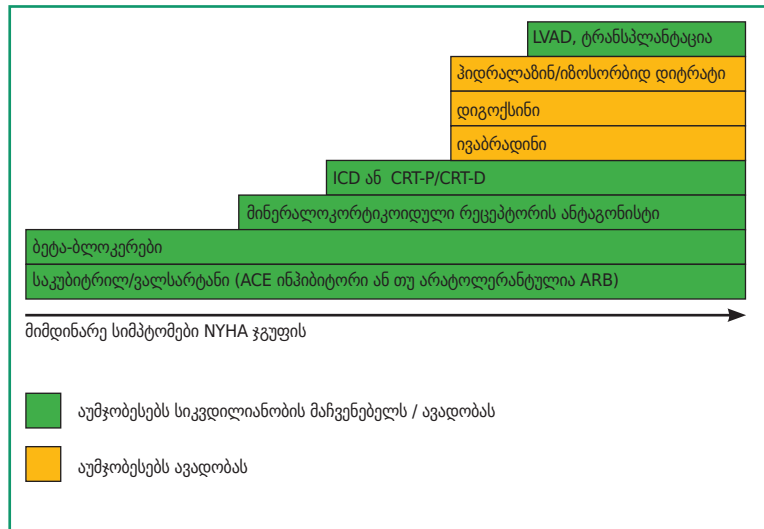
(0.025)×2 ფორმულის საფუძველზე, სადაც n არის მოთხოვნილი კვლევების რაოდენობა (S პოპოკის პერსონალური კომუნიკაცია 2015).  
\*ჩვეულებრივი მარგეულირებული მოთხოვნა - 2 კვლევა p-ით <0.05 ან 1 კვლევა p-ით <0.00125.

**ცხრილი 2.** რეკომენდაციის კლასისა და მტკიცებულების დონის განმარტებები, რომლებიც გამოიყენება ძირითადი სახელმძღვანელო ორგანოების მიერ

| რეკომენდაციის კლასები | განმარტება   |
|-----------------------|--|
| კლასი I               | მტკიცებულება და/ან ზოგადი შეთანხმება, რომ მოცემული მკურნალობა ან პროცედურა სასარგებლო, გამოსადეგი, ეფექტურია.                                |
| კლასი II              | კონფლიქტური მტკიცებულება და/ან ამრთა სხვადასხვაობა მოცემული მკურნალობის ან პროცედურის სარგებლის/ეფექტიანობის შესახებ.                        |
| კლასი IIa             | მტკიცებულების/მოსაზრების წონა სარგებლის/ეფექტიანობის სასარგებლოა.  |
| კლასი IIb             | სარგებლის/ეფექტიანობის ნაკლებად დადგენილი მტკიცებულება/მოსაზრებაა.   |
| კლასი III             | მტკიცებულება ან ზოგადი შეთანხმება, რომ მოცემული მკურნალობა ან პროცედურა არაა სასარგებლო/ეფექტური, და ზოგ შემთხვევაში, შეიძლება საზიანო იყოს. |
| მტკიცებულების დონეები | განმარტება   |
| მტკიცებულების დონე A  | მონაცემები ალბულობა მრავალი რანდომიზებული კლინიკური კვლევიდან ან მეტა-ანალიზიდან.  |
| მტკიცებულების დონე B  | მონაცემები ალბულობა ერთი რანდომიზებული კლინიკური კვლევიდან ან დიდი ზომის არარანდომიზებული კვლევებიდან.                                       |
| მტკიცებულების დონე C  | ექსპერტების და/ან მცირე კვლევების, რეტროსპექტული კვლევების, რეესტრების მოსაზრების კონსენსუსი.  |

ლური გამოსავლები (PARAGON-HF) ამჟამად ჯერ კიდევ ახდენს პაციენტთა რეკრუტირებას (Clinicaltrial.gov Identifier: NCT01920711). ჩვენ ასევე არ გვაქვს სანდო მონაცემები ამ პრეპარატის გამოყენებაზე ჰოსპიტალიზირებულ პაციენტებში (მიუხედავად იმისა, რომ ზოგიერთ მონაცემში ხელმისაწვდომია [31], კვლევა მაინც მიმდინარეობს Clinicaltrial.gov Identifier: NCT02661217) ან მათში, ვისაც HF გაურთილდა მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტით. ამგვარად, თუკი ჩვენ გავითვალისწინებთ PARADIGM-HF კვლევაში ჩართვისა და გამორიცხვის კრიტერიუმებს, საქუბიტრილი/ვალსარტანი შეიძლება დაენიშნოს: HF-ის მქონე ზრდასრულ პაციენტებს, ნიუ-იორკის გულის ასოციაცია (NYHA) II-IV და განდევნის შემცირებული ფრაქციით (≤40%), რომლებიც იღებენ β-ბლოკატორს და MRA-ს, რაც გაიდლაინებითაა რეკომენდებული, სისხლის სიტოლური წნევით ≥100 მმ.ვრცხ.სვ. და გლომერალური ფილტრაციის სავარაუდო მაჩვენებლით (eGFR) ≥30 მლ/წთ/1.73 მ2 და კალიუმის დონით ≤5.2 მმოლი/ლ (ნახატი 4). აშშ-ის სურსათისა და წამლის ადმინისტრაციისა (FDA) და ევროპის წამლის სააგენტოს (EMA) დანიშნულების შესახებ ინფორმაცია ასევე შეესაბამება ამ ჯგუფებს [32, 33]. მიუხედავად იმისა, რომ კვლევაში მოხდა ჩართვის დამატებითი კრიტერიუმების გათვალისწინება (პაციენ-

**ნახ 4:** გულის უკმარისობის, განდევნის შე-  
მცირებელი ფრაქციით მქონე სიმპტომური  
პაციენტების (NYHA II- IV) ეტაპობრივი  
მკურნალობა. ეტაპობრივად უნდა დაემა-  
ტოს პროგრესული თერაპიები. როდესაც  
ერთ ეტაპზე არსებობს ორი ან მეტი ვარიან-  
ტი, პაციენტისთვის ყველაზე შესაფერისი  
თერაპია უნდა დაენიშნოს მას, თანმხლები  
პრეპარატის ან პაციენტის სხვა ფაქტორე-  
ბის გათვალისწინებით. NYHA, ნიუ-იო-  
რკის გულის ასოციაცია; ARB, ანგიოტენ-  
ზინის რეცეპტორის ბლოკატორი; ACE,  
ანგიოტენზინგარდაამქმნელი ფერმენტის  
ინჰიბიტორი; ICD, იმპანტაციური კარდი-  
ოვერტერული დეფიბრიატორი; CRT-P,  
კარდიალური რესინქრონიზაციის თერა-  
პია-პეისმეიქერი; CRT-D, კარდიალური  
რესინქრონიზაციის თერაპია-დეფიბრი-  
ლატორი; LVAD, მარცხენა პარკუჭის და-  
მხმარე მოწყობილობა.



ნტები BNP-ით  $\geq 150$  პგ/მლ (NTpro-BNP  $\geq 600$  პგ/მლ) ან თუ მოხდა მათი ჰოპიტალიზაცია HF-ის გამო, BNP  $\geq 100$  პგ/მლ (NTpro-BNP  $\geq 400$  პგ/მლ)), არ წარმოადგენს FDA-ის ან EMA-ის დანიშვნის შესახებ ინფორმაციის ნაწილს, სავარაუდოდ იმიტომ, რომ HF REF-ის მქონე პაციენტების უმრავლესობა აღემატებოდა ამ ზღვრებს [34-36], არ იყო ურთიერთქმედება ნატრიურული პეპტიდის საწყის კონცენტრაციასა და მკურნალობის ეფექტს შორის [24] და ვინაიდან არ არსებობს ბიოლოგიური საფუძველი იმის ვარაუდისთვის, რომ ამ ზღვრების ქვემოთ საქუბიტრილი/ვალსარტანი დაკარგავს მათ ეფექტურობას. FDA-ის და EMA-ის გამონერის შესახებ ინფორმაციის მხარდასაჭერად, ხარჯეფექტურობის ანალიზები ჯანდაცვის კერძო [37] და საჯარო [38, 39] სისტემებში ამტკიცებენ, რომ საქუბიტრილი/ვალსარტანი ხარჯეფექტურია.

**როდის უნდა დაენიშნოს პაციენტს საქუბიტრილი/ ვალსარტანი?**

ამჟამად, FDA-ის დანიშვნის შესახებ ინფორმაციაში აღნიშნულია, რომ საქუბიტრილი/ვალსარტანი უნდა დაენიშნოს პაციენტებში ACE-ის ინჰიბიტორის ან სხვა ARB-ის ნაცვლად, შესაბამისად, პაციენტები, რომლებიც ამ მკურნალობას იღებენ, უნდა გადაერთონ ARNI-ზე [32]. ჩვენ გვაკლია მტკიცებულება ახლად დიაგნოსტირებული HF-REF-ის მქონე პაციენტების შესახებ. მათ უნდა დაენიშნოს ACE-ის ინჰიბიტორი (ან ARB), მინიმუმ 1 თვის მანძილზე, რის შემდეგაც ისინი დაიშვებიან PARADIGM-HF-ში, შესაბამისად გადაერთვებიან საქუბიტრილი/ვალსარტანზე? როგორც ჩანს, FDA-მ სხვაგვარად გადაწყვიტა, ვინაიდან მათი ეტიკეტირება იძლევა რეკომენდაციებს, თუ როგორ მოხდეს საქუბიტრილი/ვალსარტანის დანიშვნა ACE-ის ინჰიბიტორის/ARB-ის მიმართ საპასუხო რეაქციის არმქონე პაციენტებში (იხილეთ ქვემოთ) [32]. სავარაუდოდ, ეს ლოგიკულია (თუკი მთლიანად არაა მტკიცებულებამ დაფუძნებული), ვინაიდან საქუბიტრილი/ვალსარტანის თირკმლის ფუნქციის დარღვევისა და ჰიპერკალიემიის უფრო დაბალმა რისკმა შეიძლება ხელი შეუწყოს მეტ პაციენტს, რათა მიაღწიონ RAAS-ის ოპტიმალურ ინჰიბირებას. მეტიც, ACE-ის ინჰიბიტორის/ARB-ის მიმართ საპასუხო

რეაქციის არმქონე პაციენტებში კვლევის ჩატარება ფაქტობრივად შეუძლებელია - რეკურტირება ნელი იქნება (გულის უკმარისობის ინციდენტის მქონე პაციენტების უფრო მცირე რაოდენობით) და ACE-ის ინჰიბიტორის ჯგუფიდან საქუბიტრილი/ვალსარტანის ჯგუფში უფრო ხშირი გადასვლით, რაც იმოქმედებს გამოსავლების ინტერპრეტაციაზე. გულის უკმარისობის მქონე პაციენტებში LCZ696-ის დანიშვნის უსაფრთხოებისა და ამტანობის (TITRATION) კვლევაში [31], საქუბიტრილი/ვალსარტანის დოზის ესკალაციის სტრატეგიებით (N=498), მოხდა იმ პაციენტების ჩართვა, ვინც იღებდა ACE-ის ინჰიბიტორს ან ARB-ის მიმართ საპასუხო რეაქციის არმქონე (7%) და მოხდა ჰოსპიტალიზაცია (11%). არასასურველი მოვლენების სისხირეები PARADIGM-HF-ში მოხსენებულის მსგავსი იყო. მეტიც, ამ პრაქტიკული მოსაზრებების გარდა, არ არსებობს სარწმუნო სამეცნიერო მიზეზი იმის დასაჯერებლად, რომ ამ კვლევის შედეგები განსხვავებული იქნებოდა PARADIGM-HF-სგან და PARADIGM-HF კვლევის ანალიზმა HF-ის ხანგრძლივობის ქვეკვლევის მიხედვით (ისინი, ვისაც HF აქვს  $\leq 1$  წლის, 1-5 წლის და  $>5$  წლის მანძილზე) არ აჩვენა რაიმე ურთიერთქმედება HF-ის ხანგრძლივობასა და საქუბიტრილი/ვალსარტანის სარგებელს შორის (პირველადი შედეგის ურთიერთქმედების  $p=0.27$ ) [24].

**როგორ უნდა მოხდეს საქუბიტრილი/ ვალსარტანის დანიშვნა?**

საქუბიტრილი/ვალსარტანი არ უნდა დაენიშნოს სხვა ARB-სთან ან რენინის ინჰიბიტორთან (თირკმლის ფუნქციის დარღვევისა და ჰიპერკალიემიის რისკის გამო) ან ACE-ის ინჰიბიტორთან ერთად (თირკმლის ფუნქციის დარღვევის, ჰიპერკალიემიისა და ანგიოედემას რისკის გამო). ანგიოედემას პოტენციური რისკის გამო, როდესაც ხდება ACE-ის ინჰიბიტორთან ერთად გამოყენება, საქუბიტრილი/ვალსარტანი უნდა დაენიშნოს ACE-ის ინჰიბიტორის შეწყვეტიდან მინიმუმ 26 სთ-ის შემდეგ [32]. პაციენტებმა და მომვლელებმა უნდა განადგურონ დარჩენილი დოზები, შემთხვევით მიღების თავიდან ასაცილებლად. საქუბიტრილი/ვალსარტანის საწყისი დოზა არის 49 მგ/51 მგ დღეში ორჯერ. იგი შე-

იძლება შემცირდეს გარკვეულ ჯგუფებში (ცხრილი 3). დოზა უნდა გაორმაგდეს ყოველ 2-4 კვირაში, რამდენადაც აიტანება პაციენტის მიერ, მაქსიმალური დოზით 97 მგ/103 მგ დღეში ორჯერ. ასევე, პაციენტებს უნდა დაენიშნოს სხვა მტკიცებულებაზე დაფუძნებული პრეპარატები (β-ბლოკატორი, მინერალკორტიკოიდის რეცეპტორის ანტაგონისტი, ივარადინი და დიგოქსინი) და მოწყობილობები (კარდიალური რესინქრონიზაციის თერაპია (CRT), იმპლანტაციური კარდიოვერტერული დეფიბრეირატორი (ICD)), თუკი საჭიროა.

**გვერდითი ეფექტები და სიფრთხილის ზომები**

უნდა მოხდეს თირკმლის ფუნქციისა და კალიუმის მონიტორინგი, როგორც ნებისმიერი სხვა RAAS-ის ბლოკატორის შემთხვევაში. ანალოგიურად, უნდა მოხდეს სისხლის წნევის მონიტორინგი და ჩვენ გთავაზობთ, რომ პრეპარატი არ უნდა დაინიშნოს იმ პირებში, ვისაც სისხლის სისტოლური წნევა აქვთ <100 მმ.ვრცხ. სვ., კვლევიდან გამორიცხვის კრიტერიუმების თანახმად. ჰიპოტენზიის, თირკმლის დაზიანების ან ჰიპერკალემიის განვითარების შემთხვევაში, უნდა მოხდეს პოტენციური მიზეზების შეფასება და გატარდეს სათანადო ცვლილებები. მაგალითად, სხვა არაესენციური წნევის დამწვევი პრეპარატების დოზის დაქვეითება, დიურეტიკების დოზების დარეგულირება, სხვა პრეპარატების მიღების შეწყვეტა, როგორებიცაა არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო პრეპარატები. რა თქმა უნდა, საქუბიტრილის/ვალსარტანის დოზის შემცირება ან შეწყვეტაც უნდა იყოს განხილული, პაციენტის შეფასების შემდეგ. ანგიოტენზინის განვითარების გამო დაუყოვნებლივ უნდა შეწყდეს მათი გამოყენება და უნდა მოხდეს სათანადო მკურნალობის ჩატარება, სანამ არ ალაგდება. მკურნალობის მუდმივი შეწყვეტა PARADIGM-HF კვლევაში არ იყო ხშირი, შეწყვეტის სისხირით, რომელიც საქუბიტრილის/ვალსარტანის ჯგუფში ენალაპრილის ჯგუფის მსგავსი იყო, ჰიპოტენ-

ზიისა და ჰიპერკალემიისთვის (ყველა <1%) [24]. თიკმლის დაზიანების გამო კვლევაში მონაწილეობის სისხირეები უფრო დაბალი იყო საქუბიტრილი/ვალსარტანის ჯგუფში, ენალაპრილის ჯგუფთან შედარებით (შესაბამისად, 0.7% vs 1.4%, p=0.002). და ბოლოს, ყურადსაღები საკითხია მკურნალობის მონიტორინგი. HF-ის მქონე პაციენტების მკურნალობისა და პროგნოზის მონიტორინგი ნატრიუმული პეპტიდების გამოშვების გზით, კვლავ წარმოადგენს დიდი ინტერესის საგანს [40]. საქუბიტრილი/ვალსარტანი ზრდის მოციროკულირე BNP-ის დონეებს, ამგვარად, BNP არაა სასარგებლო ამ პაციენტების პროგნოზის მონიტორინგისთვის [26]. NT-პროBNP კვლავ სასარგებლოა, ვინაიდან ამ არააქტიური პეპტიდის დონეების ცვლილება ასახავს pre-პროBNP-ის შემცირებულ სეკრეციას, როგორც კედლების სტრესის შემცირების შედეგს [26]. ნეპრილიზინს უფრო მაღალი აფინურობა აქვს ნატრიუმულ პეპტიდებთან, როგორებიცაა ANP და CNP, BNP-სთან შედარებით. ამგვარად, სხვა ნატრიუმული პეპტიდები შეიძლება უფრო სასარგებლო იყოს მკურნალობის მიმართ საპასუხო რეაქციის და ნეპრილიზინი ინჰიბირების მონიტორინგისთვის, მიუხედავად იმისა, რომ ჯერ გაურკვეველია, მოახდენს თუ არა იგი პროგნოზის წინასწამეტყველებას.

**გულის უკმარისობა განდევნის შენარჩუნებული ფრაქციით**

ასევე, არსებობს საქუბიტრილის/ვალსარტანის გამოცდილება გულის უკმარისობის დროს, განდევნის შენარჩუნებული ფრაქციით (HF-PEF). ARNI-ის პროსპექტული შედარებისას ARB-სთან გულის უკმარისობის დროს განდევნის შენარჩუნებული ფრაქციით (PARAMOUNT) კვლევაში, მოხდა HF-PEF-ის მქონე 301 პაციენტის რანდომიზირება ვალსარტანის ან საქუბიტრილის/ვალსარტანის ჯგუფში [41]. NT-პროBNP მოხვდა ამ უკანასკნელ ჯგუფში, NYHA-ის კლასსა და მარცხენა წინაგულოვან მოცულობებში შემცირება-

| <b>ცხრილი 3. საქუბიტრილის/ვალსარტანის საწყისი დოზა და დოზის ტიტრაცია გულის უკმარისობის და განდევნის შემცირებული ფრაქციის (HF-REF) მქონე პაციენტთა პოპულაციაში</b>   |   |   |
|---|---|---|
| <b>HF-REF-ის მქონე პოპულაცია</b>  | <b>საქუბიტრილი/ვალსარტანის საწყისი დოზა</b> | <b>შეტიტრაცია და სამიზნე დოზა</b>   |
| პაციენტის მახასიათებლები არ საჭიროებენ სიფრთხილეს ან დოზის შემცირებას   | 49 მგ/51 მგ დღეში ორჯერ                     | შეტიტრაცია დოზის გაორმაგებით ყოველ 2-4 კვირაში, მანამ, სანამ არ მოხდება დაბალი სამიზნე დოზის მიღწევა 97 მგ/103 მგ ოდენობით. |
| ამჟამად იღებენ ცოტა ACE-ის ინჰიბიტორის ან ARB-ის სამიზნე დოზას †  | 24 მგ/26 მგ დღეში ორჯერ                     |   |
| წარსულში არ იღებდა ACE-ის ინჰიბიტორს ან ARB-ს   | 24 მგ/26 მგ დღეში ორჯერ                     |   |
| eGFR <30 მლ/წთ/მ <sup>2</sup> ‡   | 24 მგ/26 მგ დღეში ორჯერ                     |   |
| ღვიძლის ზომიერი დაზიანება (ჩაილდ-პიუს კლასი B)  | 24 მგ/26 მგ დღეში ორჯერ                     |   |
| ხანდაზმულები  | 24 მგ/26 მგ დღეში ორჯერ                     |   |
| † ACE-ის ინჰიბიტორების და ARB-ების სამიზნე დოზები შემდეგია: ACE-ის ინჰიბიტორები -კაპტოპრილი 50 მგ დღეში სამჯერ, ენალაპრილი 10 მგ დღეში ორჯერ, ლიზინოპრილი 20 მგ დღეში ერთხელ, რამიპრილი 5 მგ დღეში ორჯერ, ტრანდოლოპრილი 4 მგ დღეში ერთხელ ARB-ები - კანდესარტანი 32 მგ დღეში ერთხელ, ლოსარტანი 150 მგ დღეში ერთხელ, ვალსარტანი 160 მგ დღეში ერთხელ. |   |   |
| ‡ ჯეროპის წამლის სააგენტო ასევე გვამცნობს, რომ 24 მგ/26 მგ დოზა შეიძლება დაინიშნოს, თუკი eGFR არის 30-60 მლ/წთ/მ <sup>2</sup> [33]  |   |   |
| ARB, ანგიოტენზინის რეცეპტორის ბლოკატორი; eGFR, გლომერალური ფილტრაციის სავარაუდო მაჩვენებელი.  |   |   |

სთან ერთად. ამ შედეგებისა და PARADIGM-HF-ში ნაჩვენებ სასარგებლო ეფექტების საფუძველზე, დიდი ზომის მულტიცენტრული რანდომიზებული კვლევების გამოსავლები საქუბიტრილი/ვალსარტანი ვალსარტანის წინააღმდეგ, PARAGON-HF, ამჟამად ახდენენ რეკრუტირებას.

**შეჯამება**

მსუბუქი სიმპტომების მქონე HF-REF-ის პაციენტებში კი, რომლებიც, ერთი შეხედვით, „სტაბილურები“ არიან ჩვეულებრივი მკურნალობის დროს, ნათელია, რომ ავადობა და სიკვდილობა კვლავ მაღალია და საქუბიტრილის/ვალსარტანის ჩანაცვლება ACE-ის ინჰიბიტორით იწვევს გამოსავლების სწრაფ და მნიშვნელოვან გაუმჯობესებას. ამგვარად, ჩვენი შეხედულებაა, რომ ARNI-მ უნდა ჩაანაცვლოს ACE-ის ინჰიბიტორი (ან ARB), როგორც HF-REF-ის მკურნალობის საფუძველი და ეს მოსაზრება უკვე ასახულია ახალ გაიდლაინებში [42, 43].

PARAGON-HF კვლევის შედეგები განსაზღვრავენ, რამდენად აქვს საქუბიტრილს/ვალსარტანს რაიმე ადგილი HF-PEF-ის მართვაში. საქუბიტრილის/ვალსარტანის მიღების სიჩქარე დამოკიდებული იქნება რიც ფაქტორებზე, ხარვეფექტურობის ჩათვლით.

ავტორები PSJ-მ და JYVM-მ დაწერეს და გადახედეს ხელნაწერს. მოხდა PSJ-ის ინტერესთა კონფლიქტის კონსულტირება Novartis-ისთვის. JYVM-ის დამსაქმებელს, გლაზგოს უნივერსიტეტს, უხდინან PARADIGM-HF და PARGON-HF-ის აღმასრულებელი კომიტეტის წევრობის/თანათავმჯდომარეობისთვის.

წარმოშობა და რეცენზირება შეკვეთით; გარე რეცენზირებული.

ღია წვდომა ეს არის ღია წვდომის სტატია, რომელიც ვრცელდება კრეატიული გავრცელების ატრიბუციის არაკომერციული (CC BY-NC 4.0) ლიცენზიის ფარგლებში, რაც აძლევს სხვებს ნებართვას, გაავრცელოს, ხელახლა შეურიოს, ადაპტაცია გაუკეთოს, ამ ნაშრომს არაკომერციულად დაამატოს რამე და აძლევს ლიცენზიის მისგან წარმოშობილ ნაშრომებზე, იმ პირობით, რომ მოხდება ორიგინალი ნაშრომის სათანადო ციტირება და არაკომერციული მიზნებით გამოყენება. იხილეთ: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

**ლიტერატურის ნუსხა იმყოფება რედაქციაში**

**Heart. 2016 Sep 1; 102(17): 1342-7. doi: 10.1136, Epub 2016 May 20.**

## T უჯრედები შესაძლოა, მრავალი ტიპის კიბოს ბანკურების გადამწყვეტ ფაქტორად იქნეს

მეცნიერები აცხადებენ, რომ იმუნური სისტემის T უჯრედების გამოყენებით, შესაძლოა, მრავალი სახის კიბო განიკურნოს. დიდ ბრიტანეთში, კარდიფის უნივერსიტეტის მეცნიერებმა აღმოაჩინეს პროსტატის, მკერდის, ფილტვებისა და სხვა ტიპის კიბოს უჯრედების განადგურების მეთოდი. კვლევა ჟურნალ Nature Immunology-ში გამოქვეყნდა. მიუხედავად იმისა, რომ ახალი მიდგომა ადამიანებში არ გამოცდილა, ავტორები აცხადებენ, რომ მას დიდი პოტენციალი აქვს. ექსპერტები კი ამბობენ, რომ ჯერჯერობით მკვლევარები ძალიან ადრეულ ეტაპზე იმყოფებიან.

**მეცნიერების აღმოჩენა**

კვლევის ავტორები ცდილობდნენ ამოეცნოთ განსხვავებული და ჩვენითვის ამ დრომდე უცნობი ის გზები, რომლითაც იმუნური სისტემა, შესაძლოა, კიბოს უჯრედებს უტევდეს.

T-უჯრედის ახლად აღმოჩენილი ტიპი გამორჩეული იმიტია, რომ მას, შესაძლოა ჰქონდეს მრავალი სხვადასხვა ტიპის კიბოს უჯრედების განადგურების უნარი. “ამ მეთოდს აქვს შანსი, რომ ყველა პაციენტი განკურნოს. ამ დრომდე არავის მიანდა, რომ ეს ოდესმე შესაძლებელი გახდებოდა. ეს აღმოჩენა T-უჯრედების გამოყენებით ქმნის ისეთი განკურნების მეთოდის შემუშავების შესაძლებლობას, რომელიც მრავალი ტიპის კიბოს მიმართ ეფექტური იქნება”, — აცხადებს BBC-სთან საუბარში კვლევის მთავარი ავტორი ენდრიუ სეველი.

T-უჯრედები ორგანიზმში დარღვევებისა და ნორმიდან გადახრების აღოსაჩენად სხვა უჯრედების ზედაპირებს ამონებენ, შემდეგ კი იმ უჯრედებს, რომლებსაც ზედაპირზე უცხო ცილები აღმოაჩნდებათ, ებრძვიან. მკვლევართა გუნდმა აღმოაჩინა სპეციფიკური T-უჯრედი, ახალი რეცეპტორით, რომელსაც მრავალი სხვადასხვა ტიპის კიბოს უჯრედის ამოცნობა და მოკვლა შეუძლია. ლაბორატორიაში უჯრედმა კანის, ფილტვების, სისხლის, სწორი

ნაწლავის, მკერდის, ძვლის, პროსტატის, საკვრცხეების, სპილენძის და თირკმლის კიბოს უჯრედები წარმატებით გაანადგურა. ყველაზე მნიშვნელოვანი ისაა, რომ ამ მეთოდის გამოყენებისას ჯანმრთელი ქსოვილები არ დაზიანებულა.

T-უჯრედი ახალი რეცეპტორის საშუალებით ახერხებს ამოცნოს მოლეკულა, რომელიც მრავალი ტიპის კიბოს უჯრედის ზედაპირზე გვხვდება, ეს მოლეკულა ჯანსაღი უჯრედების ზედაპირზეცაა, თუმცა საოცარი ისაა, რომ ეს კონკრეტული T-უჯრედი ახერხებს, რომ ჯანმრთელი არ დაზიანოს და ის დაავადებულისგან განასხვავოს.

“ჩვენ პირველად აღწერეთ T-უჯრედი, რომელსაც კიბოს უჯრედებზე MR1 მოლეკულის აღმოჩენა შეუძლია — ეს აქამდე არასდროს დაფიქსირებულა”, — განაცხადა BBC-სთან ინტერვიუში თანამშრომელმა გარი დოლტონმა.

**რას აცხადებენ ექსპერტები?**

შვეიცარიაში, ბაზელის უნივერსიტეტის მკვლევარები, ლუჩია მორი და ჯენარო დე ლიბერო აცხადებენ, რომ კვლევას “დიდი პოტენციალი” აქვს, თუმცა, მათი თქმით, ის ჯერჯერობით ძალზედ ადრეულ ეტაპზეა იმის სათქმელად, რომ ის ყველა სახის კიბოს შემთხვევაში იქნება ეფექტიანი. “ჩვენ ძალიან დაინტერესებული ვართ ახალი T-უჯრედის იმუნოლოგიური თვისებებით და მათი პოტენციალით”, — ამბობენ ისინი.

“თუ ყველაფერი ისე განვითარდა, როგორც ავტორები იმედოვნებენ, ეს აღმოჩენა T-უჯრედების გამოყენებით მკურნალობის უნივერსალური მეთოდის შექმნას ჩაუყრის საფუძველს”, — ამბობს კარდიფის უნივერსიტეტის, უელსის კიბოს კვლევითი ცენტრის, ინფექციების, იმუნიტეტისა და კიბოს იმუნოლოგიის განყოფილების ხელმძღვანელი ავენ გალიმორი.

**წყარო: BBC Health and science**

# ამერიკის რევმატოლოგიის კოლეჯის/ ართრითის ფონდის 2019 წლის გაიდლაინი ხელის, თეძოსა და მუხლის სახსრის ოსტეოართრითის მართვასთან დაკავშირებით

შერონ ლ. კოლასინსკი [1], ტუჰინა ნეოგი [2], მარკ ც. ჰოჩბერგი [3], კეროლ ოტისი [4], გორდონ ოიტი [5], ჯოელ ბლოკი [6], ლეი კალაჰანი [7], სინდი კოპენჰეივერი [8], კეროლ დოდჯი [9], დევიდ ფელსონი [2], კეთლინ გელარი [10], ვილიამ ფ. ჰარვი [11], ჯილიან პოუკერი [12], ედვარდ ჰერციგი [13], ც. კენტ კვოპი [14], ამანდა ე. ნელსონი [7], ჯონათან სამუელსი [15], კარლა სკანცელი [1], დანიელ ვაითი [16], ბარტონ ვაისი [17], როი დ. ალტმანი [18], დანა დირენზო [19], ჯოან ფონტანაროსა [20], ჯინა ჯირადი [20], მარიკო იშიმორი [21], დევიანი მისრა [2], ამიტ ააკაშ შაჰი [22], ანნა კ. შმაგელი [23], ლუიზ მ. თომა [7], მარატ ტურგუნბაევი [22], ემი ს. ტერნერი [22] და ჯეიმს რესტონი [20]

Sharon L. Kolasinski, Tuhina Neogi, Marc C. Hochberg, Carol Oatis, Carol Oatis, Joel Block, Leigh Callahan, Cindy Copenhaver, Carole Dodge, David Felson, Kathleen Gellar, William F. Harvey, Gillian Hawker, Edward Herzig, C. Kent Kwoh, Amanda E. Nelson, Jonathan Samuels, Carla Scanzello, Daniel White, Barton Wise, Roy D. Altman, Dana DiRenzo, Joann Fontanarosa, Gina Giradi, Mariko Ishimori, Devyani Misra, Amit Aakash Shah, Anna K. Shmagel, Louise M. Thoma, Marat Turgunbaev, Amy S. Turner, James Reston

ეს სტატია ერთდროულადაა გამოქვეყნებული ართრიტსა და რევმატოლოგიაში. მხარს უჭერს ამერიკის რევმატოლოგიის კოლეჯი და ართრითის ფონდი.

გაიდლაინები და რეკომენდაციები, რომლებიც შემუშავებული და/ან მოწონებულია ამერიკის რევმატოლოგიის კოლეჯის (ACR) მიერ, გამომდინარეობს პრაქტიკის შებენიანი სახელმძღვანელო მითითებების მოსაზრებულად და არ კარნახობს კონკრეტული პაციენტის მოვლის საკითხებს. ACR მიიჩვეს, რომ ამ გაიდლაინში არსებული რეკომენდაციების მიდევნება ნებაყოფლობითია, და მათი გამოყენების შესახებ საბოლოო გადაწყვეტილება უნდა მოხდეს კლინიკოსის მიერ, პაციენტის ინდივიდუალური გარემოებების გათვალისწინებით. გაიდლაინები და რეკომენდაციები მიზნად ისახავს სასარგებლო ან სასურველი გამოსავლების ხელშეწყობას, მაგრამ გარანტიას ვერ იძლევა, რომ კონკრეტული გამოსავალი დადგება. გაიდლაინები და რეკომენდაციები, რომლებიც შემუშავებული და მოწონებულია ACR-ის მიერ, წარმოადგენს პერიოდული გადახედვის საგანს, რაც გარანტირებულია სამედიცინო ცოდნის, ტექნოლოგიისა და პრაქტიკის ევოლუციით. ACR-ის რეკომენდაციები არაა გამომდინარეობს გადახედვასთან ან დაზღვევასთან დაკავშირებული გადაწყვეტილების მიღებაში კარნახისთვის. ეს რეკომენდაციები სათანადოდ ვერ გადმოსცემს პაციენტის მოვლის ყველა უზუსტობასა და ნიუანსს.

ამერიკის რევმატოლოგიის კოლეჯი არის დამოუკიდებელი, პროფესიული, სამედიცინო და სამეცნიერო საზოგადოება, რომელიც არ იძლევა გარანტიას ან ხელს უწყობს რომელიმე კომერციულ პროდუქტს ან სერვისს.

[1] შერონ ლ. კოლასინსკი [Sharon L. Kolasinski], MD, FACP, FACR, კარლა სკანცელი [Carla Scanzello], MD: პენსილვანიის უნივერსიტეტის მედიცინის სკოლა, ფილადელფია; [2] ტუჰინა ნეოგი [Tuhina Neogi], MD, PhD, FRCPC, დევიდ ფელსონი [David Felson], MD, MPH, დევიანი მისრა [Devyani Misra], MD, MSc: ბოსტონის უნივერსიტეტის მედიცინის სკოლა, ბოსტონი, მასაჩუსეტსი; [3] მარკ ც. ჰოჩბერგი [Marc C. Hochberg], MD, MPH, MACP, MACR: მერილენდის უნივერსიტეტის მედიცინის სკოლა და ვეტერანთა დაცვის მერილენდის ჯანდაცვის სისტემის, ბალტიმორი; [4] კეროლ ოტისი [Carol Oatis], PT, PhD: არკადიას უნივერსიტეტი, გლენსაიდი, პენსილვანია; [5] გორდონ ოიტი [Carol Oatis], MD, MSc: მაკმასტერის უნივერსიტეტი, პამილტონი, ონტარიო, კანადა; [6] ჯოელ ბლოკი [Joel Block], MD: რამზის საუნივერსიტეტო სამედიცინო ცენტრი, ჩიკაგო, ილინოისი; [7] ლეი კალაჰანი [Leigh Callahan], PhD, ამანდა ე. ნელსონი [Amanda E. Nelson], MD, MSCR, RhMSUS, ლუიზ მ. თომა [Louise M. Thoma], PT, DPT, PhD: ჩრდილოეთ კაროლინას უნივერსიტეტის მედიცინის სკოლა, ჩაპელ ჰილი; [8] სინდი კოპენჰეივერი [Cindy Copenhaver], LMT: სამხრეთ ჰოლანდიის სარეკრეაციო სერვისები, ჩიკაგოს უნივერსიტეტი, და ინგალის მემორიალური ჰოსპიტალი, თორნტონი, ილინოისი; [9] კეროლ დოდჯი [Carole Dodge], OT, CHT: მიჩიგანის უნივერსიტეტის სამედიცინო ცენტრი, ენ არბორი; [10] კეთლინ გელარი [Kathleen Gellar]: ვატუნგი, ნიუ ჯერსი; [11] ვილიამ ფ. ჰარვი [William F. Harvey], MD, MSc, FACR: ტუფტსის სამედიცინო ცენტრი, ბოსტონი, მასაჩუსეტსი; [12] ჯილიან პოუკერი [Gillian Hawker], MD, MSc: ტორონტოს უნივერსიტეტი, ტორონტო, ონტარიო, კანადა; [13] ედვარდ ჰერციგი [Edward Herzig], MD: ედვარდ ჰერციგი, ოჰაიო; [14] ც. კენტ კვოპი [C. Kent Kwoh], MD: არიზონას უნივერსიტეტის მედიცინის კოლეჯი, ტუქსონი; [15] ჯონათან სამუელსი [Jonathan Samuels], MD: ნიუ იორკის უნივერსიტეტის ლანგონის სამედიცინო ცენტრი, ნიუ-იორკი, ნიუ-იორკი; [16] დანიელ ვაითი [Daniel White], PT, ScD: დელავერის უნივერსიტეტი, ნევარკი; [17] ბარტონ ვაისი [Barton Wise], MD, PhD: კალიფორნიის უნივერსიტეტი, დევისი, [18] როი დ. ალტმანი [Roy D. Altman], MD: რონალდ რეიგანის UCLA-ის სამედიცინო ცენტრი, ლოს ანჯელესი, კალიფორნია; [19] დანა დირენზო [Dana DiRenzo], MD: ჯონ ჰოპკინსის უნივერსიტეტის მედიცინის სკოლა, ბალტიმორი, მერილენდი; [20] ჯოან ფონტანაროსა [Joann Fontanarosa], PhD, ჯინა ჯირადი [Gina Giradi], ჯეიმს რესტონი [James Reston], PhD, MPH: ECRI-ის ინსტიტუტი, პლიმუთ მითინგი, პენსილვანია; [21] მარიკო იშიმორი [Mariko Ishimori], MD: სედარს სინაი სამედიცინო ცენტრი, ლოს ანჯელესი, კალიფორნია; [22] ამიტ ააკაშ შაჰი [Amit Aakash Shah], MD, MPH, მარატ ტურგუნბაევი [Marat Turgunbaev], MD, MPH, ემი ს. ტერნერი [Amy S. Turner]: ამერიკის რევმატოლოგიის კოლეჯი, ატლანტა, ჯორჯია; [23] ანნა კ. შმაგელი [Anna K. Shmagel],



**მიზანი.** შემუშავდეს მტკიცებულებებზე დაფუძნებული გაიდლაინი ოსტეოართრიტის (OA) სრულყოფილი მართვისთვის, როგორც ამერიკის რევმატოლოგიის კოლეჯისა (ACR) და ართრიტის ფონდის კოლაბორაცია, განაახლებს რა 2012 წლის ACR რეკომენდაციებს ხელის, თეძოსა, და მუხლის OA-ის მართვასთან დაკავშირებით.

**მეთოდები.** ჩვენ მოვახდინეთ კლინიკურად რელევანტური პოპულაციის, ინტერვენციის, შესადარებლის, გამოსავლის კითხვებისა და OA-ის კრიტიკული გამოსავლების იდენტიფიცირება. ლიტერატურის მიმოხილვის გუნდმა მოახდინა სისტემური ლიტერატურული მიმოხილვის სისტემური მიმოხილვა, რათა შეგვევამებინა მტკიცებულებები, რომლებიც მხარს უჭერენ OA-ის ხელმისაწვდომი საგანმანათლებლო, ქცევითი, ფსიქოსოციალური, ფიზიკური, ფსიქოსომატური და ფარმაკოლოგიური თერაპიის სარგებლისა და ზიანის შეფასება. მტკიცებულების ხარისხის შესაფასებლად, გამოყენებული იყო შეფასების, შემუშავებისა და შესწავლის რეკომენდაციების რანჟირების მეთოდოლოგია. ხმების მიცემის საბჭო, რევმატოლოგების, ინტერნების, ფიზიკური და ოკუპაციური თერაპევტების და პაციენტების ჩათვლით, რომლებმაც კონსენსუსი მიიღწიეს ამ რეკომენდაციებთან დაკავშირებით.

**შედეგები.** ხელმისაწვდომი მტკიცებულების საფუძველზე, გაკეთდა ძლიერი ან პირობითი რეკომენდაციები შეფასებული მიდგომების სასარგებლოდ ან წინააღმდეგ. ძლიერი რეკომენდაციები გაკეთდა ვარჯიშის, წონაში კლებისთვის მუხლის და/ან თეძოს OA-ის მქონე პაციენტებში, რომლებსაც აქვთ ჭარბი წონა ან სიმსუქნე, თვითმკურნალობისა და თვითმართვის პროგრამებისთვის, ტაი-ჩისთვის, ხელჯობის გამოყენებისთვის, ხელი ორთოზებისთვის, პირველი კარპომეტაკარპალური (CMC) სახსრის OA-სთვის, ტიბიოფემორალური ფიქსირებისთვის, მუხლის ტიბიოფემორალური OA-სთვის, ადგილობრივი არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო პრეპარატებისთვის (NSAIDs) მუხლის OA-სთვის, პერორალური NSAID-ებისა, და გლუკოკორტიკოიდის სახსრისშიდა ინექციებისთვის, მუხლის OA-სთვის. პირობითი რეკომენდაციები გაკეთდა ბალანსირებაში ვარჯიშებისთვის, იოგის, კოგნიტიური ქცევითი თერაპიის, კინეზოთერაპიისთვის პირველი CMC-ის OA-სთვის, ორთოზებისთვის ხელის სახსრებისთვის, გარდა CMC სახსრისა, პატელოფემორალური ფიქსირებისთვის მუხლის პატელოფემორალური OA-სთვის, აკუპუნქტურისთვის, თერმული მოდალობებისთვის, რადიოსიშირული აბლაციისთვის მუხლის OA-სთვის, ტოპიკური NSAID-ებისთვის, სახსრისშიდა სტეროიდების ინექციებისთვის და ქონდროიტინის სულფატისთვის ხელის OA-სთვის, ტოპიკური კაპსაიცინისთვის მუხლის OA-სთვის, აცეტამინოფენისთვის, დულოქსეტინისა, და ტრამადოლისთვის.

**დასკვნა.** ეს გაიდლაინი კლინიკოსებს და პაციენტებს აძლევს რეკომენდაციებს, მკურნალობასთან დაკავშირებული გადაწყვეტილებების მიღებასთან დაკავშირებით, OA-ის სამართავად. კლინიკოსები და პაციენტები ერთობლივად უნდა მიიღონ გადაწყვეტილებები, გაითვალისწინონ რა პაციენტის ღირებულებები, უპირატესობები და თანხლები დაავადებები. ეს რეკომენდაციები არ უნდა იყოს გამოყენებული სხვა თერაპიების შემლუღვის ან უარყოფის კუთხით.

**შესავალი**

ოსტეოართრიტი (OA) წარმოადგენს ართრიტის ყველაზე გავრცელებულ ფორმას, რომელიც მსოფლიოს მასშტაბით დაახლოებით 302 მილიონ ადამიანზე ახდენს გავლენას (1-5), და წარმოადგენს ხანდაზმულ ზრდასრულებში შრომისუუნარობის წამყვან მიზეზს. დამხმარე სახსრებიდან მუხლები, თეძოები, და ხელები ყველაზე მეტად ზარალდება. OA-ს ახასიათებს პათოლოგია, რომელიც ჩართავს მთლიან სახსარს, ხრტილის დეგრადაციის, ძვლის რემოდელირების, ოსტეოფიტის ფორმირებისა და სინოვიალური ანთების ჩათვლით, იწვევს რა ტკივილს, რიგიდულობას, შეშუ-

პებას და სახსრის ნორმალური ფუნქციის დაკარგვას. ვინაიდან OA მოიცავს პაციენტის ცხოვრების რამდენიმე დეკადას, OA-ის მქონე პაციენტების მკურნალობა, მეტად სავარაუდოდ, უნდა მოხდეს მათი მკურნალობა მრავალი სხვადასხვა ფარმაცევტული და არაფარმაცევტული ინტერვენციებით, ხშირად, კომბინაციაში. ეს ანგარიში გვანვლის რეკომენდაციებს, რათა მოხდეს პაციენტებისა და კლინიკოსების გიდირება ხელმისაწვდომ მკურნალობებს შორის არჩევანის გაკეთებისას. მართვის კონკრეტული პრინციპები ეხება OA-ის მქონე ყველა პაციენტს (იხ. OA-ის სრულყოფილი მართვა და ნახატი 1). ზოგიერთი რეკომენდაცია კონკრეტულ

MD, MS: მინესოტას უნივერსიტეტი, მინეაპოლისი. ექ. ნეოგიმ [Neogi] მიიღო საკონსულტაციო ანაზღაურება Pfizer-ის, Regeneron-ის, EMD Merck Serono-ის, და Novartis-ისგან (თითოეული \$10,000-ზე ნაკლები). ექ. ჰოჩბერგმა [Hochberg] მიიღო საკონსულტაციო ანაზღაურება, სპიკერის ანაზღაურება, და/ან ჰონორარები Bone Therapeutics-ის, Bristol-Myers Squibb-ის, EMD Serono-ის, IBSA-ის, და Theralogix LLC-ისგან (თითოეული \$10,000-ზე ნაკლები) და Eli Lilly-ის, Novartis Pharma AG-ის, Pfizer-ის, და Samumed LLC-ისგან (თითოეული \$10,000-ზე მეტი), სამეფო ჰონორარები Wolters Kluwer-ისგან UpToDate-სთვის, ფლობს BriOri BioTech-ის და Theralogix LLC-ის აქციებს ან სააქციო ოფციონებს, და არის Rheumcon, Inc.-ის პრეზიდენტი. ექ. ბლოკმა [Block] მიიღო საკონსულტაციო ანაზღაურება, სპიკერის ანაზღაურება, და/ან ჰონორარები Zyerba Pharma-ის, GlaxoSmithKline-ის, და Medivir-ისგან (თითოეული \$10,000-ზე ნაკლები) და სამეფო ჰონორარები Agios-ის, GlaxoSmithKline-ის, Omeros-ის, და Daiichi Sankyo-ისთვის ადამიანის ქონდროსარკომას უკრეფების ხაზებისთვის. ექ. კალაჰანმა [Callahan] მიიღო საკონსულტაციო ანაზღაურება, სპიკერის ანაზღაურება, და/ან ჰონორარები AbbVie-ისგან (\$10,000-ზე ნაკლები). ექ. კვოჰმა [Kwoh] მიიღო საკონსულტაციო ანაზღაურება, სპიკერის ანაზღაურება, და/ან ჰონორარები Astellas-ის, Fidia-ის, GlaxoSmithKline-ის, Kolon TissueGene-ის, Regeneron-ის, Regulus-ის, Taiwan Liposome Company-ის, და Thusane-ისგან (თითოეული \$10,000-ზე ნაკლები) და EMD Serono-ისა, და Express Scripts-ისგან (თითოეული \$10,000-ზე მეტი). ექ. ნელსონმა [Nelson] მიიღო საკონსულტაციო ანაზღაურება და/ან ჰონორარები Flexion-ის, GlaxoSmithKline-ის, და Medscape-ისგან (თითოეული \$10,000-ზე ნაკლები). ექ. სამუელსმა [Samuels] მიიღო საკონსულტაციო ანაზღაურება, სპიკერის ანაზღაურება, და/ან ჰონორარები Dinora, Inc.-ისგან (\$10,000-ზე ნაკლები). ექ. ალტმანმა [Altman] მიიღო საკონსულტაციო ანაზღაურება, სპიკერის ანაზღაურება, და/ან ჰონორარები Flexion-ის, GlaxoSmithKline-ის, Novartis-ის, Olatec-ის, Pfizer-ის, Sorrento Therapeutics-ის, და Teva Pharmaceutical Industries-ისგან (თითოეული \$10,000-ზე ნაკლები). ამ სტატიასთან დაკავშირებით არ მომხდარა რაიმე სხვა ინფორმაციის გამჟღავნება. კორესპონდენციის მისამართი შერონ ლ. კოლასინსკი [Sharon L. Kolasinski], MD, FACP, FACR, პენსილვანიის უნივერსიტეტი, პერუ-ელმანის მედიცინის სკოლა, რევმატოლოგიის განყოფილება, 3737 მარკეტის ქუჩა, ფილადელფია, PA 19104. ელ-ფოსტა: sharon.kolasinski@uphs.upenn.edu. გამოსაქვეყნებლად გაგზავნილია 2019 წლის 2 ივლისს; გადახედილი ფორმით მიღებულია 2019 წლის 11 ოქტომბერს.

სახსარს (მაგ., თეძო, მუხლი, პატელოფემორალური სახსარი, პირველი კარპომეტაკარპალური სახსარი [CMC]) ან პაციენტთა კონკრეტულ პოპულაციას (მაგ., ეროზიული OA-ის მქონეებს) ეხება.

**მეთოდები**

ამერიკის რევმატოლოგიის კოლეჯისა (ACR) და ართროიტის ფონდის (AF) ეს გაიდლაინი იცავს ACR-ის გაიდლაინის შემუშავების პროცესს (<https://www.rheumatology.org/Practice-Quality/Clinical-Support/Clinical-Practice-Guidelines>), შეფასების, შემუშავებისა და შესწავლის რეკომენდაციების რანჟირების (GRADE) მეთოდოლოგიის გამოყენებით, რათა მოხდეს ხელმისაწვდომი მტკიცებულების ხარისხის შეფასება და მოხდეს რეკომენდაციების შემუშავება (6). ACR-ის პოლიტიკა გიდირებულია ინტერესთა კონფლიქტისა და გამჟღავნების მართვით (<https://www.rheumatology.org/Practice-Quality/Clinical-Support/Clinical-Practice-Guidelines/osteoarthritis>). მეთოდების სრული აღწერა წარმოდგენილია დამატებით დანართში 1 (ართროიტის მოვლისა და კვლევის ვებ-გვერდზე: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/acr.24131/abstract>).

მოკლედ რომ ითქვას, ეს ნაშრომი მოიცავდა 5 გუნდს: 1) ლიდერთა ძირითადი გუნდი, რომელიც ზედამხედველობდა და ახდენდა პროექტის კოორდინირებას და მოახდინა კლინიკური/პოპულაციური, ინტერვენციის, შესადარებლის, გამოსავლების (PICO) კითხვების შაბლონის მოშადაცა, რომლებიც გახდა მტკიცებულების საფუძველი, ანგარიშისა და ხელნაწერისთვის; 2) ლიტერატურის მიმოხილვის გუნდი, რომელმაც ჩაატარა ლიტერატურის სკრინინგი და მონაცემთა აბსტრაგირება და შექმნეს მტკიცებულებების ანგარიში (დამატებითი დანართი 2, <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/acr.24131/abstract>); 3) ექსპერტთა პანელი, რომლებმაც წვლილი შეიტანეს საქმიანობის არეალისა და კლინიკური/PICO კითხვების შემუშავებაში; 4) პაციენტთა საბჭო; და 5) პროფესიონალთა-შორის ხმის მიცემის საბჭო, რომელიც მოიცავდა რევმატოლოგებს, თერაპევტს, ფიზიკურ და ოკუპაციურ თერაპევტებს და პაციენტებს(დამატებითი დანართი 3, <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/acr.24131/abstract>).

ეს გაიდლაინი მოიცავდა ლიტერატურის თავდაპირველ მიმოხილვას, რომელიც იზღუდებოდა ინგლისურენოვანი პუბლიკაციებით, 2017 წლის 15 ოქტომბერს დაწყებული პუბლიკაციებით, განახლებული ძიებით, რომელიც ჩატარდა 2018 წლის 1-ელ აგვისტოს და ჩართული იყო სათანადო სტატიები. 2018 წლის 1-ელი აგვისტოს შემდეგ გამოქვეყნებული კვლევები არ შეფასებულა ამ გაიდლაინისთვის. დამატებითი დანართი 4 (<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/acr.24131/abstract>) აჩვენებს საძიებო პირობებს, რომლებიც გამოყენებული იყო და მიმოხილულ მონაცემთა ბაზებს, და დამატებითი დანართი 5 (<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/acr.24131/abstract>) ხაზს უსვამს კვლევის შერჩევის პროცესს. გაიდლაინის მტკიცებულებებზე დაფუძნებული შედეგები რანდომიზებული კონტროლირებადი კვლევების

(RCTs) ჩვენი სისტემური მიმოხილვიდან, სხვების მიერ გამოქვეყნებული სისტემურ მიმოხილვებსა და მეტა-ანალიზებზე ფოკუსირების ნაცვლად, როგორც გაკეთდა ACR-ის 2012-ის რეკომენდაციებში, ხელის, თეძოს, და მუხლის OA-ის არაფარმაკოლოგიური და ფარმაკოლოგიური თერაპიების გამოყენებასთან დაკავშირებით (7). ობსერვაციული კვლევების სისტემური მიმოხილვები, რომლებიც გამოქვეყნებული იყო სხვების მიერ, ჩართული იყო, თუკი, ხმის მიმცემი პანელის აზრით, ისინი უმატებდნენ კრიტიკულ ინფორმაციას რეკომენდირებულ ფორკულას: მაგალითად, არასასურველ ეფექტებთან დაკავშირებულ ინფორმაციას, რომლებიც შეიძლება არ იყო ნაწილი უფრო ხანმოკლე RCT-ებში. ამ გაიდლაინის შემდგომი განახლებები გაითვალისწინებს აქ ჩართულ Subsequent კვლევებს და ახალ RCT-ებს, რომლებიც გამოქვეყნდა მოცემული პუბლიკაციის ლიტერატურის მიმოხილვის დასრულების შემდეგ.

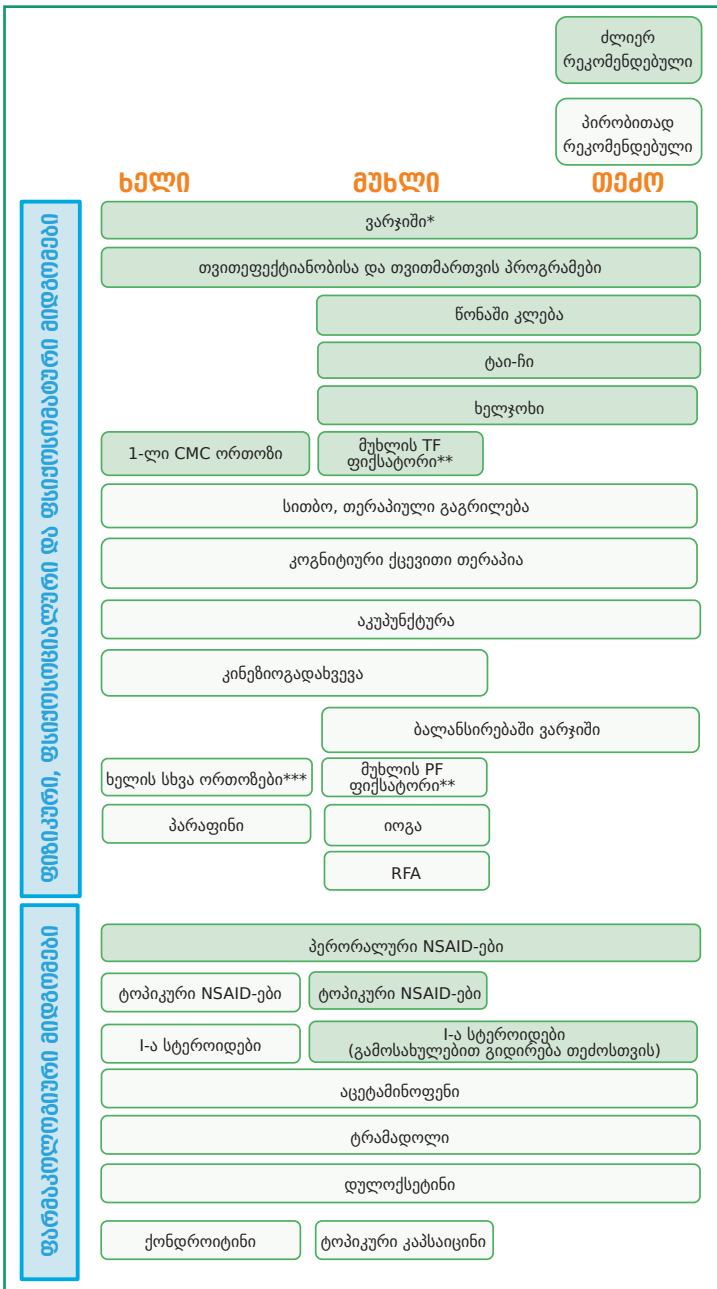
მიუხედავად იმისა, რომ RCT-ები მიჩნეულია შეფასების ოქროს სტანდარტად, RCT-ების რიგი შემლუდვები განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია, საბოლოო რეკომენდაციების ფორმულირებისთვის: პუბლიკაციის შესაძლო მიკერძოებულობა (დადებითი შედეგების გამოქვეყნების სასარგებლოდ), არასათანადო დაფარვა და აქტიური შესადარებლების არასათანადო მიწოდება და სათანადო ყალბი ალტერნატივები. მეტიც, ხანმოკლე RCT-ები ვერ მოგვანვდის სათანადო პროგნოზულ ინფორმაციას, როდესაც ხდება ისეთ კომპლექსურ დაავადებასთან გამოყენება, როგორცაა OA, რომლის დროსაც, პათფიზიოლოგიური პროცესები წელა პროგრესირებს ათწლეულების განმავლობაში.

ჩვენ ვფოკუსირდით მართვის ვარიანტებზე, რომლებიც ხელმისაწვდომია აშშ-ში და ფარმაკოლოგიური თერაპიებისთვის, ჩვენ დამატებით ვფოკუსირდით აგენტებზე, რომლებიც ხელმისაწვდომია ფარმაცევტული კლასის ფორმულებში, ამგვარად, ხდებოდა რა საკვები დანამატების უმრავლესობის ელიმინაცია. ჩვენი მიმოხილვა შევზღუდეთ ინგლისურენოვანი ლიტერატურით. მიმოვიხილეთ [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), რათა მოგვეხდინე მე-2 და მე-3 ფაზის კვლევები, რომლებიც საკმარისად შესაბამისი იქნება აშშ-ის სურსათისა და წამლის ადმინისტრაციის (FDA) მიერ დამტკიცებულთან და ხელმისაწვდომი იქნება იმ დროისთვის, როდესაც მოხდა ამ გაიდლაინის გამოქვეყნება.

გამოსავლების გამოშვების იერარქია, რომელიც მოიცავს OA-ის დროს ტკივილსა და ფუნქციას, შემუშავდა გამოქვეყნებული ლიტერატურის საფუძველზე (8,9). ეს იერარქია დეტალურადაა წარმოდგენილი დამატებითი დანართში 1 (<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/acr.24131/abstract>).

GRADE-ის გამოყენებით, რეკომენდაცია შეიძლება იყოს შემოთავაზებული ინტერვენციის სასარგებლოდ ან წინააღმდეგ და იყოს ძლიერი ან პირობითი (10,11). რეკომენდაციის სიძლიერე ეფუძნება 70%-იან კონსენსუსს, ხმის მიმცემი საბჭოს წევრებს შორის.

მტკიცებულებების უმრავლესობა გვაძლევდა არაპირდაპირ (კონკრეტულად არ ესადაგებოდა PICO-ის კითხვას) და დაბალიდან საშუალო ხარისხს (12,13). ხმის მიმცემ საბჭომ გააკეთა ძლიერი რეკომენდაციები, როდესაც იგი იძლეოდა სარწმუნო ეფექტურობის



**ნახატი 1.** რეკომენდირებული თერაპიები ოსტეოართროზის მართვისთვის (OA). ნაჩვენებია ძლიერად და პირობითად რეკომენდებული მიდგომები ხელის, მუხლის, და/ან თქოს OA-ის მართვისთვის. მოცემულ ნახატში არაა ნაგულისხმევი იერარქია კატეგორიებს შორის, იმის აღიარებით, რომ შეიძლება მოხდეს მრავალი ვარიანტის გამოყენება (ხელახალი გამოყენება) სხვადასხვა დროს, კონკრეტული პაციენტის დაავადების მსვლელობის მიხედვით.

\* = ვარჯიში მუხლისა და თქოს OA-სთვის შეიძლება მოიცავდეს სიარულს, გაძლიერებას, ნეიროკუნთოვან ვარჯიშს და წყალში ვარჯიშს, რაიმე იერარქიის გარეშე. ვარჯიში უკავშირდება უკეთეს გამოსავლებს, როდესაც ხდება მასზე ზედამხედველობა. \*\* = მუხლი ფიქსატორის რეკომენდაციები: ტიბიოფემორალური (TF) ფიქსატორი TF-ის OA-სთვის (ძლიერ რეკომენდებული), პატელოფემორალური (PF) ფიქსატორი PF-ის OA-სთვის (პირობითად რეკომენდებული). \*\*\* = ხელი ორთოზის რეკომენდაციები: პირველი კარპომეტაკარპალური (CMC) სახსრის ნეოპრენული ან რიგიდული ორთოზები პირველი CMC სახსრის OA-სთვის (ძლიერ რეკომენდებული), ხელის სახსრების ორთოზები, გარდა CMC სახსრისა (პირობითად რეკომენდებული). RFA = რადიოსიხშირული აბლაცია; NSAIDs = არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო პრეპარატები; IA = სახსრისშიდა.

მტკიცებულების გამოსავალს და რომ სარგებელი მკვეთრად წონიდა საფრთხეებსა და ტვირთს. ამგვარად, ძლიერი რეკომენდაცია ნიშნავს, რომ ხმის მიმცემი საბჭო დარწმუნებული იყო, რომ რეკომენდაციის სასურველი ეფექტები წონიდან პოტენციურ არასასურველ ეფექტებს (ან პირიქით), ისე, რომ მოქმედება ყველა ან პაციენტების უმრავლესობაზე და პაციენტთა მხოლოდ მცირე პროპორციას შეიძლება არ სდომებოდა ამ რეკომენდაციის შესრულება.

ხმის მიმცემი საბჭომ გასცა პირობითი რეკომენდაციები, როდესაც მტკიცებულების ხარისხი ამტკიცებდა დაბალი ან ძალიან დაბალი და/ან სარგებლის ბალანსს, ზიანისა და ტვირთის წინააღმდეგ, საკმარისად ახლოს იყო გადანყვეტილების ერთობლივად მიღების პროცესთან, პაციენტისა და კლინიკოსის მიერ, რაც ძალიან მნიშვნელოვანია. პირობითი რეკომენდაციებია, როდესაც ინფორმირებული პაციენტების უმრავლესობა აირჩევდა რეკომენდირებულ სამოქმედო გეგმას, მაგრამ ზოგიერთი არ იზამდა ამას (14,15). ამგვარად, პირობითი რეკომენდაციები ღირებულებების და უპირატესობის მიმართ განსაკუთრებით მგრძობიარეა, და ყოველთვის იძლევიან იმის გარანტიას, რომ გადანყვეტილების სრულად ერთობლივად გაკეთების მიდგომა, სარგებლის, ზიანისა და ტვირთის სრულყოფილად და ნათლად ახსნით, იმ ენაზე და ფორმით, რომელიც პაციენტისთვის გასაგებია (16). როდესაც რეკომენდაციები კეთდება კონკრეტულ მიდგომასთან დაკავშირებით, ამ მიდგომასთან დაკავშირებული დეტალებისა და გამოყენებული ლიტერატურის ნახვა შესაძლებელია მტკიცებულების ანგარიშში (დამატებითი დანართი 2, <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/acr.24131/abstract>).

**შედეგები/რეკომენდაციები OA-ის სრულყოფილი მართვა**

ინდივიდუალური პაციენტის OA-ის მართვის სრულყოფილი გეგმა შეიძლება მოიცავდეს საგანმანათლებლო, ქცევით, ფსიქოსოციალურ, და ფიზიკურ ინტერვენციებს, ასევე, ადგილობრივ, პერორალურ, და სახსრისშიდა პრეპარატებს. რეკომენდაციები ვარაუდობენ, რომ ფიზიკური, ფსიქოლოგიური, და/ან ფარმაცეპეუტიკური თერაპიების სათანადო გამოყენებას, სათანადო პროვაიდერის მიერ. მართვის მიზნებსა და ამ მიზნების დანერგვის პრინციპებს ფართო გამოყენებადობა აქვს პაციენტებში. თუმცა, ზოგიერთი პაციენტისთვის, დროის ზოგიერთ მონაკვეთში, ზოგიერთი ფიზიკური, ფსიქოსოციალური, ფსიქოსომატური, ან ფარმაცეპეუტიკური ინტერვენცია შეიძლება ადექვატური იყოს სიმპტომების კონტროლირებისთვის; სხვებისთვის, მრავლობითი ინტერვენციები შეიძლება გამოყენებული იყოს თანმიმდევრობით ან კომბინაციაში. ის, თუ რომელი ინტერვენციების გამოყენება და რა თანმიმდევრობით მოხდება, შეიძლება განსხვავდებოდეს პაციენტებში. OA-ის მართვის ზოგადი მიდგომა წარმოდგენილია ნახატში 1, რეკომენდირებული ვარიანტებისთვის, მაგრამ არაა წარმოდგენილი ერთი ვარიანტის სპეციფიკური იერარქია, სხვასთან შედარებით, გარდა რეკომენდაციის სიძლიერისა. ნახატი 2 აჯამებს მიდგომებს, რომლებიც არ იყო რეკომენდირებული.

მკურნალობასთან დაკავშირებული გადანყვეტილებები უნდა ითვალისწინებდეს პაციენტის პირად რწმენებსა და უპირატესობებს, ასევე, პაციენტის სამედიცინო სტატუსს. ეს გაიდლაინი ეხება OA-ის მქონე პაციენტებს, რომლებსაც არ აქვთ სპეციფიკური უკუჩვენებები რეკომენდირებულ თერაპიებთან დაკავშირებით. თუმცა, თითოეული პაციენტი უნდა შემოწმდეს, აქვს თუ არა სამედიცინო მდგომარეობები, როგორებიცაა ჰიპერტენზია, გულ-სისხლძარღვთა დაავადება, გულის უკმარისობა, გასტროინტესტინური სისხლდენის რისკი, თირკმლის ქრონიკული დაავადება ან სხვა თანმხლები დაავადებები, რომლებსაც შეიძლება გავლენა ჰქონდეს კონკრეტული ფარმაკოლოგიური აგენტების გვერდითი ეფექტების რისკზე, ასევე, ტრავმებზე, დაავადების სიმძიმეზე, სამედიცინო ისტორიაზე და სერვისების ხელმისაწვდომობაზე (ტრანსპორტირება, დისტანცია, სამუშაოდან დროის გამოყოფის შესაძლებლობა, დაზღვევის დაფარვები), რომლებსაც შეიძლება ჰქონდეს გავლენა ფიზიკური, ფსიქოლოგიური, და ფსიქოსომატური მიდგომების შერჩევაზე. ნავარაუდევია, რომ ამგვარი შეფასება ჩატარდება მკურნალობის ინდივიდუალური გეგმის დასრულებამდე. როდესაც ხდება არჩევა ფარმაკოლოგიურ თერაპიებს შორის, მართვა უნდა დაიწყოს მკურნალობით, რომელსაც ნაკლები სისტემური ზეგავლენა ან ტოქსიკურობა აქვს.

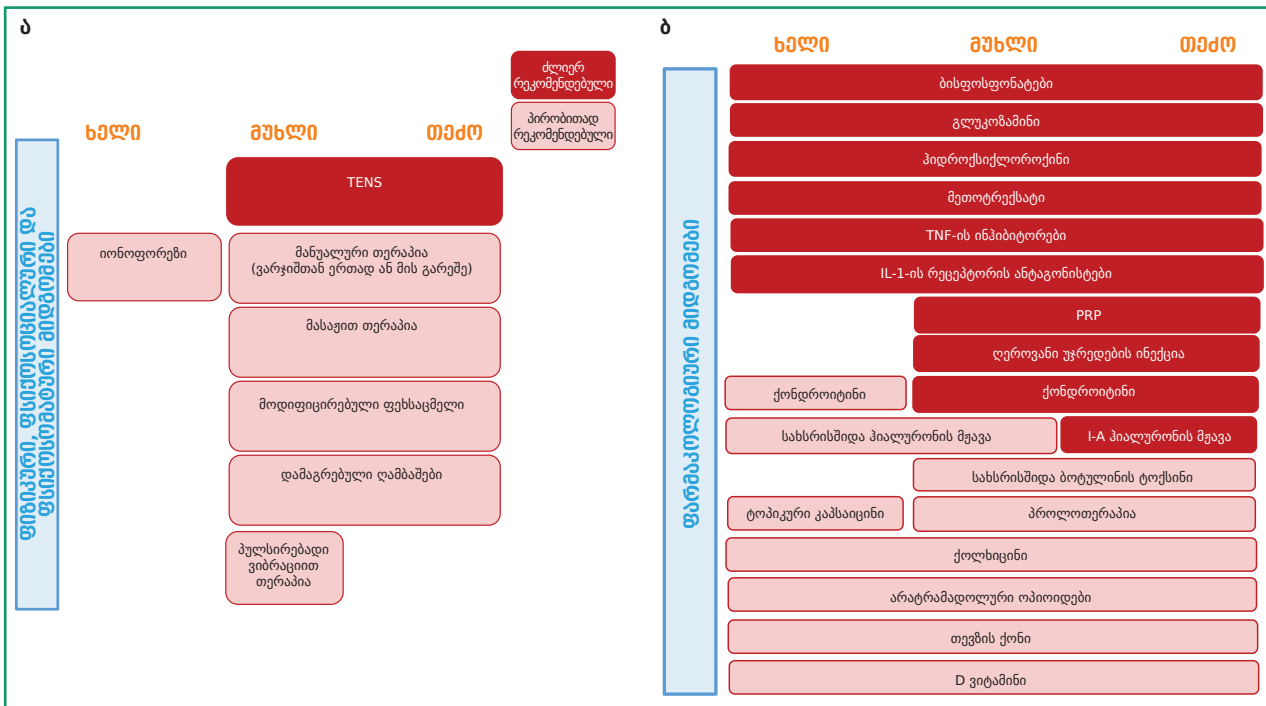
პაციენტებს შეიძლება განუვითარდეთ მრავალი დამატებითი სიმპტომი, როგორც OA-ის და/ან თანხმლები დაავადებებისგან გამომწვეული ტკივილისა და ფუნქციური შეზღუდვების შედეგი. ეს მოიცავს ხასიათის აშლილობას, როგორებიცაა დეპრესია და შფოთვა, ძილის დარღვევას, ქრონიკულ გავრცელებულ ტკივილს და სირთულეების დაძლევის უნარების დარღვევას. პა-

ციენტთა საბჭომ აღნიშნა, რომ OA-ის უფრო ფართო გავლენას ამ თანმხლებ დაავადებებზე დიდი მნიშვნელობა აქვს მკურნალობის ვარიანტის შერჩევასა და საუკეთესო ვარიანტია მკურნალობის მულტიმოდალური გეგმისას, ვიდრე მაშინ, როდესაც მხოლოდ ერთი პრეპარატის გამოწერა ხდება. აღნიშნული საშუალებები მიმართულია განწყობის გაუმჯობესების, სტრესის შემცირების, უძილობასთან გამკლავების, წონის მართვისა და ზოგადი ვარჯისიანობის გაძლიერებისკენ, რამაც შეიძლება გააუმჯობესოს პაციენტის ზოგადი კეთილდღეობა და OA-ის მკურნალობის წარმატება. და მართლაც, ინტერვენციები, რომლებზეც დამტკიცებულია, რომ სასარგებლო გავლენა აქვს ქრონიკული ტკივილის მართვაზე, სასარგებლო შეიძლება იყოს OA-ის დროს (17), მაშინაც კი, როდესაც OA-ის მქონე პაციენტების შესახებ მონაცემები შეზღუდული რაოდენობითაა.

თუკი სხვაგვარად არაა განმარტებული, რეკომენდაციები ფიზიკური, ფსიქოსოციალური და ფსიქოსომატური მიდგომების შესახებ ვარაუდობენ, რომ პაციენტს ჩვეულებრივ მოვლაზე დაემატება ინტერვენცია. ამ გაიდლაინის მიზნებისთვის, ჩვეულებრივი მოვლა მოიცავს პერორალური არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო პრეპარატების (NSAIDs) და/ან აცეტამინოფენის მაქსიმალურად რეკომენდებულ ან უსაფრთხოდ ატანად დოზებს, ვინაიდან, როგორც წესი, პირდაპირაა ნებადართული არაფარმაკოლოგიური ინტერვენციების კლინიკურ კვლევებში.

**ფიზიკური, ფსიქოსოციალური და ფსიქოსომატური მიდგომები (ცხრილი 1)**

GRADE ანალიზის დროს, კლინიკური კვლევები, რომლებიც მოიცავს ფიზიკურ მოდალობებს და ფსი-



**ნახატი 2.** თერაპიები, რომლებიც რეკომენდებულია (ფიზიკური, ფსიქოსოციალური და ფსიქოსომატური მიდგომები [ა] და ფარმაკოლოგიური მიდგომები [ბ]) ხელის, მუხლის, და/ან თქძოს ოსტეოართროიტის მართვაში. მოცემულ ნახატში არაა ნაგულისხმევი იერარქია კატეგორიებს შორის. TENS = ნერვის ტრანსკუტანური ელექტრული სტიმულაცია; TNF = სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორი; IL-1 = ინტერლეიკინი-1; PRP = თრომბოციტებით გამდიდრებული პლაზმა; IA = სახსრისშიდა.

ქოსომატურ მიდგომებს, ხშირად აღინიშნებოდა, როგორც დამთმობი, დაბალი ხარისხის მტკიცებულება, დაფარვის გამო, იმის გათვალისწინებით, რომ აქტიურ მკურნალობა ყოველთვის არაა შესაძლებელი. ამან ხელი შეუწყო პირობითი რეკომენდაციების გადართვას ფიზიკური მოდალობებით და ფსიქოსომატური მიდგომებით. ინსტრუქციის მიწოდება ფიზიკური და ოკუპაციური თერაპევტების მიერ სასარგებლო და ხშირად, მნიშვნელოვანია, ვარჯიშის სათანადოდ დაწყებისა და შენარჩუნების, როგორც OA-ის მართვის ნაწილისთვის. ვარჯიშთან ერთად, ფიზიკური და ოკუპაციური თერაპევტები მათ პრაქტიკას ხშირად უმატებენ თვითფექტიანობისა და თვითმართვის ტრენინგს, თერმულ თერაპიებს და ინსტრუქტაჟს, არტაშანებისა და ფიქსატორების მორგებასა და გამოყენებასთან დაკავშირებით. OA-ის მქონე პაციენტების უმრავლესობას სარგებელი აქვს ფიზიკურ თერაპიაზე და/ან ოკუპაციურ თერაპიაზე გადამისამართების შედეგად, მათი დაავადების მიმდინარეობის სხვადასხვა დროს.

**ვარჯიში ძლიერ რეკომენდებულია მუხლის, თეძოს, და/ან ხელის OA-ის მქონე პაციენტებისთვის.** მიუხედავად იმისა, რომ ვარჯიში ძლიერ რეკომენდებულია OA-ის მქონე ყველა პაციენტისთვის, მნიშვნელოვნად მეტი მტკიცებულება არსებობს ვარჯიშის გამოყენებაზე მუხლის და თეძოს OA-ის დროს, ხელის OA-სთან შედარებით, და ვარჯიშის შესწავლილი ვარიანტების რაოდენობა გაცილებით მეტია. როდესაც პაციენტები და პროვაიდერები ეძებენ რეკომენდა-

ციებს „საუკეთესო“ ვარჯიშსა და იდეალურ დოზირებაზე (ხანგრძლივობა, ინტენსივობა, და სიხშირე), ამჟამინდელი მტკიცებულება არასაკმარისია, რათა მოხდეს ვარჯიშის კონკრეტული დანიშნულების გაცემა. ფართო რეკომენდაციები, რომლებიც გვთავაზობენ ვარჯიშის ერთ ფორმას, სხვასთან შედარებით, რომლებიც მეტწილად ეფუძნება ექსპერტის მოსაზრებას. ლიტერატურის უდიდესი ნაწილი (იხ. მტკიცებულების ანგარიში, დამატებითი დანართი 2 [http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/acr.24131/abstract]) მხარს უჭერს სათანადო ვარჯიშების ვარიანტების ფართო სპექტრს და გვთავაზობს, რომ OA-ის მქონე პაციენტების დიდ უმრავლესობას შეუძლია მონაწილეობა და სარგებლის მიღება, ტკივილთან და ფუნქციასთან მიმართებაში, ვარჯიშის ზოგიერთი ფორმისგან. პაციენტებისთვის ვარჯიშის შესახებ რეკომენდაციები უნდა ფოკუსირდებოდეს პაციენტის უპირატესობასა და ხელმისაწვდომობაზე, რომელთაგანაც ორივე შეიძლება მნიშვნელოვან ბარიერს წარმოადგენდეს მონაწილეობისთვის. თუკი პაციენტმა ვერ ნახა ვარჯიშის კონკრეტული მისაღები ფორმა ან არ შეუძლია ფინანსურად მისცეს თავს უფლება, მიიღოს მასში მონაწილეობა ან მოახდინოს ტრანსპორტირების ორგანიზება, იგი მეტად სავარაუდოდ ვერ მიიღებს სარგებელს ვარჯიშის შეთავაზებისგან. კვლევების უმრავლესობაში, რომლებიც აფასებდნენ აერობული ვარჯიშის როლს OA-ის მართვაში, სიარული წარმოადგენდა ვარჯიშის ყველაზე გავრცელებულ ფორმას, სარბენ ბილიკზე ან ზედაშედეგელობის ქვეშ, სათემო, შენობის შიგნით სიარულს. სხვა კვლე-

**ცხრილი 1.** რეკომენდაციები ფიზიკურ, ფსიქოსოციალურ და ფსიქოსომატურ მიდგომებთან დაკავშირებით, ხელის, მუხლისა და თეძოს ოსტეოართროზის მართვისთვის

| ინტერვენცია                                      | სახსარი                      |                    |      |
|--|------------------------------|--------------------|------|
|  | ხელი                         | მუხლი              | თეძო |
| ვარჯიში  |                              |                    |      |
| ბალანსირებაში ვარჯიში                            |                              |                    |      |
| წონაში კლება                                     |                              |                    |      |
| თვითფექტიანობისა და თვითმართვის პროგრამები       |                              |                    |      |
| ტაი-ჩი   |                              |                    |      |
| იოგა   |                              |                    |      |
| კოგნიტიური ქცევითი თერაპია                       |                              |                    |      |
| ხელჯოხი  |                              |                    |      |
| ტიბიოფემორალური მუხლი ფიქსატორები                |                              | (ტიბიოფემორალური)  |      |
| პატელოფემორალური ფიქსატორები                     |                              | (პატელოფემორალური) |      |
| კინეზოთერაპიული ვეჯინგ                           | (პირველი კარპომეტაკარპალური) |                    |      |
| ხელი ორთოზი                                      | (პირველი კარპომეტაკარპალური) |                    |      |
| ხელი ორთოზი                                      | (სხვა სახსრები)              |                    |      |
| მოდულირებული ფეხსაცმელი                          |                              |                    |      |
| ლატერალური და მედიალური დამაგრებელი ღამბაშები    |                              |                    |      |
| აკუპუნქტურა                                      |                              |                    |      |
| თერმული ინტერვენციები                            |                              |                    |      |
| პარაფინი   |                              |                    |      |
| რადიოსიხშირული აბლაცია                           |                              |                    |      |
| მასაჟით თერაპია                                  |                              |                    |      |
| მანუალური თერაპია, ვარჯიშთან ერთად ან მის გარეშე |                              |                    |      |
| იონოფორეზი                                       | (პირველი კარპომეტაკარპალური) |                    |      |
| პულსირებადი ვიბრაციული თერაპია                   |                              |                    |      |
| ნერვის ტრანსკუტანური ელექტრული სტიმულაცია        |                              |                    |      |

|                                |
|--------------------------------|
| ძლიერ რეკომენდებული            |
| პირობითად რეკომენდებული        |
| ძლიერ არარეკომენდებულია        |
| პირობითად არაა რეკომენდირებული |
| არაა რეკომენდაციები            |

ვები იყენებდნენ ველოსიპედზე ჯგუფურ სეირნობას, სტაციონარულ ველოსიპედებზე. გამაძლიერებელი ვარჯიშები მოიცავდა იზოკინეზურ სიმძიმის მანქანებს, რეზისტენტულ ვარჯიშებს, რეკვიზიტებით ან მათ გარეშე, როგორცაა ელასტიკური ბინტები და იზომეტრიულ ვარჯიშს. ნეირომუსკულარული ვარჯიში შემუშავდა კუნთების სისუსტესთან, შემცირებულ სენსორიმოტორულ კონტროლთან და ფუნქციონალურ არასტაბილურობასთან გასამკლავებლად, განსაკუთრებით მუხლის OA-ის დროს, მომატებული კომპლექსურობის დინამიკური მანევრების სერიებით. წყალში ვარჯიში ხშირად მოიცავს აერობული ვარჯიშის და სახსრის მოძრაობის დიაპაზონის ვარჯიშების ასპექტებს, მცირე ზეგავლენის მქონე გარემოში.

ვარჯიშის ამ სხვადასხვა ფორმის სპეციფიკური იერარქია ლიტერატურაში არაა გარჩეული. პაციენტთა და ხმის მიმცემ საბჭოში მონაწილე პაციენტებმა ეჭვქვეშ დააყენეს საკითხი, რომ ის პაციენტები, რომლებსაც ტკივილი აქვთ, შეიძლება ყოყმანობდნენ ვარჯიშის დაწყებისას. არ არსებობს ტკივილის ერთხმად აღიარებული დონე, რომლის დროსაც პაციენტმა უნდა ან არ უნდა ივარჯიშოს და სასურველია, მოხდეს მკურნალი კლინიკოსისა და პაციენტის მიერ ერთობლივად გადაწყვეტილების მიღების მიდგომის გამოყენება, თუ როდის მოხდეს ვარჯიშის პროგრამის დაწყება. თუმცა, OA-სთვის ვარჯიშის კლინიკური კვლევები მოიცავს პაციენტებს ტკივილითა და ფუნქციური შეზღუდვებით OA-ის გამო, და OA-სპეციფიკური გამოსავლების გაუმჯობესება მათში დემონსტრირებულია; ამ შედეგების გენერალიზირება შესაძლებელია OA-ის გამო ტკივილის მქონე პაციენტების უმრავლესობაში.

მიუხედავად იმისა, რომ ამჟამად არ არსებობს საკმარისი მტკიცებულება ვარჯიშის რომელიმე ფორმის რეკომენდირებისთვის სხვაზე მეტად, პაციენტები სავარაუდოდ სარგებელს მიიღებენ ისეთი რჩევისგან, რომელიც რაც შეიძლება მეტად სპეციფიკურია, ვიდრე უბრალოდ ვარჯიშისკენ მოწოდებაა. მტკიცებულებებზე დაფუძნებული სავარჯიშო ინტერვენციების ფართო სპექტრი გვაჩვენებს, რომ იგი ეფექტურად აუმჯობესებს ტკივილსა და ფუნქციას OA-ის დროს, უნდა მოხდეს ყველა პაციენტის მოწოდება, რათა მათი მკურნალობის გეგმაში ჩართონ ვარჯიშის რაიმე ფორმა.

ინდივიდუალური უპირატესობები, ტერიტორიული და ფინანსური ხელმისაწვდომობა დიდ როლს თამაშობს იმის განსაზღვრაში, თუ რა იქნება ინდივიდუალური პაციენტისთვის საუკეთესო. საერთო ჯამში, სავარჯიშო პროგრამები მეტად ეფექტურია, თუკი ხდება მათზე ზედამხედველობა, ხშირად ფიზიკური თერაპევტების მიერ და ზოგჯერ, საკლასო დაწესებულებაში, ვიდრე ინდივიდუალურად, სახლის პირობებში შესრულებისას. ასევე, ისინი უფრო ეფექტურია, როდესაც ხდება კომბინირება თვით-ეფექტიანობისა და თვითმართვის ინტერვენციებთან ან წონაში კლების პოგრამებთან.

რამდენიმე კვლევამ გამოიყენა კარდიოვასკულარული ან საყრდენ-მამოძრავებელი აპარატის მდგომარეობის მონიტორინგის მონაცემები ან პრე- და პოსტ-ინტერვენციული შეფასება, თუმცა ამ ხელსაწყოების ან შეფასებების მიზნები არაა ხელმისაწვდომი. საჭიროა სამომავლო კვლევები, რათა

დადგინდეს ვარჯიშის სპეციფიკური გაიძლიანები, რომლებიც პაციენტებს და პროვაიდერს აწვდის ვარჯიშის მეტად ინდივიდუალიზირებულ.

**ბალანსირებაში ვარჯიშები პირობითად რეკომენდებულია მუხლის და/ან თქოს OA-ის მქონე პაციენტებისთვის.**

ბალანსირებაში ვარჯიშები მოიცავს იმ ვარჯიშებს, რომლებიც აუმჯობესებს სხეულის პოზიციის კონტროლირების და სტაბილიზირების შესაძლებლობას (ამერიკის ფიზიკური თერაპიის ასოციაცია: <http://www.apta.org/BalanceFal Is/>). მიუხედავად იმისა, რომ შეიძლება ბალანსირებაში ვარჯიშებისგან იყოს მოლოდინი, რომ შეამცირებს დაცემის რისკს OA-ის მქონე პაციენტებში, ამჟამად არსებულ RCT-ებს არ გამოუვლენიათ ეს გამოსავალი ამ პოპულაციაში, და მტკიცებულების დაბალი ხარისხი ბალანსირებაში ვარჯიშების აუცილებლად გამოყენებასთან მიმართებაში წარმოადგენს მხოლოდ პირობით რეკომენდაციას ბალანსირებაში ვარჯიშებისთვის.

**წონაში კლება ძლიერ რეკომენდებულია მუხლის და/ან თქოს OA-ის მქონე პაციენტებისთვის რომლებსაც აქვთ ჭარბი წონა ან სიმსუქნე.**

აღინიშნა დოზა-საპასუხო რეაქცია, წონაში კლების მოცულობის გათვალისწინებით, რაც იწვევს სიმპტომურ ან ფუნქციურ გაუმჯობესებას OA-ის მქონე პაციენტებში (18). სხეულის მასის  $\geq 5\%$ -ის დაკარგვა შეიძლება უკავშირდებოდეს კლინიკური და მექანიკური გამოსავლების ცვლილებებს. მეტიც, კლინიკურად მნიშვნელოვანი სარგებელი იზრდება წონაში კლებასთან ერთად 5-10%-ით, 10-20%, -ით და  $>20\%$ -ით. წონაში კლების ეფექტურობა OA-ის სიმპტომების მართვაში ძლიერდება თანმხლები სავარჯიშო პროგრამის გამოყენებასთან ერთად.

**თვითეფექტიანობისა და თვითმართვის პროგრამები ძლიერ რეკომენდებულია მუხლის, თქოს, და/ან ხელის OA-ის მქონე პაციენტებისთვის.**

მიუხედავად იმისა, რომ ეფექტის ზომა ზოგადად მცირეა, თვითეფექტიანობისა და თვითმართვის პროგრამებში მონაწილეობის სარგებელი კვლევებს შორის თანხვედრაშია და რისკები მინიმალურია. ეს პროგრამები იყენებს მულტიდისციპლინარულ ჯგუფურ ფორმატს, რომელიც აერთიანებს სესიებს უნარების განვითარების (მიზნების დასახვა, პრობლემების გადაჭრა, პოზიტიური აზროვნება), დაავადების შესახებ განათლებასა და პრეპარატების ეფექტებისა და გვერდითი ეფექტების, სახსრის დაცვის საშუალებებისა და ფიტნესისა და ვარჯიშის მიზნებისა და მიდგომების შესახებ. ჯანმრთელობითი განმანათლებლები, სასერტიფიკაციო სერვისების ეროვნული კომისიის მიერ სერტიფიცირებული ფიტნეს ინტრუქტორები, ექთნები, ფიზიკური თერაპევტები, ოკუპაციური თერაპევტები, ექიმები და თანასწორგანმანათლებლები შეიძლება წარუძღვინენ ამგვარ სესიებს, როგორც პირადად, ისე ონლაინ. განხილულ კვლევებში, სესიები, როგორც წესი, ტარდებოდა კვირაში 3-ჯერ, მაგრამ, რაც შემთხვევებში, მერყობდა კვირაში 2-დან 6-მდე.

**ტაი-ჩი ძლიერ რეკომენდებულია მუხლის და/ან თეძოს OA-ის მქონე პაციენტებისთვის.**

ტაი-ჩი ტრადიციული ჩინური ფსიქოსომატური პრაქტიკაა, რომელიც აერთიანებს მედიტაციას, ნეო, ნაზ, დახვეწილ მოძრაობებთან, ღრმა დიაფრაგმულ სუნთქვასთან და რელაქსაციასთან. ტაი-ჩის ეფექტურობა შეიძლება ასახავდეს ამ ფსიქოსომატური პრაქტიკის პოლისტიკურ გავლენას ძალაზე, ბალანსზე და დაცემის პრევენციაზე, ასევე, დეპრესიასა და თვითეფექტურობაზე.

**იოგა პირობითად რეკომენდებულია მუხლის OA-ის მქონე პაციენტებში.**

იოგა ფსიქოსომატური პრაქტიკაა, რომელიც მომდინარეობს ძველი ინდური ფილოსოფიიდან და როგორც წესი, აერთიანებს ფიზიკურ პოზებს, სუნთქვით ტექნიკებს და მედიტაციას ან რელაქსაციას (კომპლემენტარული და ინტეგრაციული ჯანმრთელობის ეროვნული ცენტრი [NCCIH]: <https://nccih.nih.gov/health/იოგა>). მიუხედავად იმისა, რომ იგი ნაკლებადაა შესწავლილი ტაი-ჩისთან შედარებით, იოგა შეიძლება სასარგებლო იყოს OA-ის დროს, მსგავსი ფიზიკური და ფსიქოსომატური ფაქტორების გამო. მონაცემთა ნაკლებობის გამო, რეკომენდაციები ვერ გაკეთდება იოგას გამოყენებასთან დაკავშირებით, თეძოს OA-ის მართვისთვის. სხვა ფსიქოსომატური პრაქტიკები ვერ ფასდება არასაკმარისი მტკიცებულებების გამო, ისევე, როგორც კონკრეტული ინტერვენციების სტანდარტული განმარტებების ნაკლებობის გამო (ჰიპნოზი, ქი გონგი).

**კოგნიტიური ქცევითი თერაპია (CBT) პირობითად რეკომენდებულია მუხლის, თეძოს, და/ან ხელის OA-ის მქონე პაციენტებისთვის.**

მთელი რიგი ლიტერატურა (19,20) მხარს უჭერს CBT-ის გამოყენებას ქრონიკული ტკივილით მიმდინარე მდგომარეობების დროს და CBT შეიძლება კავშირში იყოს OA-ის მართვასთან. კვლევებმა მოახდინეს ტკივილის, ჯანმრთელობასთან დაკავშირებული სიცოცხლის ხარისხით, ცუდი ხასიათის, დაღლილობის, ფუნქციონალური სიმძლავრისა და უნარშემლედულობის გაუმჯობესება OA-ისგან განსხვავებული მდგომარეობების დროს. OA-ის დროს, შეზღუდული რაოდენობით მტკიცებულებები გვთავაზობს, რომ CBT-მ შეიძლება შეამციროს ტკივილი (21). საჭიროა შემდგომი კვლევები, რათა დამტკიცდეს, აქვს თუ არა OA-ის სარგებელს კავშირი ხასიათის, ძილის, გამკლავების ან სხვა ფაქტორების ცვლილებასთან, რომლებიც შეიძლება განვითარდეს OA-სთან ერთად, წარმოადგენდეს მის შედეგს ან მის ნაწილს (22).

**ხელჯონის გამოყენება ძლიერ რეკომენდებულია მუხლის და/ან თეძოს OA-ის მქონე პაციენტებისთვის, ვისშიც 1 ან მეტი სახსრის დაავადება იწვევს მნიშვნელოვნად დიდ გავლენას მოძრაობაზე, სახსრის სტაბილურობაზე ან ტკივილზე, რაც განაპირობებს დამხმარე მოწყობილობის საჭიროებას.****ტიბიოფემორალური მუხლი ფიქსატორები ძლიერ რეკომენდებულია მუხლის OA-ის მქონე პაციე-**

**ნტებში ვისშიც მუხლის 1 ან მეტი სახსრის დაავადება იწვევს მნიშვნელოვნად დიდ გავლენას მოძრაობაზე, სახსრის სტაბილურობაზე ან ტკივილზე, რაც განაპირობებს დამხმარე მოწყობილობის საჭიროებას, და ვისაც შეუძლია ფიქსირებასთან დაკავშირებული არაკომფორტული მდგომარეობის და ტვირთის ატანა.**

**პატელოფემორალური ფიქსატორები პირობითად რეკომენდებულია მუხლის პატელოფემორალური OA-ის მქონე პაციენტებისთვის, ვისშიც 1 ან ორივე მუხლის დაავადება იწვევს მნიშვნელოვნად დიდ გავლენას მოძრაობაზე, სახსრის სტაბილურობაზე ან ტკივილზე, რაც განაპირობებს დამხმარე მოწყობილობის საჭიროებას.**

ეს რეკომენდაცია პირობითია, გამოქვეყნებულ კვლევებში შედეგების მრავალფეროვნების და იმ სირთულის გამო, რომელიც ზოგიერთ პაციენტს ექნება ფიქსატორების არაკომფორტულობასა და ტვირთთან დაკავშირებით. მუხლის ფიქსირების ოპტიმალური მართვა მეტად სავარაუდოდ მოითხოვს იმას, რომ კლინიკოსები იცნობენ ფიქსატორების სხვადასხვა სახეობას და აქვთ მათი მორგების ექსპერტიზა. პაციენტთა ხმის მიმცემი საბჭოს წევრებმა ხაზი გაუსვეს მოვლის კოორდინაციის მნიშვნელობას პირველადი მოვლის პროვაიდერებს, სპეციალისტებსა და ფიქსატორების პროვაიდერებს შორის.

**კინეზოთერაპია პირობითად რეკომენდებულია მუხლის და/ან პირველი CMC სახსრის OA-ის მქონე პაციენტებში.**

კინეზოთერაპია სახსარს მოძრაობის დიაპაზონს აძლევს, ფიქსატორისგან განსხვავებით, რომელიც სახსარს ფიქსირებულ პოზიციაში ინარჩუნებს. გამოქვეყნებულ კვლევებში შემონგებულია სხვადასხვა პროდუქტი და მეთოდი, და გამოყენების დაფარვა შეუძლებელია, შესაბამისად, ამის გამო იზღუდება მტკიცებულების ხარისხი.

**ხელი ორთოზები ძლიერ რეკომენდებულია პაციენტებისთვის პირველი CMC სახსრის OA-ით.****ხელი ორთოზები პირობითად რეკომენდებულია ხელის სხვა სახსრების OA-ის მქონე პაციენტებში.**

ხელმისაწვდომია მრავალი მექანიკური დაძვარი სისტემა, ციფრული ორთოზების, ბეტდისებური არტაშანების, და რიგიდული ან ნეოპრენული ორთოზების ჩათვლით, რომელთაგანაც ზოგიერთი გამოიყენება კონკრეტულად დაზიანებულ სახსრებზე (მაგ., პირველი CMC სახსარი, ცალკეული თითები, მკა) და ზოგიერთი აფიქსირებს მთლიან ხელს. ამასთან, ხელთათმანებმა შეიძლება განაპირობონ სითბო და კომპრესია ხელის სახსარზე. მონაცემები არასაკმარისია, ერთი ტიპის ორთოზების რეკომენდირებისთვის, სხვებთან შედარებით, ხელზე გამოსაყენებლად. პაციენტებმა, რომლებიც ფიქრობენ ამ სახის ინტერვენციებზე, შეიძლება სარგებელი მიიღონ ოკუპაციური თერაპევტის შეფასებისგან.

**მოდიფიცირებული ფეხსაცმელი პირობითად არარეკომენდებულია მუხლი და/ან თეძოს OA-ის მქონე პაციენტებში.**

ფეხსაცმლის მოდიფიცირება შეიძლება გამოიწვიოს იყოს ქვედა კიდურებისა და სიარულის მანერის ბიომექანიკის ცვლილებისთვის. მაშინ, როცა ოპტიმალური ფეხსაცმელი შეიძლება მნიშვნელოვანი იყოს მათთვის, ვისაც მუხლის და/ან თეძოს OA აქვს, ხელმისაწვდომი კვლევები არ განსაზღვრავენ ფეხსაცმლის საუკეთესო ტიპს, მუხლის ან თეძოს OA-ის გამოსავლების გასაუმჯობესებლად.

**ლატერალური და მედიალური დამაგრებული ღამბაშები პირობითად არარეკომენდებულია მუხლი და/ან თეძოს OA-ის მქონე პაციენტებში.**

ამჟამად ხელმისაწვდომი ლიტერატურა არ ახდენს ლატერალური ან მედიალური დამაგრებული ღამბაშების ნათელი ეფექტურობის დემონსტრირებას.

**აკუპუნქტურა პირობითად რეკომენდებულია მუხლის, თეძოს, და/ან ხელის OA-ის მქონე პაციენტებისთვის.**

მიუხედავად იმისა, რომ მრავალი კვლევა მიმართული იყო OA-ის დროს აკუპუნქტურაზე, მისი ეფექტურობა კვლავ ურთიერთსაინააღმდეგო მოსაზრებების საგანს წარმოადგენს. სათანადო შენიღბვის, საკონტროლო ჯგუფების ვალიდურობა, ამონარჩევის ზომა, ეფექტის ზომა და მანამდე არსებული მოლოდინები ამოღებული იყო ლიტერატურიდან. RCT-ებსა და მეტა-ანალიზებში არსებული შედეგები სავარაუდოდ წარმოქმნილია, ნაწილობრივ საკონტროლოების ტიპებსა და გამოყენებული საკონტროლო ინტერვენციების ინტენსივობას შორის განსხვავებების გამო. ამასთან, აკუპუნქტურის სარგებელი გამოწვეულია მისი ფართო კონტექსტუალური ეფექტით, პლიუს გამოსავლებში მცირე განსხვავება „ჭეშმარიტ“ და „ცრუ“ აკუპუნქტურას შორის. ამ უკანასკნელს ისეთივე მაგნიტუდა აქვს, როგორც სრულდობიანი აცეტამინოფენის ეფექტს პლაცებოს წინააღმდეგ. დადებითი კვლევების უდიდესი რიცხვი ეფექტის უდიდესი ზომებით ჩატარდა მუხლის OA-ისთვის. დადებითი კვლევები და მეტა-ანალიზები ასევე გამოქვეყნდა მრავალი სხვა მტკიცებითი მდგომარეობისთვის და აკუპუნქტურა ეფექტურად აღნიშნა, ანალგეზიისთვის. მაშინ, როცა ეფექტის „ჭეშმარიტი“ მაგნიტუდა რთული სანახავია, ზიანის რისკი მცირეა, იწვევს რა იმას, რომ ხმის მიმცემი საბჭო იძლევა პირობით რეკომენდაციას.

**თერმული ინტერვენციები (ადგილობრივად გამოყენებული სითბო ან სიცივე) პირობითად რეკომენდებულია მუხლის, თეძოს, და/ან ხელის OA-ის მქონე პაციენტებში.**

თერმული ინტერვენციების მეთოდი მნიშვნელოვნად ვარირებს გამოქვეყნებულ ანგარიშებში, სველი სიცივის, დიათერმიის (ელექტრული სითბო), ულტრაბგერის და ცხელი და ცივი პაკეტების ჩათვლით. კვლევები, რომლებიც დიათერმიას ან ულტრაბგერას იყენებენ, უფრო მეტად ახდენენ სიცივლის კონტროლს, ვიდრე ისინი, რომლებიც სითბოს მიწოდების სხვა მოდალობებს იყენებენ. მოდალობების ჰეტეროგენულობა და ამ ინტე-

რვენციების სარგებლის ხანმოკლე ხანგრძლივობამ განაპირობა პირობითი რეკომენდაცია.

**პარაფინი, სითბოს თერაპიის დამატებითი მეთოდი ხელისთვის, პირობითად რეკომენდებულია ხელის OA-ის მქონე პაციენტებში.**

**რადიოსიხშირული აბლაცია პირობითად რეკომენდებულია მუხლის OA-ის მქონე პაციენტებში.**

რიგმა კვლევებმა მოახდინეს აბლაციის სხვადასხვა ტექნიკის პოტენციური ანალგეზიური სარგებლის დემონსტრირება, მაგრამ ტექნიკების და გამოყენებული კონტროლების ჰეტეროგენულობისა და უსაფრთხოების გრძელვადიანი მონაცემების ნაკლებობის გამო, ეს რეკომენდაცია პირობითია.

**მასაჟით თერაპია პირობითად არარეკომენდებულია მუხლი და/ან თეძოს OA-ის მქონე პაციენტებში.**

მასაჟით თერაპია მოიცავს რიგ ტექნიკებს, რომლებიც მიმართულია დაზიანებული კუნთისა და სხვა რბილი ქსოვილებისკენ (NCCIH: <https://nccih.nih.gov/health/massage/massageintroduction.htm#hed2>). მასაჟის შემსწავლელი კვლევები მიკერძობის მაღალი რისკის ქვეშ იდგნენ, მოიცავდნენ რა პაციენტების მცირე რიცხვს და არ მოუხდენიათ OA-ს პეციფიკური გამოსავლებისთვის სარგებლის დემონსტრირება. პაციენტებისა და ხმის მიმცემი საბჭოს პაციენტმა მონაწილეებმა აღნიშნეს, რომ ზოგიერთ კვლევას ნაჩვენებია აქვთ დადებითი გამოსავლები და მინიმალური რისკი და მიიჩნევენ, რომ მასაჟით თერაპია სასარგებლო იყო სიმპტომური მართვისთვის (23). თუმცა, OA-ის სპეციფიკურობის შესახებ ხელმისაწვდომი მტკიცებულების საფუძველზე, გაკეთდა პირობითი რეკომენდაცია მასაჟის გამოყენების შესახებ OA-ის სიმპტომების შესამცირებლად, მიუხედავად იმისა, რომ ხმის მიმცემი საბჭომ აღიარა, რომ მასაჟს სხვა სარგებელი აქვს.

**მანუალური თერაპია ვარჯიშის პირობითად არარეკომენდებულია მხოლოდ ვარჯიშთან შედარებით, მუხლის და/ან თეძოს OA-ის მქონე პაციენტებში.**

მანუალური თერაპიის ტექნიკები შეიძლება მოიცავდეს მანუალურ ლიმფოდრენაჟს, მანუალური ტრაქციას, მასაჟს, მობილიზირებას/მანიპულაციას და მოძრაობის პასიურ დიაპაზონს, და ყოველთვის გამოიყენება ვარჯიშთან ერთად (<http://guidetoptpractice.apta.org/content/1/SEC38.extract>). კვლევების მცირე რაოდენობა მიემართებოდა მანუალურ თერაპიას დამატებულ ვარჯიშზე, მხოლოდ ვარჯიშის წინააღმდეგ, თეძოს და მუხლის OA-ის დროს. მიუხედავად იმისა, რომ მანუალურ თერაპიას შეიძლება სარგებელი ჰქონდეს კონკრეტული მდგომარეობების დროს, როგორცაა წელის ტკივილი, OA-ის შემდგომი მონაცემები გვანჯდის მცირე დამატებით სარგებელს მხოლოდ ვარჯიშთან შედარებით, OA-ის სიმპტომების სამართავად.

**იონოფორეზი პირობითად არარეკომენდებულია პაციენტებში პირველი CMC სახსრის OA-ით.**

არ არის გამოქვეყნებული რაიმე RCT, რომლებიც აფა-



სებენ OA-ის დროს იონოფორემს რომელიმე ანატო-მიურ ლოკაციაში.

**პულსირებადი ვიბრაციული თერაპია პირობითად არარეკომენდებულია პაციენტებში მუხლის OA-ით.** რამდენიმე კვლევა ეხებოდა პულსირებად ვიბრაციულ თერაპიას, და სათანადო მონაცემების არარსებობის პირობებში, ჩვენ პირობით რეკომენდაციას ვიძლევით მისი გამოყენების წინააღმდეგ.

**ტრანსკუტანური ელექტრული სტიმულაცია (TENS) ძლიერ არარეკომენდებულია მუხლი და/ან თეძოს OA-ის მქონე პაციენტებში.**

კვლევებს, რომლებიც ამოწმებენ TENS-ის გამოყენებას, დაბალი ხარისხი აქვთ, ამონარჩევის მცირე ზომისა და საკონტროლოების მრავალფეროვნების გამო, რაც კვლევებს შორის შედარებას ართულებს. კვლევებმა მოახდინა სარგებლის ნაკლებობა მუხლის OA-სთვის.

**ფარმაკოლოგიური მართვა (ცხრილი 2)**

ფარმაკოლოგიური აგენტების RCT-ები შეიძლება წარმოადგენდეს მრავალი შემზღვევის საგანს, რაც მოიცავს მათი შედეგების პაციენტებში გენერალიზირებას. პუბლიკაციის მიკერძობამ შეიძლება შეამციროს იმის ალბათობა, რომ უარყოფითი შედეგების მქონე კვლევები არ გამოქვეყნდება. სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი აღმოჩენები შეიძლება წარმოადგენდეს იმდენად მცირე სარგებელს, რომ ისინი პაციენტებისთვის კლინიკურად უმნიშვნელოა. ჩვენ აღვნიშნეთ, რომ ეს მოსაზრებები კავშირში მყოფია.

**ტოპიკური NSAID-ები ძლიერ რეკომენდებულია მუხლის OA-ის მქონე პაციენტებში და პირობითად რეკომენდებულია ხელის OA-ის მქონე პაციენტებში.**

იმ პრინციპთან შესაბამისად, რომ უფრო ნაკლები სისტემური ზემოქმედების მქონე პრეპარატები (მ.შ. ადგილობრივი თერაპია) უპირატესია, ტოპიკური NSAID-ების გამოყენება უპირატესი უნდა იყოს პერორალურ NSAID-ებთან შედარებით (24). პრაქტიკული მოსაზრებები (მაგ., ხელების ხშირი ბანა) და ხელზე ეფექტურობის შესახებ პირდაპირი მტკიცებულების ნაკლებობა იწვევს იმას, რომ ტოპიკური NSAID-ების გამოყენება ხელის OA-ის დროს პირობითი რეკომენდაციაა. თეძოს OA-ის დროს, სახსრის სიღრმე კანის ზედაპირიდან გვთავაზობს, რომ ტოპიკური NSAID-ები ნაკლებად სავარაუდოა სასარგებლო და ამგვარად, ხმის მიმცემმა საბჭომ არ მოახდინა მისი შემოწმება თეძოს OA-ის დროს.

**ტოპიკური კაპსაიცინი პირობითად რეკომენდებულია მუხლის OA-ის მქონე პაციენტებში და პირობითად არაა რეკომენდირებული ხელის OA-ის მქონე პაციენტებში.**

ტოპიკური კაპსაიცინი პირობითად რეკომენდებულია მუხლის OA-ის მკურნალობისთვის, ეფექტის მცირე ზომისა და სარწმუნოების ფართო ინტერვალის გამო, რაც ხელმისაწვდომია ლიტერატურაში. ჩვენ პირობით რეკომენდაციას არ ვუწვევთ ტოპიკური კაპსაიცინის გამოყენებას ხელის OA-ის დროს, გამოყენების მხარდამჭერი პირდაპირი მტკიცებულების არქონის გამო, ასევე, თვალის კონტამინაციის პოტენციურად მომატებული რისკის გამო, რომელიც უკავშირდება ტოპიკური კაპსაიცინის გამოყენებას ხელის OA-ის სამკურნალოდ. თე-

**ცხრილი 2.** რეკომენდაციები ხელის, მუხლისა და თეძოს ოსტეოართრიტის ფარმაკოლოგიური მართვისთვის

| ინტერვენცია  | სახსარი                    |       |      |
|--|----------------------------|-------|------|
|  | ხელი                       | მუხლი | თეძო |
| ადგილობრივი არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო პრეპარატები  |                            |       |      |
| ტოპიკური კაპსაიცინი  |                            |       |      |
| პერორალური არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო პრეპარატები   |                            |       |      |
| გლუკოკორტიკოიდის სახსრისშიდა ინექცია   |                            |       |      |
| გლუკოკორტიკოიდის ულტრაბეგრით გიდირებული სახსრისშიდა ინექცია  |                            |       |      |
| გლუკოკორტიკოიდის სახსრისშიდა ინექცია, სხვა ინექციებთან შედარებით   |                            |       |      |
| აცეტამინოფენი  |                            |       |      |
| დულოქსეტინი  |                            |       |      |
| ტრამადოლი  |                            |       |      |
| არატრამადოლური ოპიოიდები   |                            |       |      |
| ქოლხინი  |                            |       |      |
| თევზის ქონი  |                            |       |      |
| D ვიტამინი   |                            |       |      |
| ბისფოსფონატები   |                            |       |      |
| გლუკოზამინი  |                            |       |      |
| ქონდროიტინის სულფატი   |                            |       |      |
| პიდროქსიქლოროქინი  |                            |       |      |
| მეთოტრექსატი   |                            |       |      |
| სახსრისშიდა ჰიალურონის მჟავას ინექცია  | (პირველი კარამეტაკარალური) |       |      |
| სახსრისშიდა ბოტულინის ტოქსინი  |                            |       |      |
| პროლოთერაპია   |                            |       |      |
| თრომბოციტებით გაძლიერებული პლაზმა  |                            |       |      |
| ღეროვანი უჯრედების ინექცია   |                            |       |      |
| ბიოლოგიური ნივთიერებები (სიმსივნის ხეკრობის ფაქტორის ინჰიბიტორები, ინტერლეიკინი-1-ის რეცეპტორის ანტაგონისტები) |                            |       |      |

|                                |
|--------------------------------|
| ძლიერ რეკომენდებული            |
| პირობითად რეკომენდებული        |
| ძლიერ არარეკომენდირებულია      |
| პირობითად არაა რეკომენდირებული |
| არაა რეკომენდაცია              |

ძოს OA-ის დროს, სახსრის სიღრმე კანის ზედაპირიდან გვთავაზობს, რომ ტოპიკურ კაპსაიციინს ნაკლებად სავარაუდოდ ექნება მნიშვნელოვანი ეფექტი და ამგვარად, ხმის მიძვევმა საბჭომ არ შეამოწმა ტოპიკური კაპსაიციინის გამოყენება თქმოს OA-ის დროს. არასაკმარისი რაოდენობით მონაცემებია, ადგილობრივი ლიდოკაინის პრეპარატების გამოყენების შესახებ რეკომენდაციებისთვის, OA-ის დროს.

**პერორალური NSAID-ები ძლიერ რეკომენდებულია მუხლის, თქმოს, და/ან ხელის OA-ის მქონე პაციენტებისთვის.**

პერორალური NSAID-ები კვლავ OA-ის ფარმაკოლოგიური მართვის საფუძველს წარმოადგენს, და მათი გამოყენება ძლიერ რეკომენდებულია. კვლევების უმრავლესობას დადგენილი აქვს მათი მოკლევადიანი ეფექტურობა. პერორალური NSAID-ები წარმოადგენს აუცილებელ არჩევს პერორალურ პრეპარატს OA-ის მკურნალობის დროს, მიუხედავად მისი ანატომიური მდებარეობისა და რეკომენდებულია ყველა სხვა პერორალურ პრეპარატთან შედარებით.

ეს გაიდლაინი არ ეხება სხვადასხვა NSAID-ის შედარებით უპირატესობას, თუმცა არსებობს მტკიცებულება, რომ გარკვეულ აგენტებს შეიძლება გვერდითი ეფექტების უკეთესი პროფილი ჰქონდეთ, სხვებთან შედარებით (25–27). კლინიკური ეჭვები მიმართული იყო რისკთან გამკლავებისკენ, NSAID-ის უსაფრთხოდ გამოსაყენებლად, როგორცაა პაციენტის სათანადოდ შერჩევა, რეგულარული მონიტორინგი პოტენციურ არასასურველ გასტროინტესტინურ, კარდიოვასკულარულ და თირკმლის ეფექტებზე და წამლის პოტენციურ ურთიერთქმედებაზე, რომლებიც კონკრეტულად არ იყო ჩართული GRADE-ის რეკომენდაციების შემუშავების პროცესში. დოზები უნდა იყოს იმდენად დაბალი, რამდენადაც შესაძლებელია და NSAID-ით მკურნალობა უნდა გაგრძელდეს იმდენად ხანმოკლედ, რამდენადაც შესაძლებელია.

**გლუკოკორტიკოიდის სახსრისშიდა ინექციები ძლიერ რეკომენდებულია მუხლის და/ან თქმოს OA-ის მქონე პაციენტებისთვის და პირობითად რეკომენდებულია ხელის OA-ის მქონე პაციენტებში.**

გლუკოკორტიკოიდის სახსრისშიდა ინექციების კვლევებმა მოახდინე მოკლევადიანი ეფექტურობის დემონსტრირება მუხლის OA-ის დროს. გლუკოკორტიკოიდის სახსრისშიდა ინექცია პირობითად, ვიდრე ძლიერად, რეკომენდირებულია ხელის OA-სთვის, როდესაც მტკიცებულების ნაკლებობაა ამ ანატომიური ადგილმდებარეობის სპეციფიკისთვის. არასაკმარისი მონაცემები არსებობს მოკლევადიანი და გრძელვადიანი მოქმედების პრეპარატებს შორის არჩევანის გასაკეთებლად, დაბალი ან მაღალი დოზებით. ბოლოდროინდელმა ანგარიშმა (28) დააყენა შესაძლებლობა, რომ სპეციფიკური სტეროიდული პრეპარატები ან სტეროიდების ინექციების კონკრეტული სიხშირე შეიძლება ხელს უწყობდეს ხრტილის დაკარგვას, მაგრამ ხმის მიძვევში საბჭო არ იყო დარწმუნებული ამ შედეგის კლინიკურ მნიშვნელობაში, კერძოდ, იმის გამო, რომ ხრტილის სისქეში ცვლილება არ უკავშირდებოდა ტკივილის და/

ან ფუნქციონირების გაუარესებას, ან სხვა რადიოგრაფიულ მახასიათებლებს.

**გლუკოკორტიკოიდის ულტრაბგერით გიდირებული სახსრისშიდა ინექცია ძლიერ რეკომენდებულია თქმოს სახსრებში ინექციების დროს.**

როდესაც ხელმისაწვდომია, ულტრაბგერითი გიდირება სტეროიდების ინექციისთვის შეიძლება დაეხმაროს პრეპარატის ზუსტად სახსარში შეყვანისთვის, მაგრამ არ მოითხოვება მუხლის და ხელის სახსრებისთვის. თუმცა, გამოსახულების გიდირება თქმოს სახსარში ინექციისთვის ძლიერ რეკომენდებულია.

**გლუკოკორტიკოიდის სახსრისშიდა ინექციები სხვა ინექციების წინააღმდეგ, პირობითად რეკომენდებულია მუხლის, თქმოს, და/ან ხელის OA-ის მქონე პაციენტებისთვის.**

OA-ის დროს როგორც წესი, გლუკოკორტიკოიდის სახსრისშიდა ინექცია პირობითად რეკომენდებულია სხვა სახსრისშიდა ინექციებთან შედარებით, ჰიალურონის მჟავას პრეპარატების ჩათვლით. პირდაპირი შედარება ცოტაა, მაგრამ გლუკოკორტიკოიდის ინექციების ეფექტურობის მტკიცებულება მნიშვნელოვნად მაღალი ხარისხისაა, სხვა აგენტებთან შედარებით.

**აცეტამინოფენი პირობითად რეკომენდებულია მუხლის, თქმოს, და/ან ხელის OA-ის მქონე პაციენტებისთვის.**

კლინიკურ კვლევებში, აცეტამინოფენის ეფექტის ზომა ძალიან მცირეა, გვაცნობს რა მცირე რაოდენობით ნამკურნალევი პირების შესახებ, რომლებმაც მნიშვნელოვანი სარგებელი მიიღეს და მეტა-ანალიზმა გვამცნო, რომ აცეტამინოფენის მონოთერაპიის სახით გამოყენება შეიძლება არაეფექტური იყოს (29). ბევრ პაციენტში, გრძელვადიან მკურნალობა არ ჯობს პლაცებოთი მკურნალობას. პაციენტთა საბჭოს წევრებმა აღნიშნეს, რომ ინდივიდების უმრავლესობისთვის, აცეტამინოფენი არაეფექტურია. მათთვის, ვისაც შემზღვეული ფარმაკოლოგიური ვარიანტები აქვთ, NSAID-ების აუტანლობის ან უკუჩვენების გამო, შეიძლება აცეტამინოფენის ხანმოკლე და ეპიზოდური გამოყენება. საჭიროა რეგულარული მონიტორინგი ჰეპატოტოქსიკურობაზე პაციენტებისთვის, რომლებიც მუდმივად იღებენ აცეტამინოფენს, კერძოდ, რეკომენდებული 3 მგ-იანი დღიური გაყოფილი დოზით.

**დულოქსეტინი პირობითად რეკომენდებულია მუხლის, თქმოს, და/ან ხელის OA-ის მქონე პაციენტებისთვის.**

ვინაიდან, პირველად ხდებოდა მუხლთან მიმართებაში შესწავლა, მოსალოდნელია, რომ დულოქსეტინის ეფექტები სარწმუნოდ მსგავსი იქნება თქმოს ან ხელის OA-ის დროს. როდესაც ცენტრალურად მოქმედი აგენტების უმრავლესობა (მაგ., პრეგაბალინი, გაბაპენტინი, სელეექტიური სეროტონინის უკუმბიტაცების ინჰიბიტორები, სეროტონინის ნორეპინეფრინის უკუმბიტაცების ინჰიბიტორები, და ტრიციკლური ანტიდეპრესანტები) have გამოიყენებოდა ქრონიკული ტკივილის მართვისთვის, მხოლოდ დულოქსეტინს ჰქონდა სათა-

ნადო მტკიცებულება, რომელსაც ეფუძნებოდა გამოყენების რეკომენდაციები OA-ის დროს. თუმცა, ყველა იმ საშუალების განხილვისას, რომლითაც OA შეიძლება გავლენას ახდენდეს ინდივიდუალ პაციენტს, საერთო გადაწყვეტილების მიღება ექიმსა და პაციენტს შორის შეიძლება მოიცავდეს ამ აგენტების განხილვასაც. ამ აგენტების გამოყენება ზოგადად ტკივილის მართვაში, შეიძლება წარმოადგენდეს OA-ის სამომავლო კვლევის სამიზნეს. მტკიცებულება გვამცნობს, რომ დულოქსეტინი ეფექტურია OA-ის მკურნალობის დროს, როდესაც ხდება მარტო ან NSAID-ებთან კომბინაციაში გამოყენება; თუმცა, არსებობს საკითხები ამტანობასთან და გვერდით ეფექტებთან დაკავშირებით. რეკომენდაციები არ გაკეთებულა სხვა ცენტრალური მოქმედების აგენტებისთვის, OA-სთან რელევანტობის პირდაპირი კვლევების ნაკლებობის გამო.

#### **ტრამადოლი პირობითად რეკომენდებულია მუხლის, თეძოს, და/ან ხელის OA-ის დროს.**

ბოლოდროინდელმა ნაშრომმა ხაზი გაუსვა არასიმპტომური ტკივილის ოპიოიდებით გრძელვადიანი მართვის (3 თვიდან 1 წლამდე) სასარგებლო ეფექტების ძალიან დაბალ დონეს (30). მიუხედავად ამისა, არსებობს გარემოებები, რომელთა დროსაც ტრამადოლი ან სხვა ოპიოიდები შეიძლება შესაბამისი იყოს OA-ის მკურნალობის დროს, იმ სიტუაციების ჩათვლით, როდესაც პაციენტებს უკუჩვენებები აქვთ NSAID-ების მიმართ, სხვა თერაპიებს არაეფექტურად მიიჩნევენ ან არ აქვთ ხელმისაწვდომი ქირურგიული ვარიანტები. პაციენტთა საბჭოს წვლილმა მოახდინა ადიქციის განვითარების პოტენციალის გაგების მაღალი დონის დემონსტრირება, მაგრამ ასევე მოიცავდა ამ აგენტების როლის დაფასებას, როდესაც სხვა ფარმაკოლოგიური და ფიზიკური ვარიანტები არაეფექტური იყო. თუმცა, RCT-ის მტკიცებულება ტრამადოლისა და სხვა ოპიოიდების 1 წელზე ხანგრძლივად გამოყენებასთან დაკავშირებით, არაა ხელმისაწვდომი. კლინიკურმა კვლევებმა მოახდინეს ზოგიერთი სიმპტომური ეფექტურობის დემონსტრირება, თუმცა გვერდითი ეფექტების პოტენციალთან დაკავშირებული ეჭვები კვლავ რჩება. თუკი ხდება ოპიოიდების გამოყენების განხილვა, ტრამადოლი პირობითად რეკომენდებულია, არატრამადოლური ოპიოიდებთან შედარებით.

#### **არატრამადოლური ოპიოიდები პირობითად არარეკომენდებულია მუხლის, ხელი, და/ან თეძოს OA-ის მქონე პაციენტებში, იმის აღიარებით, რომ მათი გამოყენება შეიძლება მოხდეს კონკრეტულ გარემოებებში, კერძოდ, როდესაც მოხდა ალტერნატივების ამონურვა.**

როგორც ზემოთ აღინიშნა, მტკიცებულება გვამცნობს ოპიოიდებით ხანგრძლივი თერაპიის ძალიან მცირე სასარგებლოს და ტოქსიკურობისა და დამოკიდებულების მაღალ რისკს. შესაძლოდ დაბალი დოზების გამოყენება, უმცირესი შესაძლო დოზის მანძილზე კეთილგონივრულია, განსაკუთრებით მას შემდეგ, რაც ბოლოდროინდელი სისტემური მიმოხილვა და მეტა-ანალიზი გვამცნობს, რომ ტკივილი ნაკლებად მსუბუქდება უფრო ხანგრძლივი კვლევების დროს, არასიმპტომური ტკივილის მკურნალობისას (30).

#### **ქოლხიცინი პირობითად არარეკომენდებულია მუხლის, თეძოს, და/ან ხელის OA-ის მქონე პაციენტებში.**

ორი ძალიან მცირე ზომის კვლევა გვამცნობს ქოლხიცინის ანალგეზიურ სასარგებლო მოქმედებას OA-ის დროს, მაგრამ მონაცემთა ხარისხი დაბალი იყო. ამასთან, პოტენციური არასასურველი ეფექტები, ასევე, პრეპარატთა ურთიერთქმედება, გვხვდება ქოლხიცინის გამოყენებისას.

#### **თევზის ქონი პირობითად არარეკომენდებულია მუხლის, თეძოს, და/ან ხელის OA-ის მქონე პაციენტებში.**

თევზის ქონი ყველაზე ფართოდ გამოყენებადი საკვები დანამატია აშშ-ში (31). მიუხედავად მისი პოპულარობისა, მხოლოდ 1 გამოქვეყნებული კვლევა ეხება მის პოტენციურ როლს OA-ის დროს. ამ კვლევამ ვერ აჩვენა თევზის ქონის უფრო მაღალი დოზის მეტი ეფექტი, დაბალ დოზასთან შედარებით.

#### **D ვიტამინი პირობითად არარეკომენდებულია მუხლის, თეძოს, და/ან ხელის OA-ის მქონე პაციენტებში.**

მრავალმა კვლევამ OA-ის დროს მოახდინა D ვიტამინით მკურნალობის მცირე ეფექტის დემონსტრირება, მაშინ, როდესაც სხვებმა არ აჩვენა რაიმე სარგებლის არქონა და კვლევების მონაცემების პულირებამ ნულოვანი შედეგები მოგვცა. ამასთან, გვამცნო D ვიტამინის დამატების შესახებ შემზღვეული და კითხვის ნიშნის ქვეშ არსებული სარგებლის შესახებ, სხვა კონტექსტში (32,33).

#### **ბისფოსფონატები ძლიერ არარეკომენდებულია მუხლის, თეძოს, და/ან ხელის OA-ის მქონე პაციენტებში.**

მიუხედავად იმისა, რომ მხოლოდ ერთი მცირე ზომის კვლევა აჩვენებს პერორალური ბისფოსფონატის პოტენციურ ანალგეზიურ სარგებელს OA-ის დროს, უფრო მეტი მონაცემი გადაწონის, რომ არ ხდება ტკივილის ან ფუნქციონალური გამოსავლების გაუმჯობესება.

#### **გლუკოზამინი ძლიერ არარეკომენდებულია მუხლის, თეძოს, და/ან ხელის OA-ის მქონე პაციენტებში.**

გლუკოზამინის ფარმაცევტული ხარისხის პრეპარატები ხელმისაწვდომია და შეისწავლება მრავალ კვლევაში. თუმცა, ეფექტურობის შედეგები, რომლებიც მოხსენებულია მწარმოებლების მიერ დაფინანსებულ კვლევებში, განსხვავდებოდა საჯაროდ დაფინანსებული კვლევებისგან, რამაც სერიოზული ეჭვები გააჩინა პუბლიკაციების მიკერძოებულობაზე (34,35). ამასთან, ნათელი ბიოლოგიური გაგების ნაკლებობა, თუ როგორი განსხვავება შეიძლება იყოს ეფექტურობაში, გამოყენებული მარილის ტიპის მიხედვით, ნაკლებადაა შესწავლილი. მონაცემები, რომელსაც მიკერძოების უმცირესი რისკი აქვთ, არ აჩვენებენ რაიმე მნიშვნელოვან სარგებელს პლაცებოსთან მიმართებაში. ეს რეკომენდაციები წარმოადგენენ გლუკოზამინის გამოყენების შესახებ მანამდე წარმოდგენილი პირობითად

არარეკომენდირების სახეცვლილ ვარიანტს. მტკიცებულების წონა ასახავს ეფექტურობის ნაკლებობას და დიდ პლაცებოს ეფექტს. მიუხედავად ამისა, გლუკოზამინი რჩება აშშ-ში ყველაზე ფართოდ გამოყენებულ საკვებ დანამატად (31), და კლინიკოსებმა უნდა იცოდნენ, რომ ბევრი პაციენტი გლუკოზამინის ეფექტურად მიიჩნევს. ასევე, პაციენტები ხშირად მიიჩნევენ, რომ გლუკოზამინის სხვა ფორმულები უკავშირდება ეფექტურობის განსხვავებულ დონეს და რჩევითვის ბრენდებსა და მწარმოებლებს მიმართავენ. გლუკოზამინის პოტენციური ტოქსიკურობა დაბალია, თუცაღა, ზოგიერთ პაციენტში, რომლებიც გლუკოზამინის იღებენ, შეიძლება ნაწილობრივ შრატში გლუკოზის დონის მცირე მატებები (36).

**ქონდროიტინის სულფატი ძლიერ არარეკომენდებულია მუხლი და/ან თეძოს OA-ის მქონე პაციენტებში, ვინაიდან წარმოადგენს კომბინაციურ პროდუქტებს, რომლებიც მოიცავენ გლუკოზამინსა და ქონდროიტინის სულფატს, მაგრამ პირობითად რეკომენდებულია ხელის OA-ის მქონე პაციენტებში.**

მხოლოდ ერთი კვლევა გვამცნობდა ხელის OA-ის დროს ქონდროიტინის სულფატის ანალგეზიური ეფექტის შესახებ, ზიანის რაიმე მტკიცებულების გარეშე.

**ჰიდროქსიქლოროქინის ძლიერ არარეკომენდებულია მუხლის, თეძოს, და/ან ხელის OA-ის მქონე პაციენტებში.**

ჰიდროქსიქლოროქინის კარგი დიზაინის მქონე RCT-ებმა, რომლებიც ჩატარდა ხელის ეროზიული OA-ის მქონე პაციენტთა ჯგუფში, არ აჩვენა ეფექტურობა.

**მეთოტრექსატი ძლიერ არარეკომენდებულია მუხლის, თეძოს, და/ან ხელის OA-ის მქონე პაციენტებში.**

მეთოტრექსატის კარგი დიზაინის მქონე RCT-ებმა, რომლებიც ჩატარდა ხელის ეროზიული OA-ის მქონე პაციენტთა ჯგუფში, არ აჩვენა ეფექტურობა.

**სახსრისშიდა ჰიალურონის მჟავას ინექციები პირობითად არარეკომენდებულია მუხლის და/ან პირველი CMC სახსრის OA-ის მქონე პაციენტებში და ძლიერ არარეკომენდირებულია თეძოს OA-ის მქონე პაციენტებში.**

წინა სისტემურ მიმოხილვაში, OA-ის დროს ჰიალურონის მჟავას ინექციების თვალსაჩინო სარგებლობის შესახებ იყო მოხსენებული. თუმცაღა, ამ ანგარიშებში არ იყო გათვალისწინებული ინდივიდუალური პირველადი კვლევების მიკერძოებულობის რისკი. ჩვენმა მიმოხილვამ აჩვენა, რომ სარგებელი შემზღვეული იყო კვლევებში, რომლებშიც მიკერძოებულობის უფრო მაღალი რისკი იყო: როდესაც ხდებოდა მიკერძოებულობის უფრო დაბალი რისკის მქონე კვლევებით შეზღუდვა, მეტა-ანალიზი აჩვენებდა, რომ ჰიალურონის მჟავას ინექციების ეფექტურობის ზომა, მარილხსნარის ინექციებთან შედარებით, ნულისკენ ისწრაფოდა (37). ის შედეგი, რომ საუკეთესო მტკიცებულება ვერ ამტკიცებს სარგებელს და რომ ზიანი შეიძლება უკავშირდებოდეს ამ ინექციებს, ახდენს რეკომენდაციის მო-

ტივირებას, ამ მკურნალობის გამოყენების წინააღმდეგ. მრავალ პროზაიდერს სურს ჰიალურონის მჟავას ინექციების ვარიანტების ქონა, როდესაც გლუკოკორტიკოიდის ინექციებს ან სხვა ინტერვენციებს არ აქვთ შედეგი სახსრის ადგილობრივი სიმპტომების კონტროლირებაში. კლინიკურ პრაქტიკაში, ჰიალურონის მჟავას ინექციების გამოყენების არჩევა მუხლის OA-ის დროს იმ პაციენტში, რომელსაც უკვე არასათანადო საპასუხო რეაქცია ჰქონდა არაფარმაკოლოგიური თერაპიების, ადგილობრივი და პერორალური NSAID-ების, და სახსრისშიდა სტეროიდების მიმართ, შეიძლება განხილულ იქნას უფრო სასიკეთოდ, ვიდრე საერთოდ ინტერვენციის გარეშე ყოფნა, კერძოდ, სახსრისშიდა ჰიალურონის მჟავას ინექციების კონტექსტუალური ეფექტების გავლენის გათვალისწინებით (38). პირობითად არარეკომენდირება შეესაბამება ჰიალურონის მჟავას ინექციების გამოყენებას, ერთობლივად გადაწყვეტილების მიღების კონტექსტში, რომელიც აღიარებს ამ მკურნალობის სარგებლობის შემზღვეულ მტკიცებულებას, როდესაც სხვა ალტერნატივები ამოიწურა ან წარუმატებელი იყო და ვერ მოახერხა დამაკმაყოფილებელი სარგებლობის მონღობა. პირობითად არარეკომენდირება არ ნიშნავს იმას, რომ გავლენა უნდა ჰქონდეს დაზღვევის მიერ დაფარვის შესახებ გადაწყვეტილებებზე. ამის საწინააღმდეგოდ, სარგებლობის ნაკლებობის მტკიცებულება უფრო მაღალი ხარისხისაა, ჰიალურონის მჟავას თეძოში ინექციებთან მიმართებაში. ამგვარად, ჩვენ ძლიერ რეკომენდაციას არ ვუწვევთ ჰიალურონის მჟავას ინექციებს თეძოს OA-ის დროს.

**სახსრისშიდა ბოტულინის ტოქსინის ინექციები პირობითად არარეკომენდებულია მუხლის და/ან თეძოს OA-ის მქონე პაციენტებში.**

მუხლის ან თეძოს OA-ის დროს სახსრისშიდა ბოტულინის ტოქსინით მკურნალობის შესახებ კვლევების მცირე რაოდენობა გვამცნობს ეფექტურობის ნაკლებობას. ეს მკურნალობა არ შეფასებულა ხელის OA-ის დროს და, ამგვარად, რეკომენდაციები არ გაკეთებულა ხელის OA-ისთვის.

**პროლოთერაპია პირობითად არარეკომენდებულია მუხლი და/ან თეძოს OA-ის მქონე პაციენტებში.**

კვლევების შემზღვეული რაოდენობა, რომლებიც მოიცავს მონაწილეთა მცირე რაოდენობას, აჩვენებენ პროლოთერაპიის მცირე ეფექტურობას მუხლის ან თეძოს OA-ის დროს. თუმცაღა, ინექციის გრაფიკები, ინექციის ადგილები და შესადარებლები მნიშვნელოვნად ვარიირებდა კვლევებს შორის. ეს მკურნალობა არ შეფასებულა ხელის OA-ის დროს და, ამგვარად, რეკომენდაციები არ გაკეთებულა ხელის OA-ისთვის.

**თრომბოციტებით გამდიდრებული პლაზმით მკურნალობა ძლიერ არარეკომენდებულია მუხლის და/ან თეძოს OA-ის მქონე პაციენტებში.**

ზემთ განხილული სახსრისშიდა თერაპიებისგან განსხვავებით, ესაა ეჭვი ჰეტეროგენულობასა და სტანდარტიზაციის ნაკლებობასთან დაკავშირებით თრომბოციტებით გამდიდრებული პლაზმის ხელმისაწვდომ პრეპარატებში, ასევე, გამოყენებულ ტექნიკებთან მი-

მართებაში, რაც ართულებს იმის იდენტიფიცირებას, თუ რისი ინექცია კეთდება. ეს მკურნალობა არ შეფასებულია ხელის OA-ის დროს და, ამგვარად, რეკომენდაციები არ გაკეთებულია ხელის OA-ისთვის.

**ღეროვანი უჯრედების ინექციები ძლიერ არარეკომენდებულია მუხლი და/ან თეძოს OA-ის მქონე პაციენტებში.**

არსებობს ეჭვები ღეროვანი უჯრედების ინექციების ხელმისაწვდომი პრეპარატების ჰეტეროგენულობასა და სტანდარტიზაციის ნაკლებობასთან, ასევე გამოყენებულ ტექნიკასთან დაკავშირებით. მკურნალობა არ შეფასებულია ხელის OA-ის დროს და, ამგვარად, რეკომენდაციები არ გაკეთებულია ხელის OA-ისთვის.

**სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორის ინჰიბიტორები და ინტერლეიკინი-1-ის რეცეპტორის ანტაგონისტები ძლიერ არარეკომენდებულია მუხლის, თეძოს, და/ან ხელის OA-ის მქონე პაციენტებში.**

სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორის ინჰიბიტორები და ინტერლეიკინი-1-ის რეცეპტორის ანტაგონისტები შესწავლილი იყო კვლევებში, რომლებიც შეისწავლიდნენ გამოყენების როგორც კანქვეშა, ისე სახსრისშიდა გზებს. ეფექტურობის დემონსტრირება არ მომხდარა, ხელის ეროზიული OA-ის ჩათვლით. თუმცა, იმ პირობებში, რომ ცნობილია ტოქსიკურობის რისკები, ძლიერ არარეკომენდირებულია მათი გამოყენება OA-ის ნებისმიერი ფორმის დროს.

თავდაპირველი დაკვირვებები, რომლებიც მიმართულია ანტი-ნერვული ზრდის ფაქტორის (ანტი-NGF) აგენტებზე, გვამცნობენ, რომ შეიძლება მოხდეს მნიშვნელოვანი ანალგეზიური სარგებლის მიღება, მაგრამ შეიძლება წამოიჭრას არასრულყოფილად განმარტებული უსაფრთხოების საკითხები. ამ აგენტებით ნამკურნალები პაციენტების მცირე ჯგუფს განუვითარდა სახსრის სწრაფი დესტრუქცია, რამაც გამოიწვია სახსრის ნაადრევი შეცვლა. ამის შედეგად, FDA-მ დროებით შეაჩერა ანტი-NGF-ის კლინიკური კვლევები, მაგრამ კვლევები განახლდა, ეფექტურობისა და უსაფრთხოების მონაცემების მიმდინარე შეგროვებასთან ერთად. ვინაიდან FDA-ის მიერ ამ აგენტებიდან არც ერთი არ დამტკიცებულა გამოყენებისთვის და გრძელვადიანი მონაცემები არაა ხელმისაწვდომი, ლიტერატურის მიმოხილვის მომენტისთვის, ჩვენ არ შეგვიძლია რეკომენდაციების გაკეთება, ანტი-NGF თერაპიასთან დაკავშირებით.

**დისკუსია**

OA-ის მართვის შესახებ 2019 წლის ეს ACR/AF რეკომენდაციები ეფუძნება ფიზიკური, საგანმანათლებლო, ქცევითი, ფსიქოსოციალური, ფსიქოსომატური, და ფარმაკოლოგიური ინტერვენციების საუკეთესო ხელმისაწვდომ მტკიცებულებებს სარგებლის, უსაფრთხოებისა და ამტანობის შესახებ, ასევე, კლინიკური ექსპერტების მსჯელობის კონსენსუსს. გამოყენებულმა GRADE მიდგომამ, მოგვანოდა სრულყოფილი, მკაფიო და გამჭვირვალე მეთოდოლოგია OA-ის მართვის შესახებ რეკომენდაციების შემუშავებისთვის. ნებისმიერთი ან რამდენიმე ინტერვენციის არჩევა შეიძლება ვარირებ-

დეს დაავადების მიმდინარეობის ან პროვადერის უპირატესობების მიხედვით, და იგი ოპტიმალურად შეირჩევა გადაწყვეტილების ერთობლივი მიღების შედეგად. ხმის მიმცემმა საბჭომ ძლიერი რეკომენდაცია გაუწია პაციენტებს, რათა მათ მონაწილეობა მიიღონ რეგულარულ, მიმდინარე სავარჯიშო პროგრამაში. ლიტერატურა მხარს უჭერს ვარჯიშების შერჩევას ფართო მენიუდან OA-ის მქონე პაციენტებში. სავარჯიშო პროგრამის ეფექტურობა ძლიერდება, როდესაც პაციენტის უპირატესობები და სავარჯიშო პროგრამებზე წვდომაა გათვალისწინებული, ასევე, როდესაც ხდება მათზე ზედამხედველობა ან დანყვილება თვითეფექტურობის, თვითმართვის ან წონაში კლების პროგრამებთან. ასევე, ძლიერი რეკომენდაციები გაკეთდა წონაში კლებასთან მიმართებაში, მუხლი და/ან თეძოს OA-ის მქონე პაციენტებში, რომლებსაც აქვთ ჭარბი წონა ან სიმსუქნე, თვითეფექტიანობისა და თვითმართვის პროგრამების, ტაი-ჩის, ხელჯობის გამოყენების, პირველი CMC სახსრის ორთოზების, ტიბიოფემორალური ფიქსირების, ტოპიკური NSAID-ებისთვის, მუხლის OA-სთვის და პერორალური NSAID-ებისთვის, ხელის, მუხლის, და/ან თეძოს OA-სთვის, და გლუკოკორტიკოიდის სახსრისშიდა ინექციებისთვის, მუხლის და/ან თეძოს OA-სთვის. ხმის მიმცემმა საბჭომ პირობითი რეკომენდაციები გასცა ბალანსირებაში ვარჯიშების, იოგის, CBT-ის, კინეზოთერაპიის, ორთოზებისთვის ხელის სახსრებისთვის, გარდა პირველი CMC-ისა, პატელოფემორალური ფიქსირების, აკუპუნქტურის, თერმული მოდალობების, რადიოსიზირული აბლაციის, ტოპიკური NSAID-ების, სახსრისშიდა სტეროიდების ინექციების და ქონდროიტინის სულფატისთვის, ხელის OA-სთვის, ტოპიკური კაპსაიცინისთვის, მუხლის OA-სთვის, აცეტამინოფენის, დულოქსეტინის, და ტრამადოლისთვის. რეკომენდაციები გვანვდის ვარიანტების დიდი რაოდენობას, OA-ის მართვაზე სრულყოფილი მიდგომისთვის, მოიცავს რა საგანმანათლებლო, ფიზიკური, ქცევითი, ფსიქოსოციალური, ფსიქოსომატური, და ფარმაკოლოგიური ინტერვენციების გამოყენებას. ზოგიერთი ამ ინტერვენციის ხელმისაწვდომობა, წვდომა და ფინანსური ხელმისაწვდომობა ვარირებს, მაგრამ მრავალ თემში AF, ასევე, ადგილობრივი სავადმყოფოები და ჯანდაცვის სხვა სააგენტოები სთავაზობენ თვითეფექტიანობისა და თვითმართვის პროგრამებს.

უფრო მეტად შეზღუდული დაავადების მქონე ზოგიერთ პაციენტში, რომლებშიც პრეპარატებია საჭირო, ტოპიკური NSAID-ები წარმოადგენს ყველაზე სათანადო პირველად არჩევანს. სხვებისთვის, კერძოდ, თეძოს OA-ის ან პოლიარტიკულარული ჩართულობით, პერორალური NSAID-ები უფრო შესაბამისია. სხვა პერორალური აგენტების, კერძოდ, აცეტამინოფენისა და ოპიოიდების, სათანადო გამოყენება გააგრძელებს განვითარებას (39-41).

მიუხედავად იმისა, რომ მრავალი ვარიანტია ხელმისაწვდომი, ზოგიერთი პაციენტი მაინც სუსტად ახდენს სიმპტომების კონტროლს; სხვები განიცდიან არასასურველ ეფექტებს ხელმისაწვდომი ინტერვენციებისგან. ამ მდგომარეობის მქონე პაციენტების მკურნალობა კლინიკოსებმა უნდა აირჩიონ ზიანის ნაკლები რისკის მქონე

ინტერვენციები, მაგრამ როგორც კლინიკოსები, ისე პაციენტები შეიძლება არ იყვნენ კმაყოფილები ამ ვარიანტებით და არ იყვნენ დარწმუნებულნი, თუ რა არჩევანი გააკეთონ მათ შორის. არსებობს ამ მტკიცებულების ურთიერთსაინააღმდეგო ინტერპრეტაცია, კერძოდ, გლუკოზამინის და ქონდროიტინის, აკუპუნქტურის, და სახსრისშიდა ჰიალურონის მკვლევარების ინტერპრეტაციის გამოყენებისას. მიუხედავად ამისა, მკურნალობის გაიდლაინის განახლების პროცესი, საუკეთესო პრაქტიკების შესახებ ლიტერატურის შესწავლის და ცოდნაში კრიტიკული შეუსაბამების იდენტიფიცირების შესაძლებლობას იძლევა. მეტიც, იგი ხაზს უსვამს მიმდინარე, სათანადოდ დაფინანსებული, მაღალი ხარისხის კლინიკური კვლევის საჭიროებას უსვამს ხაზს, ასევე, მკურნალობის ახალი მოდულების შემუშავებას, რათა მოხდეს ართროზის ყველაზე გავრცელებული ფორმის ადამიანურ და ეკონომიკურ გავლენაზე ზემოქმედება.

ჯერ კიდევ არ მომხდარა ეფექტური დაავადების მამოდიფიცირებელი აგენტების იდენტიფიცირება OA-სთვის, მიუხედავად იმისა, რომ მე-2 და მე-3 ფაზის კვლევები რეალიზდება, და ამ დროისთვის, პრევენციული სტრატეგიები ფოკუსირდება წონის მართვასა და დაავადების პრევენციაზე. უფრო ეფექტური თერაპიების შემუშავება, რომლებიც OA-ის მქონე პაციენტების მიმართ უფრო ნატიფი და ინდივიდუალური მიდგომის შესაძლებლობას იძლევა, ელოდება სამომავლო კვლევების შედეგებს. კვლევების მნიშვნელოვან მიმართულებებს წარმოადგენს უფრო ვარჯიშების ოპტიმალური სახეობის სრულყოფილ გაგებას და მოდიფიკაციებს, რომელთა გამოყენებაც უნდა მოხდეს დაავადების ადგილმდებარეობისა და სიმძიმის გათვალისწინება, ვარჯიშის ინტენსივობის შესწავლა, რომელიც ოპტიმალური იქნება კონკრეტული ინდივიდისთვის (<https://health.gov/paguidelines/second-edition/report.aspx>), ოპტიმალური ფეხსაცმლის განსაზღვრა, მუხლის და თეძოს OA-ის მქონე პაციენტებისთვის და ფეხსაცმელსა და ვარჯიშს შორის კავშირის განსაზღვრა, მკაცრი RCT-ების ჩატარება ფიზიკური მოდულების ვარიანტებისთვის ხელის OA-ის დროს, რაც უფრო ფართოს აფასებს გამოსავლებს, დაცემის პრევენციის ჩათვლით, პერორალური, ადგილობრივი, და საინექციო აგენტების ოპტიმალური გამოყენების შეფასება, როგორც მხოლოდ მათი, ისე კომბინაციაში გამოყენებისას, ინტეგრაციული მედიცინის უკეთესი გაგება, მასაჟის, ჰერბალური პროდუქტების, სამედიცინო მარიხუანას და დამატებითი ფსიქოსომატური ინტერვენციების ჩათვლით, და მოქმედების ახალი მექანიზმის მქონე აგენტების გამოკვლევა, პრევენციისა და მკურნალობისთვის.

დასკვნის სახით, ოპტიმალური მართვა მოითხოვს სრულყოფილ, მულტიმოდულურ მიდგომას, ხელის, თეძოს, და/ან მუხლის OA-ის მქონე პაციენტებისთვის, რომელთა შეთავაზებაც ხდება პაციენტებთან ერთად ერთობლივი გადაწყვეტილების მიღების კონტექსტში, რათა მოხდეს ყველაზე უსაფრთხო და ეფექტური მკურ-

ნალობის შერჩევა. უნდა მოხდეს მრავალი კვლევის ჩატარება, რათა გაჩნდეს უფრო ეფექტური ვარიანტების შემუშავება, მსოფლიოს მასშტაბით ოსტეოართროზის მქონე მილიონობით ადამიანისთვის.

**დანართი.** თერაპიები, რომლებიც დამტკიცდა ორიგინალი ლიტერატურის სისტემური მიმოხილვის შემდეგ, არაა ჩართული ამ რეკომენდაციებში.

**მადლიერება**

მადლობას ვუხდით ნენსი ბეიკერს [Nancy Baker], ScD, MPH, OTR/I, ივონ გოლაითლის [Yvonne Golightly], PT, MS, PhD, თომას შნიტცერს [Thomas Schnitzer], MD, PhD, და ჩენჩენ ვანგს [ChenChen Wang], MD, MSc (ავტორებთან ჯოელ ბლოკთან [Joel Block], MD, ლეი კალაჰანთან [Leigh Callahan], PhD, კეროლ დოდჯთან [Carole Dodge], OT, CHT, დევიდ ფელსონთან [David Felson], MD, MPH, ვილიამ ფ. ჰარვისთან [William F. Harvey], MD, MSc, ედვარდ ჰერციგთან [Edward Herzig], MD, მარკ ც. ჰოჩბერგთან [Marc C. Hochberg], MD, MPH, შერონ ლ. კოლასინსკისთან [Sharon L. Kolasinski], MD, ც. კენტ კვოჰთან [C. Kent Kwoh], MD, ამანდა ე. ნელსონთან [Amanda E. Nelson], MD, ტუჰინა ნეოგთან [Tuhina Neogi], MD, PhD, კეროლ ოტისთან [Carol Oatis], PT, PhD, ჯონათან სამუელსთან [Jonathan Samuels], MD, დანიელ ვაითთან [Daniel White], PT, ScD, და ბარტონ ვაისთან [Barton Wise], MD, PhD ერთად) ექსპერტულ საბჭოში მუშაობისთვის. მადლობას ვუხდით სიუზან შრანდტს [Suzanne Schrandt], ენჯი ბოტო-ვან ბემდენს [Angie Botto-van Bemden], და ჯაფ მარის [Jaffe Marie] ართროზის ფონდთან ერთად, მათი ჩართულობისთვის გაიდლაინის შემუშავების პროცესში. მადლობას ვუხდით პაციენტებს, რომლებმაც (ავტორ კეთლინ გელართან [Kathleen Gellar] ერთად) მონაწილეობა მიიღეს პაციენტთა საბჭოს შეხვედრაში: სინდი კოპენჰეივერს [Cindy Copenhaver], LMT, დონა დერნიერს [Donna Dernier], ფლეთჩერ ჯონსონს [Fletcher Johnson], ნენსი ჯ. მეიერს [Nancy J. Maier], ტრევის სალმონს [Travis Salmon], ელაიზა სარგენტს [Elise Sargent], და ლინდა ვოლსს [Linda Walls]. მადლობას ვუხდით ACR-ის პერსონალს, რეგინა პარკერს [Regina Parker] ჩათვლით, პირისპირ შეხვედრების ორგანიზებაში დახმარებასა და პროექტის ადმინისტრაციული ასპექტების კოორდინირებისთვის და რობინ ლეინს [Robin Lane] ხელნაწერის მომზადებაში დახმარებისთვის. მადლობას ვუხდით ჯანეტ ვოთერსს [Janet Waters] ლიტერატურის ძიების სტრატეგიის შემუშავებაში დახმარებისა და ლიტერატურის მოძიებისა და განახლებისთვის, და ჯანეტ ჯოისს [Janet Joyce] ლიტერატურის ძიების სტრატეგიის რეცენზირებისთვის.

**ლიტერატურის ნუსხა იმყოფება რედაქციაში**

**Arthritis Care Res (Hoboken). 2020 Feb;72(2):149-162.**

# მწვავე პანკრეატიტის პირველადი მართვა ამერიკის გასტროენტეროლოგიის ასოციაციის ინსტიტუტის გაიდლაინი

## სეთ დ. კროკეტი

ჩრდილო კაროლინის მედიცინის სკოლის გასტროენტეროლოგიისა და ჰეპატოლოგიის განყოფილება, ჩაპელ ჰილი, ჩრდილო კაროლინია, აშშ

## სახინ ვანი

კოლორადოს უნივერსიტეტის გასტროენტეროლოგიისა და ჰეპატოლოგიის განყოფილება, ანშუსის სამედიცინო კამპუსი, აურორა, კოლორადო, აშშ;

## ტიმოთი ბ. გარდნერი

დარმუტ-ჰიჩოკის სამედიცინო ცენტრის გასტროენტეროლოგიისა და ჰეპატოლოგიის განყოფილება, ნიუ ჰემფშირი, აშშ;

## ინგვე ტ. ფალკ-იტიერი

დასავლეთ სარემერვო უნივერსიტეტის გასტროენტეროლოგიისა და ჰეპატოლოგიის განყოფილება, კლივლენდი ოჰაიო, აშშ; ლუის სტოუკის სამედიცინო ცენტრი, კლივლენდი, ოჰაიო, აშშ;

## ალან ნ. ბარკუნი

მაკგილის უნივერსიტეტის გასტროენტეროლოგიისა და ჰეპატოლოგიის განყოფილება, მონრეალი, კვებეკი, კანადა

**Seth D. Crockett; Sachin Wani; Timothy B. Gardner; Yngve Falck-Ytter; Alan N. Barkun**

მოცემული დოკუმენტი წარმოადგენს ამერიკის გასტროენტეროლოგიის ასოციაციის (AGA) ოფიციალურ რეკომენდაციების ნუსხას მწვავე პანკრეატიტის (AP) პირველად მართვასთან დაკავშირებით. გაიდლაინი შემუშავებული იქნა კლინიკური გაიდლაინების კომისიის ეგიდით და დამტკიცებული იქნა AGA-ს მმართველობის მიერ. მოცემული გაიდლაინი შემუშავდა არსებულ კვლევაში წარმოდგენილი ტექნიკურ მიმოხილვის, კლინიკური მტკიცებულებების დამუშავების საფუძველზე.

მწვავე პანკრეატიტი არის პანკრეასის ანთებითი დაავადება, რამაც შესაძლებელია განაპირობოს, ადგილობრივად, პანკრეასის დაზიანება და სისტემური ანთებითი პასუხის სინდრომი და ორგანოთა უკმარისობა. მწვავე პანკრეატიტი მთელს მსოფლიოში გავრცელებული საჭმლის მომნელებელი სისტემის დარღვევაა, რომელიც დაკავშირებულია ყოველდღიური ცხოვრების წესის დარღვევასთან, მაღალ ავადობასთან და ჯანდაცვის სისტემის დიდ ხარჯთან. ამერიკის შეერთებულ შტატებში, მწვავე პანკრეატიტი არის გასტროინტესტინური დარღვევების ძირითადი მიზეზი: >275 000 პაციენტი ყოველწლიურად ჰოსპიტალიზირებულია მწვავე პანკრეატიტის დიაგნოზის, მკურნალობის ჯამური ღირებულება შეადგენს >2.6 მილიარდს ყოველწლიურად. ინციდენტობა ყოველ 100 000-ს მოსახლეზე ვარირებს 5-დან 30-მდე. არსებობს კლინიკური მონაცემები დაავადებული პაციენტების რიცხვის ზრდის ბოლო წლების განმავლობაში 3-5. მწვავე პანკრეატიტის დროს სიკვდილიანობის მაჩვენებელი შეადგენს 5%-ს და მოსალოდნელია იყოს უფრო მაღალი დაავადების უფრო მწვავედ მიმდინარეობის დროს 6. მწვავე პანკრეატიტის მქონე პაციენტები, როგორც წესი უჩივიან მუცლის

ტკივილს, გულისრევასა და ღებინებას, აღნიშნული ნეგატიურად მოქმედებს პაციენტის ცხოვრების ხარისხზე 7. მწვავე პანკრეატიტის ყველაზე ხშირ მიზეზებად რჩება ნალვლკენჭოვანი დაავადება და ალკოჰოლიზმი, რომლებიც ჯამურად შეადგენენ შემთხვევების 80%-ს. დარჩენილი რაოდენობა შემთხვევებისა მოდის ნაკლებად ხშირ მიზეზებზე, მათ შორისაა ნამლისმიერი რეაქციები, პანკრეასის სოლიდური და ცისტური მალიგნიზაციები, ჰიპერტრიგლიცერემია.

მწვავე პანკრეასის დიაგნოსტიკა საჭიროებს ქვემოთ ჩამოთვლილი ორი მახასიათებლის არსებობას მინც, ესენია: დამახასიათებელი მუცლის ტკივილი; ბიოქიმიურად დადასტურებული პანკრეატიტი (მაგალითად ამილაზის ან ლიპაზის ნორმაზე მეტად >3-ჯერ მომატება) და/ან ჯვარედინ-სექციური გამოსახულებითი კვლევის მეთოდებით, რადიოგრაფიულად მწვავე პანკრეასის მახასიათებლების არსებობა 9. მწვავე პანკრეასის უმრავლეს შემთხვევების (დაახლოებით 80%) 10 არის მსუბუქი მიმდინარეობის, რომლის დროსაც დამახასიათებელია პანკრეასის მხოლოდ ინტერსტიციული ცვლილებები ლოკალური ან სისტემური გართულებების გარეშე. საშუალოდ მძიმე პანკრეატიტისთვის დამახასიათებელია ადგილობრივი ტრანზიტორული ან სისტემური გართულებები ან ორგანოების ტრანზიტორული უკმარისობა (<48 საათში), ხოლო მძიმე მიმდინარეობის მწვავე პანკრეატიტის დროს ვითარდება პერსისტული ორგანული უკმარისობები 9. ნეკროზული პანკრეატიტისთვის დამახასიათებელია პანკრეასული და/ან პერიპანკრეასული ნეკროზის განვითარება და როგორც წესი გვხვდება საშუალოდ მძიმე ან მძიმე მიმდინარეობის მწვავე პანკრეატიტის დროს. წარმოდგენილ გაიდლაინში მოცემულია რეკომენდაციები დაავა-

დების სიმწვავის გათვალისწინებით. არსებობს მწვავე პანკრეატიტის ორი ურთიერთგადაამფარავი ფაზა - ადრეული და გვიანი. მწვავე პანკრეატიტის ადრეული ფაზა მოიცავს დაავადების განვითარებიდან ორ კვირიან პერიოდს, ხოლო გვიანი ფაზა შესაძლებელია მიმდინარეობდეს აღნიშნული პერიოდიდან კვირების და თვეების შემდგომაც.

მოცემულ გაიდლაინში, ყურადღება გამახვილებულია მწვავე პანკრეატიტის პირველად მართვაზე დაავადების განვითარებიდან პირველი 48-72 საათის განმავლობაში. გაიდლაინის შემუშავებელმა ჯგუფმა ძირითადი აქცენტი გააკეთა მწვავე პანკრეატიტის პირველად მართვაზე ვინაიდან, ეს ზუსტად ის პერიოდი, როცა დაავადების მკურნალობის დროს მიღებულმა გადაწყვეტილებებმა შესაძლებელია მნიშვნელოვნად შეცვალოს მწვავე პანკრეატიტის მიმდინარეობა და ჰოსპიტალიზაციის ხანგრძლივობა. ბოლო 100 წლის განმავლობაში მწვავე პანკრეატიტის მკურნალობა ნელი ტემპით იხვეწებოდა. თუმცა, ბოლო პერიოდში წარმოდგენილი კლინიკური მტკიცებულებები კითხვის ქვეშ აყენებენ ხანგრძლივი დროის განმავლობაში არსებულ მკურნალობის პარადიგმებს დაკავშირებულს -ანტიბიოტიკოთერაპიასთან, ნუტრიციული რეჟიმის დროის და ვარიაციის შერჩევასთან, ენდოსკოპიური რეტროგრადული ქოლანგიოპანკრეატოგრაფიის გამოყენების ეტაპთან და ქოლაციისტექტომიასთან მიმართებაში. შესაბამისად, კლინიკური გაიდლაინის შემუშავებელმა ჯგუფმა მიიღო გადაწყვეტილება, მწვავე პანკრეატიტის კლინიკურ მართვასთან დაკავშირებული ამ და სხვა მნიშვნელოვან კითხვებზე პასუხების გასაცემად, შეეფასებინა დაგროვილი კლინიკური მტკიცებულებები. ვინაიდან წარმოდგენილი გაიდლაინი ახდენს ფოკუსირებას მწვავე პანკრეატიტის პირველად მკურნალობაზე, დაავადების შორეულ გართულებებთან დაკავშირებული კითხვები (მაგალითად, პანკრეატიტის ფერმენტების ლიზისური მოქმედება) სცდება მოცემული გაიდლაინის ფარგლებში დასახულ მიზნებს. დამატებით, ვინაიდან არსებული გაიდლაინი ყურადღებას ამახვილებს მწვავე პანკრეატიტის კლინიკურ მართვაზე, აქ მიმოხილული არ იქნება დიაგნოსტიკური საკითხები, როგორებიცაა - მწვავე პანკრეატიტის განსასაზღვრე ლაბორატორიული ან რადიოგრაფიული კვლევები. მოცემული გაიდლაინი შემუშავდა არსებულ კვლევაში წარმოდგენილი ინფორმაციის საფუძველზე 11. AGA ამუშავებს კლინიკური გაიდლაინისთვის პრაქტიკულ ინფორმაციას GRADE-ის მეთოდოლოგიის გამოყენებით, რომელიც მოწოდებულია მედიცინის ინსტიტუტის მიერ. GRADE-ის მეთოდოლოგიით დამუშავდა გაიდლაინისთვის და მისი თანმხლები ტექნიკური მიმოხილვისთვის საჭირო ინფორმაცია 1. გაიდლაინის ოპტიმალური გაგებისთვის მიზანშეწონილია ტექნიკურ მიმოხილვაში არსებული შესაბამისი ნაწილის გაცნობა. ტექნიკურ მიმოხილვის შედგენისას აღმოჩენილი მიგნებების განხილვის მიზნით, გაიდლაინის შემუშავებელი ჯგუფი და ტექნიკური მიმოხილვის შემუშავებელი ჯგუფი შეხვდა ერთმანეთს 2017 წლის 18 ივლისს. გაიდლაინის ავტორებმა შესაბამისად მოახდინეს რეკომენდაციების ფორმულირება. ამასთანავე, მტკიცებულებების ხარისხი (ცხრილი 1) იყო ძირითადი ფაქტორი რეკომენდაციების სიძლიერის დადგენის

შავებელი ჯგუფი და ტექნიკური მიმოხილვის შემუშავებელი ჯგუფი შეხვდა ერთმანეთს 2017 წლის 18 ივლისს. გაიდლაინის ავტორებმა შესაბამისად მოახდინეს რეკომენდაციების ფორმულირება. ამასთანავე, მტკიცებულებების ხარისხი (ცხრილი 1) იყო ძირითადი ფაქტორი რეკომენდაციების სიძლიერის დადგენის

| ცხრილი 1. მტკიცებულებების ხარისხის კატეგორიზაცია |   |
|--|---|
| მტკიცებულების ხარისხი                            | განსაზღვრება  |
| მაღალი   | დარწმუნებული ვართ, რომ ნამდვილი ეფექტი და გამოკვლევული ეფექტი არის ძალიან მსგავსი   |
| საშუალო  | ნაწილობრივ დარწმუნებული ვართ გამოკვლევულ ეფექტის შესაბამისობაში. ნამდვილი ეფექტი მოსალოდნელია, რომ იყოს მსგავსი, მაგრამ შესაძლებელია ასევე მნიშვნელოვნად განსხვავდებოდეს. |
| დაბალი   | შეზღუდული სარწმუნოება გამოკვლევული ეფექტთან მიმართებაში. ნამდვილი ეფექტი შესაძლებელია მნიშვნელოვნად განსხვავდებოდეს გამოკვლევულ ეფექტთან შედარებით.                       |
| ძალიან დაბალი                                    | ძალიან დაბალი სარწმუნოება გამოკვლევულ მიმართებაში. ნამდვილი ეფექტი მოსალოდნელია იყოს მნიშვნელოვნად განსხვავებული გამოკვლევულ ეფექტთან შედარებით.                          |

დროს (ცხრილი 2), გაიდლაინების შემუშავებელმა ჯგუფმა ასევე განიხილა წარმოდგენილი სამკურნალო ჩარევის სარგებელი და ზიანი, პაციენტების ღირებულებები და რესურსების უტილიზაცია. რეკომენდაციები შეჯამებული სახით მოცემულია ცხრილ 3-ში.

ინფუზიური თერაპია ჰიპოველემიის და ორგანოს ჰიპოპერფუზიის პრევენციის მიზნით დიდია ხანია ცნობილია როგორც ქვაკუთხედი მწვავე პანკრეატიტის პირველადი მკურნალობის დროს. თუმცა, კლინიკური მტკიცებულებების ბაზა ამ მიმართულებით ძალზედ სუსტია. ტექნიკურ მიმოხილვაში, ჯამურად ინფუზიურ თერაპიასთან დაკავშირებული 7 რანდომიზირებული კვლევის დამუშავება მოხდა, აქედან ოთხი კვლევა მოიცავდა მიზანმიმართულ, ტარგეტირებულ მკურნალობის მეთოდებს. მიზანმიმართული თერაპია ზოგადად განისაზღვრება როგორც ინტრავენური საინფუზიო ხსნარების ტიტრაციის მეთოდი, რომელიც დაფუძნებულია პერფუზიის სპეციფიურ კლინიკურ და ბიო-

**რეკომენდაცია 1 A.** მწვავე პანკრეატიტის მქონე პაციენტებში AGA იძლევა ინფუზიით მიზანმიმართული თერაპიის რეკომენდაციას. პირობითი რეკომენდაცია, ძალიან დაბალი ხარისხის რეკომენდაცია.  
კომენტარი: AGA არ იძლევა რეკომენდაციას ჩვეულებრივი ფიზიოლოგიური ხსნარი უნდა იქნას გამოყენებული თუ რინგერის ლაქტატი.

წარმოდგენილ დოკუმენტში არსებული აბრევიაციები: AGA - ამერიკის გასტროენტეროლოგიის ასოციაცია, AP - მწვავე პანკრეატიტი, CI - სარწმუნოების ინტერვალი, ERCP - ენდოსკოპიური რეტროგრადული ქოლანგიოპანკრეატოგრაფია, GRADE - რეკომენდაციების შეფასების ხარისხობრივი მაჩვენებელი, HES - ჰიდროქსიეთილ სახამებელი, RCT - რანდომიზირებულად კონტროლირებადი კვლევა.



ქიმიურ მიზნებზე (მაგალითად, გულის რითმზე, საშუალო არტერიულ წნევაზე, ცენტრალურ ვენურ წნევაზე, შარდის გამოყოფაზე და ჰემატოკრიტზე). მწვავე პანკრეატიტის დროს მიზანმიმართული თერაპია მნიშვნელოვნად ამცირებს სეფსისით განპირობებულ სიკვდილიანობას 14, ამ შემთხვევაში სეფსისი მიმდინარეობს პანკრეატიტის დამახასიათებელი სიმპტომატიკით. არამიზანმიმართულ თერაპიასთან შედარებით მიზანმიმართული თერაპიას არ გამოუვლენია სიკვდილიანობის მაჩვენებლის მხრივ გაუმჯობესება, პანკრეასის ნეკროზის პრევენცია, ან პერსისტული მულიტიორგანული უკმარისობის შემცირება. თუმცა, ამ კონტექსტში, არ ჩატარებულა რანდომიზებული კონტროლირებული კვლევა (RCT) - შესაბამისად არ განხილულა მტკიცებულებების ბაზა, აქედან გამომდინარე გაიდლაინის შემუშავებელმა ჯგუფმა წარმოადგინა პირობითი რეკომენდაცია გონივრული, მიზანმიმართული ინფუზიური თერაპიის გამოყენების უპირატესობის შესახებ სხვა მეთოდებთან შედარებით. უნდა აღინიშნოს, რომ გაიდლაინის შემუშავებელმა ჯგუფმა დაადგინა - ძალზედ აგრესიული ინფუზიური თერაპია, მწვავე პანკრეატიტის მკურნალობის დროს, შესაძლებელია ასოცირებული იყოს ორგანიზმზე საშიანო მოქმედებასთან, მათ შორის რესპირატორული ტრაქტის მხრივ გართულებებთან და აბდომინალურ სინდრომთან 15, 16. რეპორტირებული მაჩვენებლების არათანმიმდევრულობის გამო მტკიცებულების საერთო ხარისხი იყო საკმაოდ დაბალი (განსაკუთრებით ტრანზიტორული და პერსისტული ორგანული უკმარისობის დაბალი დიფერენციაციის ხარისხის გამო), ასევე რანდომიზებული კონტროლირებული კვლევების შედეგების ნაკლებობის (დეტექციის ცდომილება) და კვლევის ბრმა მეთოდის ნაკლებობის გამო (შესრულების ცდომილება). რანდომიზებული კონტროლირებადი კვლევის კლინიკური მტკიცებულებების ნაკლებობის გამო, მწვავე პანკრეატიტის მკურნალობის დროს საწყისი ინფუზიური თერაპიის დონის, სიხშირის და ხანგრძლივ-

ბასთან მიმართებაში ორანზროვნების არსებობის გამო გაიდლაინების შემუშავებელმა ჯგუფმა ვერ შეძლო სპეციფიური რეკომენდაციის მოცემა.

დაბალი ხარისხის მტკიცებულებების გამო გაიდლაინის შემუშავებელმა ჯგუფმა რინგერის ხსნარის შედარების დროს ჩვეულებრივ ფიზიოლოგიურ ხსნართან ვერ განსაზღვრა ოპტიმალური ინფუზიური თერაპიისთვის პრიორიტეტი. ორი რანდომიზებული კონტროლირებადი კვლევა სპეციფიურად სწავლობდა ამ საკითხს, ამ კვლევების ფარგლებში დაავადების სიმწვავის ანალიზისთვის გამოყენებული იქნა სუროგატი მარკერები და ყურადღება არ გამახვილებულა კლინიკურ შედეგებზე, მაგალითად ორგანული უკმარისობაზე, ნეკროზზე ან სიკვდილიანობის მაჩვენებლებზე.

გაიდლაინების შემუშავებელი ჯგუფი ითვალისწინებს მოსაზრებას, რომ ამ მიმართულებით მიმდინარე ინტენსიურმა კვლევებმა, ახლო პერიოდში, შესაძლებელია ცვლილება მოახდინოს არსებულ რეკომენდაციაში.

**რეკომენდაცია 1ბ.** მწვავე პანკრეატიტის მქონე პაციენტებში AGA არ იძლევა ჰიდროქსითილის საინფუზიო ხსნარის გამოყენების რეკომენდაციას, პირობითი რეკომენდაცია, ძალიან დაბალი ხარისხის მტკიცებულება.

ტექნიკური მიმოხილვის ჯგუფმა გამოავლინა რამდენიმე კვლევა, რომელიც სპეციფიურად უკავშირდებოდა მწვავე პანკრეატიტის დროს HES-ის ინფუზიის გამოყენების საკითხს 1. გაიდლაინის შემუშავებელი ჯგუფის მოწოდებული პირობითი რეკომენდაცია, მწვავე პანკრეატიტის დროს HES-ის ინფუზიის გამოყენების წინააღმდეგ დაფუძნებულია ორ კლინიკურ კვლევაზე 17,18. სიკვდილიანობის მაჩვენებელი არ გაუმჯობესებულა HES-ის ინფუზიის გარეშე მკურნალობასთან შედარებით. მნიშვნელოვანია აღინიშნოს, რომ მრავლობითმა ორგანულმა უკმარისობამ მნიშ-

| <b>ცხრილი 2. რეკომენდებული კატეგორიების სიძლიერის ინტერპრეტაცია</b> |                                  |   |  |
|---|----------------------------------|---|--|
| <b>რეკომენდაციის სიძლიერე</b>                                       | <b>გაიდლაინში მოცემული ფრაზა</b> | <b>ინფორმაცია პაციენტისთვის</b>   | <b>ინფორმაცია კლინიცისტისთვის</b>  |
| ძლიერი რეკომენდაცია   | "AGA იძლევა რეკომენდაციას..."    | პაციენტების უმრავლესობა ამ სიტუაციაში არჩევს შემოთავაზებული რეკომენდაციით მკურნალობის ჩატარებას, მხოლოდ მცირე რაოდენობის პაციენტებმა შესაძლებელია მიიღოს სხვაგვარი გადაწყვეტილება     | პაციენტების უმრავლესობამ უნდა მიიღოს რეკომენდებული მკურნალობის კურსი, დამატებითი ღონისძიებები პაციენტების დარწმუნებისთვის, მათი ფასეულობების და სურვილების გათვალისწინებით საჭირო არ არის.   |
| პირობითი რეკომენდაცია   | "AGA იძლევა რჩევას..."           | პაციენტების უმრავლესობამ ამ სიტუაციაში, მკურნალობის კურსის შერჩევას, შესაძლებელია ისურვოს მოცემული რჩევის გათვალისწინება, მაგრამ ასევე გარკვეულმა რაოდენობამ შესაძლებელია უარი თქვას. | სხვადასხვა პაციენტისთვის შესაძლებელია არჩეული იქნას სხვადასხვა მიდგომა. გადაწყვეტილების მისაღებად შესაძლებელია გამოყენებული იქნას პაციენტების ფასეულობების და სურვილების გათვალისწინებით სხვადასხვა საშუალებები. ამ სიტუაციაში, მკურნალობის მეთოდის შერჩევისას კლინიცისტები უნდა მოელოდნენ უფრო მეტი დროის დათმობის აუცილებლობას პაციენტთან. |
| რეკომენდაციის არ არსებობა   | "AGA არ იძლევა რეკომენდაციას..." |   | გამოკვლეული ეფექტის მიმართ სანდობა იმდენად დაბალია, რომ ყველანაირი რეკომენდაცია ამ მიმართულებით, მოცემულ პერიოდში, ატარებს სპეკულაციურ ხასიათს.  |

**ცხრილი 3.** მწვავე პანკრეატიტის პირველად მართვაში ამერიკის გასტროენტეროლოგიის ასოციაციის კლინიკური გაიდლაინების ფარგლებში არსებული რეკომენდაციების შეჯამებული ნუსხა

| რეკომენდაციის სიძლიერე   | რეკომენდაციის სიძლიერე | მტკიცებულების ხარისხი               |
|--|------------------------|-------------------------------------|
| 1ა. მწვავე პანკრეატიტის მქონე პაციენტებში AGA იძლევა ინფუზიით მიზანმიმართული თერაპიის რეკომენდაციას. კომენტარი: AGA არ იძლევა რეკომენდაციას ჩვეულებრივი ფიზიოლოგიური ხსნარი უნდა იქნას გამოყენებული თუ რინგერის ლაქტატი. | პირობითი რეკომენდაცია  | ძალიან დაბალი ხარისხის რეკომენდაცია |
| 1ბ. მწვავე პანკრეატიტის მქონე პაციენტებში AGA არ იძლევა პიდროქსიეთილის საინფუზიო ხსნარის გამოყენების რეკომენდაციას.  | პირობითი რეკომენდაცია  | ძალიან დაბალი ხარისხის რეკომენდაცია |
| 2. პაციენტებში, რომლებშიც მოსალოდნელია მწვავე პანკრეატიტის მძიმედ მიმდინარეობა და ნეკროზული მწვავე პანკრეატიტის განვითარება, AGA წინააღმდეგია პროფილაქტიკურად ანტიბიოტიკების გამოყენების.                                | პირობითი რეკომენდაცია  | დაბალი ხარისხის რეკომენდაცია        |
| 3. ქოლანგიტის გარეშე მიმდინარე, მწვავე ბილიარული პანკრეატიტის მქონე პაციენტებში, AGA წინააღმდეგია რუტინულად ურგენტული ERCP-ის გამოყენების.   | პირობითი რეკომენდაცია  | დაბალი ხარისხის რეკომენდაცია        |
| 4. მწვავე პანკრეატიტის მქონე პაციენტებში AGA იძლევა რეკომენდაციას (24 საათის განმავლობაში) პერორალურ კვებაზე გადაყვანის.   | ძლიერი რეკომენდაცია    | საშუალო ხარისხის მტკიცებულება       |
| 5. მწვავე პანკრეატიტის მქონე პაციენტებში, რომლებშიც ორალური კვება შეუძლებელია, AGA იძლევა ენტერალური კვების მეთოდის გამოყენების რეკომენდაციას პარენტერალურ კვებასთან შედარებით.  | ძლიერი რეკომენდაცია    | საშუალო ხარისხის მტკიცებულება       |
| 6. მძიმე ხარისხის ან ნეკროზული პანკრეატიტის მქონე პაციენტებში, რომლებიც საჭიროებენ ენტერალური კვების გამოყენებას, AGA იძლევა NG ან NJ-ს გამოყენების რეკომენდაციას.   | პირობითი რეკომენდაცია  | დაბალი ხარისხის რეკომენდაცია        |
| 7. მწვავე ბილიარული პანკრეატიტის მქონე პაციენტებში, AGA იძლევა ქოლესისტექტომიის რეკომენდაციას  | ძლიერი რეკომენდაცია    | საშუალო ხარისხის მტკიცებულება       |
| 8. ალკოჰოლური პანკრეატიტის მქონე პაციენტებში, AGA იძლევა მოკლე ალკოჰოლური ინტერვენციის გამოყენების რეკომენდაციას   | ძლიერი რეკომენდაცია    | საშუალო ხარისხის მტკიცებულება       |

NG - ნაზოგასტრული; NJ-ნაზომსხვილნაწლავოვანი

ვნელოვნად მოიმატა HES-ის ინფუზიით მიმდინარე 1 კლინიკურ კვლევაში (OR - 3.86; 95% სარწმუნოების ინტერვალი (CI) - 1.24-12.04) 18. სამწუხაროდ კვლევის ფარგლებში, მკურნალობის ფონზე, სხვა მნიშვნელოვანი გამოსავლები, როგორებიცაა - ნეკროზის განვითარება ან/და პერსისტული ორგანული უკმარისობა არ შეფასებულა. მწვავე პანკრეატიტის მკურნალობაში ეს აღმოჩენები იმეორებს კრიტიკული მედიცინის შესახებ ლიტერატურაში არსებულ კვლევის მონაცემებს, რომლის ფარგლებშიც არ გამოვლენილა HES-ის ინფუზიით მკურნალობისას სიკვდილიანობის მაჩვენებლის გაუმჯობესება.

**რეკომენდაცია 2.** მძიმე მიმდინარეობის მწვავე პანკრეატიტის და ნეკროზული პანკრეატიტის განვითარების რისკის მქონე პაციენტებში, AGA წინააღმდეგია პროფილაქტიკის მიზნით ანტიბიოტიკების გამოყენების. პირობითი რეკომენდაცია, დაბალი ხარისხის მტკიცებულება.

ტექნიკური მიმოხილვა, რომელიც მოიცავდა 10 რანდომიზირებულ კონტროლირებად კვლევას, სწავლობდა ანტიბიოტიკებით პროფილაქტიკის როლს მწვავე პანკრეატიტის მძიმე მიმდინარეობის და ნეკროზული პანკრეატიტის პროგნოზის მქონე პაციენტებში. ამ კვლევის ფარგლებში გამოვლინდა ინფექციური

პანკრეატიტის და პერიპანკრეატული ნეკროზის განვითარების რისკის შემცირება (OR - 0.56; 95% CI, 0.36-0.86) და შეინიშნა სიკვდილიანობის მაჩვენებლის შემცირების დინამიკა (OR - 0.66; 95% CI, 0.42-1.04). თუმცა, 2002 წლის შემდეგ გამოქვეყნებული კვლევების ანალიზის შემდეგ არ გამოვლენილა ინფექციური პანკრეატიტის, პერიპანკრეატული ნეკროზის (OR - 0.81; 95% CI, 0.44-1.49) ან სიკვდილიანობის მაჩვენებლის შემცირება (OR - 0.85; 95% CI, 0.52-1.8) ანტიბიოტიკებით პროფილაქტის დროს. მსგავსად, არ გამოვლენილა რაიმე ცვლილება მოცემული ორი კრიტიკული გამოსავლის მიმართულებით სხვა უფრო მაღალი ხარისხის კვლევებში. მაღალი მეთოდოლოგიური ხარისხით ჩატარებული კვლევების გამო კლინიკური გაიდლაინების ჯგუფმა რეკომენდაციების გამოტანისას გამოიყენა 2002 წლის შემდგომ არსებული კვლევები. ანტიბიოტიკების პროფილაქტიკის მიზნით გამოყენება არ ახდენს გავლენას მწვავე პანკრეატიტისას მნიშვნელოვან გამოსავლებზე, როგორებიცაა - პერსისტული მონოორგანული უკმარისობა, მულტიორგანული უკმარისობა ან მულტიორგანული დისფუნქცია ან დაუდგენელი ხანგძლივობის მულტიორგანული დისფუნქცია, დაუდგენელი ხანგძლივობის მონოორგანული დისფუნქცია და ჰოსპიტალიზაციის ხანგძლივობა. მიუხედავად იმისა, რომ მოცემული რეკომენდაცია განსაზღვრულია მძიმე მიმდინარეობის მწვავე პანკრეატიტის მქონე პაციენტებისთვის, შე-

საძლებელია ითქვას, რომ იგივე შედეგები ვლინდება უფრო მსუბუქი მიმდინარეობის მწვავე პანკრეატიტის დროს. მეთოდოლოგიური შეზღუდვების არსებობის გამო (მაგალითად - კვლევის ორმაგი ბრმა მეთოდით არ ჩატარება) მოცემული მტკიცებულება შეფასდა როგორც დაბალი ხარისხის მტკიცებულება.

**რეკომენდაცია 3.** ქოლანგიტის გარეშე მიმდინარე, მწვავე ბილიარული პანკრეატიტის მქონე პაციენტებში, AGA წინააღმდეგია რუტინულად ურგენტული ERCP-ის გამოყენების. პირობითი რეკომენდაცია, დაბალი ხარისხის მტკიცებულება.

ჯამში 8 რანდომიზებული კონტროლირებადი კვლევა უკავშირდებოდა მწვავე ნაღვლკენჭოვანი დაავადების დროს გადაუდებელი ERCP-ით მკურნალობის როლს 1. კონსერვატიული მკურნალობასთან შედარებით, გადაუდებელ ERCP-ით მკურნალობას არ ჰქონია გავლენა დაავადების კრიტიკულ გამოსავლებზე, როგორებიცაა - მონოლოგანული უკმარისობა (მაგალითად რესპირატორული ან რენალური), ინფიცირებული პანკრეატული და პერიპანკრეატული ნეკროზი და ნეკროზული პანკრეატიტის საერთო სიხშირე. მსგავსი შედეგები იქნა დაფიქსირებული ქვეჯგუფოვანი ანალიზისას, რომელშიც მკაფიოდ იყვნენ ამოღებული ბილიარული ობსტრუქციის მქონე პაციენტები. გაიდლაინის შემუშავებელმა ჯგუფმა დააფიქსირა ერთი კვლევის მონაცემი, რომლის მიხედვითაც შემცირდა ჰოსპიტალიზაციის დრო, მაგრამ მოცემული მტკიცებულება არის არამყარ. არათანმიმდევრული შედეგების, მტკიცებულებების არააპირდაპირობის და შედეგების ზედაპირულობის გამო მტკიცებულების დონე შეფასებული იქნა როგორც დაბალი. გაიდლაინის შემუშავებელი ჯგუფი ასევე წააწყდა გამოქვეყნებული კვლევების შეზღუდვებს მწვავე ქოლანგიტის მქონე პაციენტების შეფასებიდან ამოღების თვალსაზრისით (ERCP-ის დანიშვნის აშკარა ჩვენება მწვავე ბილიარული პანკრეატიტის მქონე ან არ მქონე პაციენტებში).

**რეკომენდაცია 4.** მწვავე პანკრეატიტის მქონე პაციენტებში AGA იძლევა რეკომენდაციას (24 საათის განმავლობაში) პერორალურ კვებაზე გადაყვანის. ძლიერი რეკომენდაცია; საშუალო ხარისხის მტკიცებულება.

მწვავე პანკრეატიტის მკურნალობის მართვის ტრადიციული დოგმა, რომელიც გულისხმობს „საჭმლის მომწელებელი ტრაქტის დასვენებას“ ანთებითი პანკრეასის შემდგომი სტიმულაციის თავიდან არიდების მიზნით გადახედული იქნა. კერძოდ, ბოლო დროინდელი კლინიკური მტკიცებულებები მიუთითებენ საპირისპირო სტრატეგიის უპირატესობაზე, რაც გულისხმობს ადრეულ კვებას. ნაწლავური ნუტრიციული ბალანსის შენარჩუნება მიჩნეულია, რომ იცავს ნაწლავურ-მუკოზურ ბარიერს და ამცირებს ბაქტერიულ ტრანსლოკაციას, შესაბამისად მცირდება რისკი ინფიცირებული პერიპანკრეატული ნეკროზის და სხვა მწვავე

პანკრეატიტის სერიოზული გართულებების 20.

11 რანდომიზებული კონტროლირებადი კვლევის მიხედვით, რომლებიც ახდენდნენ შედარებას ადრეულ კვებასა გადადებულ კვებას შორის არ გამოვლინა რაიმე სახის განსხვავება სიკვდილიანობის მაჩვენებელს შორის. თუმცა, გამოვლინდა 2.5-ჯერ მეტი რისკი ნეკროზის განვითარების მოცემული კვლევების დროს (OR, 2.47; 95% CI, 1.41-4.35), ასევე დაფიქსირდა მულტიორგანული უკმარისობის შემთხვევები (OR, 2.00; 95% CI, 0.498.22) და მომატებული ნეკროზული პანკრეატიტის (OR, 1.84; 95% CI, 0.88-3.86), რაც დაკავშირებული იყო გადადებულ კვებასთან. ამ კვლევებზე დაყრდნობით, AGA იძლევა ადრეული ორალური კვების რეკომენდაციას (როგორც წესი 24 საათის განმავლობაში) პაციენტების NPO-ზე ყოფნასთან შედარებით. მიუხედავად იმისა, რომ დიეტის ტიპი არ იყო აღწერილი ტექნიკურ მიმოხილვაში, ადრეული კვების სარგებლიანობა გამოვლინდა სხვადასხვა ტიპის დიეტის გამოყენების დროს, მათ შორის ნაკლები ცხიმის შემცველი, ნორმალური ცხიმის შემცველი, რბილობის და მყარი საკვების შემცველი დიეტის დროს, შესაბამისად მხოლოდ სითხის შემცველი დიეტით დაწყება რეკომენდებული არ არის. გაიდლაინის შემუშავებელმა ჯგუფმა დაადგინა, რომ ადრეული კვება შესაძლებელია არ იყოს სასარგებლო ყველა მწვავე პანკრეატიტის მქონე პაციენტისთვის, ტკივილის, ღებინების ან ილეუსის დროს. შესაბამისად, ზოგიერთ შემთხვევაში, კვება გადადებული უნდა იქნას 24 საათზე მეტი ხნით. ასევე, ზოგიერთ პაციენტში, რომლებიც ინტოლერანტულები არიან ორალური კვების შესაძლებელია საჭირო იყოს ენტერალური მილის გამოყენება ნუტრიციული ბალანსის შესანარჩუნების მიზნით (იხილეთ რეკომენდაცია 5 და 6). კვლევის მონაცემებზე დაყრდნობით, რუტინული ან ემპირიული მიდგომა მწვავე პანკრეატიტის მქონე პაციენტებში per os გამოყენების შესახებ თავიდან უნდა იქნას აცილებული. ეს არის ძლიერი რეკომენდაცია დაფუძნებული საშუალო ხარისხის მტკიცებულებებზე, რომელიც ადასტურებს აღნიშნულ მოსაზრებას.

**რეკომენდაცია 5.** მწვავე პანკრეატიტის მქონე პაციენტებში, რომლებშიც ორალური კვება შეუძლებელია, AGA იძლევა ენტერალური კვების მეთოდის გამოყენების რეკომენდაციას პარენტერალურ კვებასთან შედარებით. ძლიერი რეკომენდაცია; საშუალო ხარისხის მტკიცებულება.

ტექნიკური მიმოხილვის ფარგლებში გამოვლინდა 12 რანდომიზებული კონტროლირებადი კვლევა, რომლებიც მწვავე პანკრეატიტის მქონე პაციენტებში ადარებდნენ პარენტერალურ (საერთო პარენტერალურ კვებას) და ენტერალურ (ორალური ან ენტერალური მილის გამოყენებით) კვებას ერთმანეთს. აღმოჩნდა თვალსაჩინო მტკიცებულება, რომელმაც დაადასტურა ენტერალური კვების უპირატესობა საერთო პარენტერალურ კვებასთან შედარებით, რის შედეგადაც შემცირდა ინფექციური პერიპანკრეატული

ნეკროზის (OR, 0.28; 95% CI, 0.15-0.51), მონოორგანული უკმარისობის (OR, 0.25; 95% CI, 0.10-0.62) და მულტიორგანული უკმარისობის (OR, 0.41; 95% CI, 0.27-0.63) შემთხვევები. AGA წარმოადგინა ძლიერი რეკომენდაცია ამ მიმართულებით არსებულ საშუალო ხარისხის მტკიცებულებებზე დაყრდნობით და ასევე პარენტრალური კვების შედეგად გართულებების განვითარების მომატებული რისკის გათვალისწინებით.

**რეკომენდაცია 6.** მძიმე ხარისხის ან ნეკროზული პანკრეატიტის მქონე პაციენტებში, რომლებიც საჭიროებენ ენტერალური კვების გამოყენებას, AGA იძლევა NG ან NJ-ს გამოყენების რეკომენდაციას. პირობითი რეკომენდაცია, დაბალი ხარისხის მტკიცებულება.

ტექნიკური მიმოხილვის ფარგლებში მოხდა სამი რანდომიზებული კონტროლირებადი კვლევის ანალიზი, რომლებიც სპეციფიურად სწავლობდნენ ნაზოგასტრალური და ნაზოენტერალური (ნაზოდუოდენალური ან ნაზომლივიანლაავოვანი) კვების შედარების დროს გამოვლენილ მონაცემებს. კვლევების ფარგლებში არ გამოვლენილი რომელიმე მეთოდის უპირატესობა სიკვდილიანობის მაჩვენებლის შემცირების მხრივ (OR, 1.01; 95% CI, 0.44-2.30), მაგრამ გამოვლინდა რამდენიმე მეთოდოლოგიური საკითხი რამაც მოცემული მტკიცებულება აქცია დაბალი ხარისხის მტკიცებულებად, ასეთ მეთოდოლოგიურ ხარვეზებად შეგვიძლია მივიჩნიოთ - რანდომიზებული კონტროლირებადი კვლევების სიმცირე, კვლევისთვის ორმაგი ბრმა მეთოდის არ ქონა და მაღალი რისკი შედეგების არასწორი ინტერპრეტაციის. კვლევების ფარგლებში ასევე ადექვატურად არ მოხდა უსაფრთხოების საკითხების და ასპირაციის რისკის გათვალისწინება ორივე ზემოთ ხსენებული მოდალობის დროს. გაიდლაინების შემუშავებელი ჯგუფი ითვალისწინებს უსაფრთხოებასთან დაკავშირებულ შემთხვევებს ნაზოგასტრალური მილის გამოყენების დროს ასპირაციის რისკის გათვალისწინებით და ეს ყოველივე პრაქტიკოს ექიმებს უქმნის დაბრკოლებას მწვავე პანკრეატიტის მქონე პაციენტებში კვების ამ მეთოდის გამოყენებაში.

**რეკომენდაცია 7.** მწვავე ბილიარული პანკრეატიტის მქონე პაციენტებში, AGA იძლევა ქოლესტექტომიის რეკომენდაციას. ძლიერი რეკომენდაცია; საშუალო ხარისხის მტკიცებულება.

ბილიარული ან ნაღვლ-კენჭოვანი პანკრეატიტის მქონე პაციენტებში ქოლესტექტომიამ დანამდვილებით შესაძლებელია მოახდინოს მწვავე პანკრეატიტის განმეორებითი გამოვლენების სიხშირის შემცირება 22. თუმცა, ბილიარული ან ნაღვლ-კენჭოვანი პანკრეატიტის მქონე პაციენტებში ქოლესტექტომიის გაკეთების ზუსტი დროის შერჩევა არის ცხარე დებატების საგანი. ძირითადი არგუმენტი, რომელიც ემხრობა ადრეულ ინტერვენციას არის ის ფაქტორი, რომ პაციენტები რომლებიც ჰოსპიტალიდან გაწერილები არიან

ქოლესტექტომიის გარეშე იმყოფებიან ბილიარული გართულებების განვითარების მომატებული რისკის ქვეშ 23. თუმცა, ის მედიკოსები, რომლებიც მხარს უჭერენ მოგვიანებით ქოლესტექტომიას აფიქსირებენ, რომ ქირურგიული პროცედურის წარმოება მოგვიანებით პერიოდში, როდესაც ჩამცხრალია მწვავე პანკრეატიტის ანთებითი ფაზა, დაკავშირებულია უკეთეს ქირურგიულ გამოსავლებთან. საშუალო ხარისხის მტკიცებულება მიღებული ერთი რანდომიზებული კონტროლირებადი კვლევიდან 24. აღნიშნული კვლევის ფარგლებში დადასტურდა, რომ ბილიარულ პანკრეატიტზე საექვო პაციენტებში ადრეული ქირურგიული ინტერვენცია დაკავშირებულია სიკვდილიანობის და ნაღვლ-კენჭოვანი დაავადების გართულებების რისკის შემცირებასთან (OR, 0.24; 95% CI, 0.09-0.61), ასევე რეჰოსპიტალიზაციის და მწვავე პანკრეატიტის ხელშეორედ განვითარების ალბათობის მნიშვნელოვნად კლებასთან (OR, მარტი 2018 წელი AGA-ს გაიდლაინი მწვავე პანკრეატიტის მართვის შესახებ 1099 AGA სექცია 0.25; 95% CI, 0.07-0.90), გარდა აღნიშნული მიდგომისას მცირდება პანკრეატობილიარული გართულებები (OR, 0.24; 95% CI, 0.09-0.61). ქოლესტექტომიის შესრულების ტექნიკა (ლაპარასკოპიული თუ ღია ქირურგიული ჩარევა) არ იძლეოდა განსხვავებას კლინიკური გამოსავლის თვალსაზრისით. AGA ამ მიმართულებით წარმოადგინა ძლიერი ხარისხის რეკომენდაცია არსებულ მტკიცებულებებზე დაყრდნობით, შესაბამისად მოსალოდნელია მნიშვნელოვანი სარგებელი ადრეული ქოლესტექტომიით გადადებულ ქოლესტექტომიასთან შედარებით მოცემული კატეგორიის პაციენტებში.

**რეკომენდაცია 8.** ალკოჰოლური პანკრეატიტის მქონე პაციენტებში, AGA იძლევა მოკლე ალკოჰოლური ინტერვენციის გამოყენების რეკომენდაციას. ძლიერი რეკომენდაცია; საშუალო ხარისხის მტკიცებულება.

ტექნიკური მიმოხილვაში გამოვლინდა მნიშვნელოვანი მონაცემების უკმარისობა ჩატარებული რანდომიზებული კლინიკური კვლევების ფარგლებში, რომლებიც სწავლობდნენ ალკოჰოლიზმთან მიმართებაში თერაპიულ მიდგომებს 1. გაიდლაინის შემუშავებელი ჯგუფის ძლიერი ხარისხის რეკომენდაცია ამ მიმართულებით ნაკარნახევია არსებულ კლინიკურ კვლევებზე დაყრდნობით. ერთი რანდომიზებული კონტროლირებადი კვლევა სწავლობდა ალკოჰოლიზმის თერაპიის როლს მწვავე პანკრეატიტის პირველადი გამოვლინების მქონე პაციენტებში 25. პაციენტები რანდომიზებული იყვნენ გასტროინტესტინურ კლინიკაში, განმეორებითი 6 თვიანი ინტერვენციის პერიოდებით, 2 წლის განმავლობაში ან ერთჯერადი ინტერვენციის მიხედვით ჰოსპიტალში. აღინიშნა მნიშვნელოვანი ტრენდი ჰოსპიტალიზაციის სიხშირეს შემცირებასთან მიმართებაში შედეგების სტატისტიკურად განსხვავების გარეშე, ასეთ საზომად გამოყენებული იყო - პანკრეატიტის მეორადი შეტევა, პანკრეატიტის რეციდივი, ან პანკრეატიტის 2-ჯერ გამეორებული შეტევა. ეს მეორე მტკიცებულების

რესურსი იყო კოპრინის ლაბორატორიის მიერ ჩატარებული კვლევა ალკოჰოლის მოხმარების შემცირების სტრატეგიებთან მიმართებაში პირველადი ჯანდაცვის რგოლის პაციენტებში (21 RCTs, n ¼ 7286), თუმცა ამ კვლევის ფარგლებში სპეციფიურად პაციენტები არ ყოფილა შერჩეული მწვავე პანკრეასის დიაგნოზის მიხედვით 26. ამ კვლევის ფარგლებში გამოვლინდა, რომ იმ პირებმა ვინც მიიღო სწრაფი ინტერვენცია შეამცირეს ალკოჰოლის მოხმარება საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით (41 გ/კვირა; 95% CI, 5; 25 გ/კვირა). კვლევის ფარგლებში გამოვლინდა შედეგების საკმაო ჰეტეროგენულობა. გახანგლივებულმა ინტერვენციამ სწრაფ ინტერვენციასთან შედარებით არ დააფიქსირა რაიმე მნიშვნელოვანი განსხვავება ალკოჰოლის მოხმარების შემცირებასთან მიმართებაში. საბოლოო ჯამში, თანმდევი მეტაანალიზის შედეგად რომელიც სწავლობდა სწრაფი ინტერვენციის ეფექტურობას პირველადი ჯანდაცვის რგოლის პაციენტებში ალკოჰოლის შემცირების კუთხით არ დაფიქსირებულა რაიმე სხვაობა კვლევების ეფექტურობის და ეფექტიანობის თვალსაზრისით 27. შესაბამისად მტკიცებულებების არაპირდაპირობის გათვალისწინებით, მოცემული კვლევის ხარისხი შეფასდა საშუალოდ, ასევე კვლევის ფარგლებში არ გამოყენებულა ორმაგი ბრმა მიდგომა და შედეგებიც არ იყო ოპტიმალური.

**დასკვნა**

ამ პრაქტიკულ გაიდლაინში მოცემული რეკომენდაციები მწვავე პანკრეატიტის მართვასთან დაკავშირებით შემუშავდა GRADE შეფასების სისტემის მიხედვით და მოიცავს მედიცინის ინსტიტუტის მიერ გაიდლაინების შემუშავების სტანდარტებს. ეს ყოველივე ემსახურება სანდო გაიდლაინების შექმნას 11,13 რათა შეამციროს კლინიკურ პრაქტიკაში ვარიაციების ალბათობა და უზრუნველყოს მწვავე პანკრეატიტის მქონე პაციენტებისთვის მაღალი ხარისხის კლინიკური მართვა. არსებული მტკიცებულებები მხარს უჭერს მიზანიმიმართული ინფიზიური თერაპიის, ადრეული ორალური კვების, ასევე ენტერალური კვების უპირატესობას პარენტერალურ კვებასთან მიმართებაში მწვავე პანკრეატიტის მქონე ყველა პაციენტში. არსებული რეკომენდაციები ასევე მხარს უჭერს ადრეულ ქოლესისტექტომიას და სწრაფ ალკოჰოლურ ინტერვენციას ალკოჰოლით ინდუცირებული პანკრეატიტის მქონე პაციენტებში. მტკიცებულებების ბაზა მხარს არ უჭერს მწვავე პანკრეატიტის მძიმე მიმდინარეობაზე ეჭვის მქონე პაციენტებში რუტინულ, პროფილაქტიკურ ანტიბიოტიკოთერაპიას ან რუტინულად ERCP-ის გამოყენებას ქოლანგიტის არ მქონე პირებში. მწვავე პანკრეატიტის პირველადი მართვის თვალ-

საზრისით დაფიქსირდა ინფორმაციის ნაკლოვანება რისთვისაც საჭიროა დამატებითი რანდომიზებული კონტროლირებადი კვლევების წარმოება, აღნიშნული ხაზგასმულია ტექნიკურ მიმოხილვაში, რომელიც თანახლავს მოცემულ გაიდლაინს 1. მეტი მტკიცებულება საჭირო მწვავე პანკრეატიტის დროს ოპტიმალური ინფიზიური თერაპიის განსაზღვრის მიმართულებით და ასევე მიზანიმიმართული თერაპიის სარგებლის ან ზიანის სრულყოფილი შეფასებისთვის და მისი შედეგებისთვის მკურნალობის სხვა შედეგებთან. არსებული მტკიცებულებები არ მიუთითებენ რინგერ ლაქტატის ხსნარის უპირატესობაზე ჩვეულებრივ ფიზიოლოგიურ ხსნართან მიმართებაში ისეთი მნიშვნელოვანი გამოსავლების განვითარების კუთხით, როგორებიცაა - ორგანული უკმარისობა, ნეკროზი ან სიკვდილიანობა. მომავალი რანდომიზირებული კონტროლირებადი კლინიკური კვლევები რომლებიც ჩატარდება ამ მიმართულებებით იქნება ძალზედ სასარგებლო, რათა საბოლოოდ გაეცეს პასუხები არსებულ კითხვებს. ასევე გასათვალისწინებელია მწვავე პანკრეატიტის მქონე პაციენტების რისკის სტრატეფიკაცია, რომ შეირჩეს ოპტიმალური სამკურნალო მიდგომა. არსებობს საკმაოდ დიდი, მაღალი ხარისხის, მტკიცებულებების ნუსხა, რომელიც ნათელს ჰფენს ამათუ იმ კლინიკური მიდგომის გამოყენების შემდგომ გვერდითი მოვლენის განვითარების რისკს. მაღალი ხარისხის რანდომიზებული კონტროლირებული კლინიკური კვლევებია საჭირო, იმისთვის რომ დაზუსტდეს მწვავე პანკრეატიტის მძიმე მიმდინარეობაზე და ნეკროზული პანკრეატიტის განვითარებაზე ეჭვის მქონე პაციენტებში პროფილაქტიკური ანტიბიოტიკო თერაპიის ეფექტურობა. ასევე საჭიროა ბილიარული პანკრეატიტის და პერისისტული ბილიარული ობსტრუქციის მქონე პაციენტებში, ERC-ით ჩარევის ოპტიმალური დროის იდენტიფიცირებისთვის მომავალში დამატებითი კვლევების ჩატარება. დამატებით, საჭიროა მომავალში კვლევებით დადგინდეს თამბაქოს და ალკოჰოლის შეწყვეტის გავლენა მწვავე პანკრეატიტის ხელმეორედ გამოვლენასთან, ქრონიკული პანკრეატიტის პროგრესირებასთან, პანკრეასის კიბოს ჩამოყალიბებასთან, ცხოვრების ხარისხის გაუმჯობესებასთან, ჯანდაცვის უტილიზაციის გამოსწორებასთან და სიკვდილიანობის მაჩვენებლის შემცირებასთან მიმართებაში.

**ლიტერატურის ნუსხა იმყოფება რედაქციაში**

**წყარო 463: Vege S, DiMaggio M, Forsmark CE, et al. Initial medical treatment of acute pancreatitis: AGA Institute Technical Review. Gastroenterology 2018.**

# ელასტოგრაფიის როლი ღვიძლის ფიბროზის განსაზღვრაში ამერიკის გასტროენტეროლოგიის ასოციაციის ინსტიტუტის გაიდლაინი

## ჯოზეფ კ.ლიმი

იელის ღვიძლის ცენტრის და საჭმლის მომწელებელი სისტემის დარღვევების განყოფილება, იელის უნივერსიტეტი, მედიცინის სკოლა, ნიუ ჰეივენი კონექტიკუტი, აშშ

## სტივენ ლ.ფლამმი

მედიცინისა და ქირურგიის დეპარტამენტი, ფეინბერგის მედიცინის სკოლა, ჩრდილო დასავლეთის უნივერსიტეტი, ჩიკაგო, ილინოისი, აშშ

## სიდპატ სიგპი

გასტროენტეროლოგიის განყოფილება, კალიფორნიის უნივერსიტეტი - სან დიეგო, ლა-ხოია, კალიფორნია

## ინგვე ტ. ფალკ-იტიერი

გასტროენტეროლოგიის განყოფილება და ჰეპატოლოგიის ცენტრი კლივლენდის მედიცინის ცენტრი და საუნივერსიტეტო ჰოსპიტალები, დასავლეთის სარეზერვო უნივერსიტეტი, კლივლენდი, ოჰაიო, აშშ

და კლინიკური გაიდლაინების კომიტეტის ამერიკის გასტროლოგიის ასოციაციის კლინიკური

**Joseph K. Lim, Steven L. Flamm, Siddharth Singh, Yngve T. Falck-Ytter and the Clinical Guidelines Committee of the American Gastroenterological Association**

მოცემული სტატია მიზნად ისახავს ხელი შეუწყოს უწყვეტ სამედიცინო განათლებას და შესაბამება MOC კრედიტს, სწავლების მიზანი: (1) CME აქტივობის წარმატებით დასრულების შემდეგ შესაძლებელი იქნება: აღინეროს ტრანზინენტული ელასტოგრაფიის კონტროლირებადი ვიბრაციით როლი ციროზის, ქრონიკული C და B ჰეპატიტის, არაალკოჰოლური და ქრონიკული ღვიძლის დაავადების დიაგნოსტიკაში; (2) განისაზღვროს შესაბამისი ღვიძლის სიმკვრივის ზღვარი ციროზის და კლინიკურად მანიფესტირებული ჰიპერტენზიის დროს; (3) განისაზღვროს ციროზის დიაგნოსტიკისას, ქრონიკული C ჰეპატიტის და არაალკოჰოლური ღვიძლის ცხიმოვანი დისტროფიის მქონე პაციენტებში მაგნიტურ-რეზონანსული ელასტოგრაფიის როლი, ტრანზინენტულ ელასტოგრაფიასთან კონტროლირებადი ვიბრაციით მიმართებაში; (4) იქნას გააზრებული ტრანზინენტული ელასტოგრაფიით კონტროლირებადი ვიბრაციის (VCTE) და მრე-ს (MRE) კლინიკურ პრაქტიკაში გამოყენების ლიმიტები.

წარმოდგენილი დოკუმენტი წარმოადგენს ამერიკის გასტროენტეროლოგიის ასოციაციის მიერ მოწოდებულ, ოფიციალურ რეკომენდაციების ერთობლიობას ტრანზინენტული ელასტოგრაფიის კონტროლირებადი ვიბრაციით როლის დადგენისთვის, ღვიძლის ციროზის დიაგნოსტიკაში. გაიდლაინი შემუშავებული იქნა კლინიკური გაიდლაინების კომისიის ეგიდით და დამტკიცებული იქნა AGA-ს მმართველობის მიერ. მოცემული გაიდლაინი შემუშავდა არსებულ კვლევაში წარმოდგენილი ინფორმაციის საფუძველზე. AGA ამუშავებს კლინიკური გაიდლაინისთვის პრაქტიკულ ინფორმაციას GRADE-ის მეთოდოლოგიის გამოყენებით, რომელიც მოწოდებულია მედიცინის ინსტიტუტის მიერ. GRADE-ის მეთოდოლოგია შემუშავდა იმისთვის, რომ მოამზადოს საფუძველი ტექნიკური მიმოხილვისთვის და გაიდლაინის შედგენისთვის. გაიდლაინის ოპტიმალური გაგებისთვის მიზანშეწონილია ტექნიკური მიმოხილვის გაცნობა. გაიდლაინის შემუშავებული ჯგუფის ოთხი წევრი და AGA-ს მხარდამჭერი ჯგუფი შეხვდნენ პირადად ტექნიკური მიმოხილვის ავტორებს, 2016 წლის 20 მაისს. ტექნიკურ მიმოხილვაში წარმოდგენილი ინფორმაცია განიხილებოდა სისტემატიურად, შე-

საბამისად ყველა კითხვას გაეცა პასუხი იმისთვის, რომ შემუშავებულიყო მოცემული გაიდლაინის რეკომენდაციები. თითოეული რეკომენდაციის სიძლიერე შეფასებული იქნა, როგორც ძლიერი ან პირობითად ძლიერი. ღვიძლის ფიბროზის შეფასება არის კრიტიკული კომპონენტი ღვიძლის ქრონიკული დაავადებების შეფასებისას. ღვიძლის ბიოფსია წარმოადგენს „ოქროს სტანდარტს“ ღვიძლის ფიბროზის დიაგნოსტიკისას, ამასთანავე სამედიცინო პრაქტიკაში, ღვიძლის ბიოფსიის ნაცვლად, სულ უფრო ფართოდ გამოიყენება არაინვაზიური დიაგნოსტიკის მეთოდები. ღვიძლის პერიკუტანული ბიოფსიის პირველი აღწერიდან (1923 წელი) მოყოლებული პისტოლოგიური მეთოდი გამოიყენება ღვიძლის დარღვევების დიაგნოსტიკის და სტადიის დადგენის დროს, ისეთი დაავადებების შემთხვევებში, როგორებიცაა: ჰეპატიტი C, ჰეპატიტი B, ღვიძლის ჰეპატოზი, აუტოიმუნური ჰეპატიტი, პირველადი ბილიარული ციროზი და ჰემოქრომატოზი, თუმცა ღვიძლის ბიოფსიას აქვს შემღუფრები, რამაც შეიძლება მნიშვნელოვნად შეუშალოს ხელი პაციენტის და ექიმის ურთიერთანამშრომლობას კლინიკურ პრაქტიკაში. მიუხედავად იმისა, რომ ღვიძლის ბიოფ-

სია ჩვეულებრივ უსაფრთხოა, იგი მაინც ინვაზიურია და პაციენტების 30%-ში დაკავშირებულია მნიშვნელოვან ტკივილთან, <1%-ში მძიმე სისხლდენებთან, პაციენტების 2-3%-ში შესაძლებელია აუცილებელი გახდეს მათი პოსპიტალიზაცია, ხოლო პროცედურის გამო სიკვდილიანობა 0.33%-ს აღწევს. დამატებით, ღვიძლის ბიოფსიისას არსებობს დიაგნოსტიკური ცდომილებების, ინტრა და ინტერ-ობსერვაციული ინტერპრეტაციის ალბათობა. ასევე, რთულია მისი გამეორება რამდენიმეჯერ დროის გარკვეულ მონაკვეთში. აღნიშნულის გათვალისწინებით, სამედიცინო პრაქტიკაში დიაგნოსტიკის არაინვაზიური მეთოდების როლი აშშ-ში და მთელს მსოფლიოში კიდევ უფრო გაიზარდა და შესულია ევროპის და ლათინური ამერიკის მრავალი ქვეყნის კლინიკური პრაქტიკის გაიდლაინებში. კლინიკურ პრაქტიკაში, ბოლო პერიოდში, დაინერგა ფიბროზის შეფასების ფართო სპექტრის ინსტრუმენტები, მათ შორის პირდაპირი და არაპირდაპირი ღვიძლის ფიბროზის მარკერები და რამდენიმე გამოსახულებით დიაგნოსტიკური მეთოდები, მაგალითად როგორებიცაა ტრანზიენტული ელასტოგრაფია, 2- განზომილებიანი და 2 შრიანი ტალღოვანი ელასტოგრაფია და მაგნიტურ-რემონანსული ელასტოგრაფია (MRE).

ტრანზიენტული ელასტოგრაფია კონტროლირებადი ვიბრაციით (VCTE) არის აშშ-ში ყველაზე ხშირად გამოყენებადი, ღვიძლის ფიბროზის შეფასების გამოსახულებით დიაგნოსტიკური მეთოდი. აღნიშნული მეთოდის გამოყენებით კვლევა შესაძლებელია ჩატარდეს ამბულატორიულ პირობებში, პაციენტის სანოლთან, იგი სწრაფად შესრულებადია და აქვს ფართო შეფასების არეალი (2.5-7.5kPa). კვლევის ფარგლებში დასაშვებია ინტრა-ობსერვაციული და ინტერ-ობსერვაციული რეპროდუცირება, მისი ეფექტურობა დადასტურებულია კლინიკურ კვლევებში, მთელი მსოფლიოს მასშტაბით, ფართო სპექტრის ღვიძლის დაავადებების: ჰეპატიტი B-ს, ჰეპატიტი C-ს, ღვიძლის ცხიმოვანი დისტროფიის და აუტონომიური ღვიძლის დაავადების დროს. კვლევის ფარგლებში ხდება საკვლევი ზონდის მე-9 და მე-11 ნეკთაშუა არეში პროექცირება, კანიდან 25-65 მმ-ის (M-ზონდი) ან 35-75 მმ-ის (XL-ზონდი) დონეზე. ღვიძლის სიმკვრივის შეფასებისთვის მინიმუმ 10 წერტილიდან აღებული მაჩვენებელი გამოიყენება და ინტერკვარტილური არეალი/მედიანა ღვიძლის სიმკვრივეზე შეადგენს  $\leq 30\%$ -ს 18. ტრანზიენტულ ელასტოგრაფიას კონტროლირებადი ვიბრაციით აქვს რამდენიმე შემლუდვა, მათ შორის ტექნიკური თვალსაზრისით (ნეკთაშუა სივრცის დიამეტრი, სიმსუქნე), ასევე სხვადასხვა დიაგნოსტიკური მაჩვენებლის შერჩევის აუცილებლობა ღვიძლის სხვადასხვა დაავადების დროს და შრეების ცვალებადობის საჭიროება ღვიძლის ფიბროზის და ციროზის შორსნასული ფორმების დიაგნოსტიკის შემთხვევაში, გარდა ამისა შესაძლებელია მოხდეს მონაცემების მცდარი ინტერპრეტაცია პაციენტებში: მწვავე ჰეპატიტის, გულის შეგუბებითი უკმარისობის, ექსტრაჰეპატური ქოლესტაზის, ალკოჰოლიზმის და გამოკვლევაგამდე 2-3 საათით ადრე საჭმლის მიღების შემთხვევაში.

წარმოდგენილი ტექნიკური მიმოხილვა და გაიდლაინი შემუშავდა იმისთვის, რომ მიაწოდოს კლინიკოსებს

მტკიცებულებებზე დაფუძნებული გაიდლაინი, ტრანზიენტული ელასტოგრაფიის კონტროლირებადი ვიბრაციით (VCTE) სპეციფიური როლის შესახებ კლინიკურ პრაქტიკაში და პასუხი გასცეს ტექნიკური შედეგად ველობის კომიტეტის მიერ გადახედილ, კლინიკურად რელევანტურ კითხვებს.

**კითხვა 1. ქრონიკული C ჰეპატიტის მქონე პაციენტებში, ციროზის დიაგნოსტიკისთვის გამოყენებული უნდა იყოს VCTE თუ APRI?**

**კითხვა 2: ქრონიკული C ჰეპატიტის დროს ციროზის დიაგნოზის დადასტურებისთვის გამოყენებული უნდა იყოს VCTE თუ FIB-4?**

C ჰეპატიტის მქონე პაციენტებში, ციროზის დასადგენად საუკეთესო დიაგნოსტიკური მეთოდის შეფასებისთვის, გამოყენებული იქნა შეგროვილი მონაცემები მიღებული 36 კვლევიდან, რომელიც ახდენდა ტრანზიენტული ელასტოგრაფიის კონტროლირებადი ვიბრაციით (VCTE) შეფასებას, ასევე მონაცემები 24 კვლევიდან, რომელიც ადგენდა APRI-ის უპირატესობას სხვა დიაგნოსტიკურ მეთოდებთან შედარებით და 2 კვლევის შედეგები, რომელიც განსაზღვრავდა ფიბროზის-4 ინდექსის (FIB-4) ეფექტურობას. ღვიძლის ფიბროზის შეფასების, ზემოთ ჩამოთვლილი დიაგნოსტიკური მეთოდების საკვლევი მახასიათებლები იყო შემდეგი: VCTE - სენსიტიურობა 0.89; 95%, დამაკვრებლობის ინტერვალი (CI) 0.84-0.92; სპეციფიურობა 0.91; 95%; CI, 0.89-0.92; APRI - სენსიტიურობა 0.77; 95% CI, 0.73-0.81; სპეციფიურობა 0.78; 95% CI, 0.74-0.81; და FIB-4-ის შემთხვევაში სენსიტიურობა 0.87; 95% CI, 0.74-0.94; სპეციფიურობა 0.91; 95% CI, 0.89-0.92. ქრონიკული C ჰეპატიტის მქონე პაციენტებში, ციროზის დიაგნოსტიკისთვის VCTE-იმ აჩვენა მაღალი მგრძობელობა და სპეციფიურობა FIB-4-თან და APRI-თან შედარებით. AGA

AGA-ს არ განუხილავს ციროზის სადიაგნოსტიკო, სხვა ფიბროზის შეფასების, დაპატენტებული, სისხლის შრატის ანალიზის მეთოდი, თუმცა არსებული ტესტები არ მიუთითებენ მათ უპირატესობაზე არაპატენტირებულ გამოკვლევის მეთოდებთან შედარებით (მაგ. APRI და FIB-4). დამატებით, მოცემული მიმოხილვის ფარგლებში არ შეფასებულა ფიბროზის ხარისხის განმსაზღვრელი, სხვა გამოსახულებით-სადიაგნოსტიკო მეთოდი. ციროზის დადგენა რჩება სასიცოცხლოდ მნიშვნელოვან ნაბიჯად ქრონიკული C ჰეპატიტის მქონე პაციენტების მკურნალობის მეთოდის და ხანგძლივობის შერჩევის პროცესში, ასევე რიბავირინით მკურნალობის საჭიროების დადგენის, კარის ვენის ვარიკოზის და ჰეპატოცელულური კარცინომის აღმოჩენის მიმართულებით. VCTE-ის ეფექტურობა აღემატება სხვა ციროზის სადიაგნოსტიკო არაინვაზიურ სისხლის შრატის ტესტებს. თუმცა, სიფრთხილე უნდა იქნას გამოჩენილი, ფიბროზის ხარისხის შეფასების რომელიმე ერთი სადიაგნოსტიკო მეთოდის გამოყენების დროს, ციროზის დადასტურების ან უარყოფის მიმართულებით, აღნიშნული უნდა მოიაზრებდეს ყველა საჭირო კლინიკური ინფორმაციის სკრუპულუზურ ანალიზს.

**რეკომენდაცია:** ქრონიკული C ჰეპატიტის მქონე პაციენტებში, ციროზის დიაგნოსტიკის მიზნით AGA იძლევა ტრანზიენტული ელასტოგრაფიის კონტროლირებადი ვიბრაციით (VCTE) გამოყენების რეკომენდაციას სხვა არაპატენტირებულ, არაინვაზიურ სისხლის შრატის ტესტებთან (მაგ. APRI და FIB-4) შედარებით.  
**რეკომენდაციის შეფასება:** მაღალი ხარისხის რეკომენდაცია, საშუალო ხარისხის მტკიცებულება.

**კითხვა 3: C ჰეპატიტის მქონე ზრდასრულ პაციენტებში (HCV), ტრანზიენტული ელასტოგრაფიით კონტროლირებადი ვიბრაციის (VCTE) გამოყენებით, ციროზის დიაგნოზის მუსტად დასასმელად, ღვიძლის ქსოვილის სიმკვრივის შეფასებლად, რომელი ჭრილის შერჩევა იქნება ოპტიმალური და აგვარიდებს ღვიძლის ბიოფსიის გამოყენების აუცილებლობას?**

იმისათვის, რომ მოხდეს სხვადასხვა ჭრილის გამოყენებისას დიაგნოსტიკური პერფორმანსის გამოვლენა, საჭიროა კონტექსტის გათვალისწინება (ან პრეტესტის შესაძლებლობების გამოყენება), რა შემთხვევაშიც აღნიშნული განაკვეთი გამოიყენება. ამ მიზნით ორი ილუსტრაციული სცენარი იქნა შერჩეული: ერთი, როცა ციროზის პრევალენსი დაბალია (5%-ში რომლებიც დიაგნოსტირებული იქნენ HCV დადებითად პირველად ჯანდაცვის სტრუქტურებში რუტინული კვლევის ფარგლებში) და მეორე როცა ციროზის პრევალენსი მაღალია (30% პაციენტებში, რომლებსაც დაუდგინდათ HCV და თანდართულად აქვთ კომორბიდული სიმსუქნე, დიაბეტი, ჭარბი ალკოჰოლის მომხმარებლები არიან, ან აღენიშნებათ ქრონიკული B ჰეპატიტის ვირუსი და იმუნოდეფიციტის ვირუსი. ასეთ დროს დიაგნოსტიკისთვის ოპტიმალური განაკვეთის ჭრილი იქნება 12.5 (+-1) kPa, აღნიშნული დონე წარმოადგენს ციროზის დიაგნოსტიკისთვის ოპტიმალურს. ამ დროს სენსიტიურობა შეადგენს 0.86 (95% CI, 0.89-0.92). ამ მაჩვენებლების გამოყენებით ასევე შესაძლებელია 5% პაციენტებში ვერ მოხდეს ციროზის დიაგნოსტიკა (მაშინ როცა აღნიშნულ პაციენტებს ციროზი რეალურად აქვთ) და <10% პაციენტებში დაისვას ციროზის დიაგნოზი, როცა მათ რეალურად არ აქვთ ციროზი. ციროზის დიაგნოზის დასასმელად 12.5 kPa განაკვეთის ჭრილის გამოყენება გამყარებულია ჯვარედინ-სექციური კლინიკური კვლევების ბაზით, ციროზის დიაგნოსტიკის პროცესში სხვადასხვა განაკვეთის ჭრილის გამოყენების შედარების შედეგად. ყოველივე ეს გავლენას ახდენს გამოკვლევის პროცესში ციროზის დიაგნოსტიკის ეფექტურობაზე. აქედან გამომდინარე, ცრუ დადებითი და ცრუ უარყოფითი დიაგნოზი განისაზღვრა პაციენტთა მკურნალობის მიმართულებით მნიშვნელოვან ფაქტორად. საკვლევ ჯგუფში შესამჩნევი იყო ჰეტეროგენობა სპეციფიურობის და სენსიტიურობის მხრივ. კვლევის რეპორტირებისას სელექტიურად შერჩეული იყო 12.5 kPa ჭრილის განაკვეთი. ციროზის დიაგნოსტიკისას სიფრთხილედ უნდა იქნას გამოჩენილი მხოლოდ 12.5 kPa ჭრილის განაკვეთის შერჩევისას და VCTE-ის შედეგები უნდა განიხილებოდეს კლინიკური ინფორმაციის და სახელმძღვანელო გაიდლაინებში არსებული რეკომენდაციების კონტექსტში.

საერთო ჯამში, 12.5 kPa ჭრილის განაკვეთის შერჩევისას, გაიდლაინების შემუშავებელმა ჯგუფმა მიიღო გააზრებული გადაწყვეტილება ციროზის ცრუ-უარყოფითი შედეგების შემცირების მიმართულებით, ვინაიდან ციროზის ცრუ-უარყოფითი დიაგნოზი შეიცავს ჯანმრთელობისთვის მეტ რისკს ვიდრე ცრუ-დადებითი დიაგნოზი. თუმცა, ამ სტრატეგიამ შეიძლება მიგვიყვანოს პაციენტების მნიშვნელოვანი ნაწილის ციროზის განვითარების მაღალი რისკის ჯგუფში შეყვანამდე (განსაკუთრებით დაბალი პრევალენსის პირობებში). ამ სტრატეგიისას, მკურნალობის ფონზე, C ჰეპატიტის მქონე პოპულაციაში, ხდება შესაძლო ზიანის შემცირება შემდეგი ფაქტორების გათვალისწინებით:

1. ანტივირუსული მკურნალობის შემდეგ, განმეორებით ელასტოგრაფიას ხშირად მივყავართ ღვიძლის სიმკვრივის შემცირებამდე, შედეგად, დროთა განმავლობაში, მცირდება იმ პაციენტების რიცხვი ვისაც ციროზის ცრუ-დადებითი დიაგნოზი დაუდგინდათ. (იხილეთ კითხვა 4. ანტივირუსული თერაპიის ფონზე, SVR-ს მიღწეულ, HCV-ის მქონე ზრდასრულ პაციენტებში, რომლებიც დიაგნოსტირდებიან VCTE-ის მეშვეობით, ღვიძლის ჭრილის განაკვეთის რა დონეზე შეგვიძლია დაზუსტებით გამოვრიცხოთ შორსნასული ფიბროზი და განვიხილოთ პაციენტის კლინიკიდან განქრის საკითხი?)
2. მკურნალობის ფონზე მიღებული გადაწყვეტილებებისას ინვაზიური სადიაგნოსტიკო მეთოდები (მაგ. ვარიკოზის დასადგენად ენდოსკოპია) არ უნდა იქნას გამოყენებული მხოლოდ VCTE-ის 12.5 kPa ჭრილის განაკვეთის დროს. (იხილეთ კითხვა 11. კომპენსატორულ ციროზზე ეჭვის მქონე, ზრდასრულ პაციენტებში, რომლებიც დიაგნოსტირდებიან VCTE-ის მეშვეობით, ღვიძლის განაკვეთის რომელ ჭრილზე შეგვიძლია დაზუსტებით გამოვრიცხოთ ეზოფაგური ვარიკოზი და თავიდან ავიცილოთ რუტინული ენდოსკოპიური კვლევა?)
3. მკურნალობის პროცესში, ჰეპატოცელულურ კარცინომაზე სკრინინგის დროს არაინვაზიური კვლევის მეთოდების გამოყენება (მაგ. ღვიძლის ულტრაბგერითი კვლევა) იდეალურ შემთხვევაში უნდა მოიცავდეს არა მხოლოდ C ჰეპატიტის მქონე პაციენტებს, არამედ შორსნასული ფიბროზის მქონე პაციენტებსაც. პაციენტებს, რომლებსაც არასწორად დაესვათ ციროზის დიაგნოზი, აქვთ შორსნასული ფიბროზი, მათ შეუძლიათ ისარგებლონ სკრინინგის შედეგად.

**რეკომენდაცია:** ქრონიკული C ჰეპატიტის მქონე პაციენტებში, ციროზის დიაგნოზის დასასმელად AG A იძლევა რეკომენდაციას VCTE-ის გამოყენების ღვიძლის 12.5 kPa ჭრილის განაკვეთის დონეზე.  
**რეკომენდაციის შეფასება:** პირობითი რეკომენდაცია, დაბალი ხარისხის მტკიცებულება.



**კითხვა 4: ანტივირუსული თერაპიის ფონზე, SVR-ს მიღწეულ, HCV-ის მქონე მრდასრულ პაციენტებში, რომლებიც დიაგნოსტირდებიან VCTE-ის მეშვეობით, ღვიძლის ტრილის განაკვეთის რა დონეზე შეგვიძლია დამუსტებით გამოვირიცხოთ შორსნასული ფიბროზი და განვიხილოთ პაციენტის კლინიკიდან განჯერის საკითხი?**

HCV-ს წარმატებით მკურნალობის შემდეგ პაციენტების კლინიკიდან განჯერის კრიტერიუმები მკაფიოდ განსაზღვრული არ არის. ამ შემთხვევაში მკურნალობის შემდგომმა VCTE-იმ შესაძლებელია მოგვეცეს დამატებითი ინფორმაცია პაციენტებისთვის შემდგომი მკურნალობის მიმართულების გადასაწყვეტად. შორსნასული ფიბროზის გამოსარიცხად გამოყენებული იქნა 2 ილუსტრაციული შემთხვევის ფარგლებში, წინასწარ სპეციფირებული დიაგნოსტიკური პერფორმანსი 9.5 (+-1) kPa განაკვეთის ტრილზე - ერთ შემთხვევაში შორსნასული ფიბროზი დაბალი პრევალენსი (5% პაციენტებში, რომლებმაც მიაღწიეს SVR-ს და არ გააჩნიათ ქრონიკული ღვიძლის დაავადების განვითარების თანმდევი რისკი) და შორსნასული ფიბროზის მაღალი პრევალენსი (30% HCV-ის მქონე პაციენტებში, რომლებმაც მიაღწიეს SVR-ს, მაგრამ მკურნალობამდე გააჩნდათ ან შორსნასული ღვიძლის ფიბროზული დაავადება, ან ჰქონდათ ღვიძლის ქრონიკული დაავადების განვითარების სხვა რისკ ფაქტორები, როგორცაა: სიმსუქნე, დიაბეტი, ალკოჰოლიზმი ან თანდართული ინფექციები - ადამიანის იმუნოდეფიციტის ვირუსის და/ან ჰეპატიტი B ან C). მიღებული მონაცემები და კვლევის მახასიათებლები, რომლებიც გამორიცხავდნენ F3 და F4 ფიბროზს მიღებული იქნა ჯამში 4106 პაციენტში ჩატარებული 13 კვლევის შედეგებიდან. შორსნასული ფიბროზის/ციროზის შეფასებისთვის 9.5 (+-1) kPa განაკვეთის ტრილზე. აღნიშნული კვლევის ფარგლებში სენსიტიურობამ შეადგინა 0.78 (95% CI, 0.75-0.81), ხოლო სპეციფიურობა მ შეადგინა 0.86 (95% CI, 0.84-0.88). ამ დიაგნოსტიკური მაჩვენებლების გამოყენებით შესაძლებელია გამოითვალოს, SVR-ს მიღწეულ პაციენტებში, შორსნასული ფიბროზის დასადგენად, 9.5 (+-1) kPa განაკვეთის ტრილის გამოყენებისას, შესაძლებელია დაბალი რისკის, 1% პაციენტებში, მოხდეს მცდარი დიაგნოსტიკა. ხოლო მაღალი რისკის 7% პაციენტებში შესაძლებელია არ მოხდეს არ დადასტურდეს შორსნასული ფიბროზის დიაგნოზი, მაშინ როცა მათ რეალურად აქვთ მოცემული დაავადება. შემდეგ მოხდეს მათი კლინიკიდან განჯერა და შესაბამისად ვერ ჩაიტარონ საჭირო მკურნალობა და დადგენ ჰეპატური ავადობის და სიკვდილობის მაღალი რისკის ქვეში. მტკიცებულებების ბაზა, რომელიც მიუთითებს ერთი ტრილის გამოყენების უპირატესობებზე შორსნასული ფიბროზის დადგენის დროს, ძირითადად მიღებულია ჯვარედინ-სექციური დიაგნოსტიკური კვლევების რეტროსპექტური ანალიზის საფუძველზე, არსებული კვლევების ფარგლებში სპეციფიურად კვლევები არ ჩატარებულა SVR-ს მიღწეულ პაციენტებში. აქედან გამომდინარე, მტკიცებულება შეფასებულია არაპირდაპირად. კვლევის ტექნიკურ მიმოხილვაში მხოლოდ 9.5 (+-1) kPa განაკვეთის ტრილი გამოიყენებოდა, შედეგად კვლევის მახასიათებლებში

დაფიქსირდა შესამჩნევი ჰეტეროგენულობა. მტკიცებულების ბაზაში არსებული ხარვეზის გამო, SVR-ს მიღწეულ, ქრონიკული C ჰეპატიტის მქონე პაციენტების მართვაში, VCTE-ის ერთი ან სერიული ტრილის გამოყენების რეკომენდებისთვის და ღვიძლის სიმკვრივის ხარისხის ზედა ზღვარის დადგენისთვის საჭიროა დამატებითი კვლევები.

**რეკომენდაცია:** ღვიძლის შორსნასული ფორმის დიაგნოსტიკის მიზნით, ციროზის არ მქონე, HCV პოზიტიურ პაციენტებში, რომლებმაც ანტივირუსული მკურნალობის შემდეგ მიაღწიეს SVR-ს, AGA იძლევა მკურნალობის შემდეგ ტრანზიენტული ელასტოგრაფიის კონტროლირებადი ვიბრაციით 9.5 kPa განაკვეთის ტრილის გამოყენების რეკომენდაციას.

**რეკომენდაციის შეფასება:** პირობითი რეკომენდაცია, ძალიან დაბალი ხარისხის მტკიცებულება. კომენტარი: VCTE-ის <9.5 kPa განაკვეთის ტრილის გამოყენებით დიაგნოსტირებულმა, ციროზის არ მქონე პაციენტებმა, რომლებიც მცირე მნიშვნელობას ანიჭებენ გახანგძლივებული ლაბორატორიული კვლევების და ფიბროზის დიაგნოსტიკის მეთოდების არაკომფორტულობას და მაღალ მნიშვნელობას ანიჭებენ ჰეპატოცელულური კარცინომის განვითარების მცირე რისკის თავიდან არიდებას, შესაძლებელია არჩიონ სპეციალისტთან შემდგომი კონსულტაციის გაგრძელება კლინიკიდან განჯერას.

**კითხვა 5: ქრონიკული B ჰეპატიტის მქონე მრდასრულ პაციენტებში ციროზის დიაგნოსტიკის მიზნით მიზანშეწონილია VCTE-ის თუ APRI-ის გამოყენება?**

**კითხვა 6: ქრონიკული B ჰეპატიტის მქონე მრდასრულ პაციენტებში ციროზის დიაგნოსტიკის მიზნით გამოყენებული უნდა იყოს VCTE-ი თუ FIB-4-ი?**

ქრონიკული B ჰეპატიტის მქონე მრდასრულ პაციენტებში ციროზის დიაგნოსტიკის მიზნით ჩატარებული დიაგნოსტიკური მეთოდების მახასიათებლების ანალიზის მიზნით მოხდა 19 VCTE-ის კვლევის, 5 APRI-ის კვლევის და FIB-4-ის კვლევის მონაცემების შეფასება. ამ ფიბროზის ხარისხის შესაფასებელი არაინვაზიური დიაგნოსტიკური მეთოდების მახასიათებლები იყო შემდეგი სახის: VCTE - სენსიტიურობა 0.86; 95% CI, 0.79-0.91; სპეციფიურობა 0.85; 95% CI, 0.78-0.89; APRI: სენსიტიურობა 0.66; 95% CI, 0.47-0.85; სპეციფიურობა 0.74; 95% CI, 0.56-0.84; და FIB-4: სენსიტიურობა 0.87; 95% CI, 0.79-0.92; სპეციფიურობა 0.65; 95% CI, 0.51-0.73. ქრონიკული B ჰეპატიტის მქონე მრდასრულ პაციენტებში, ციროზის დიაგნოსტიკისთვის VCTE-იმ აჩვენა უკეთესი დიაგნოსტიკური პერფორმანსი FIB-4-თან და APRI-სთან შედარებით. AGA-ს არ განუხილავს ციროზის დასადგენი, სხვა ფიბროზის შეფასების, დაპატენტებული, გამოსახულებით-სადიაგნოსტიკო ან სისხლის შრატის ანალიზის მეთოდი. ღვიძლის რუტინული ბიოფსია ან ფიბროზის შესაფასებელი მეთოდი ნაკლებად გამოიყენება

ქრონიკული B ჰეპატიტის ინფექციის მქონე პაციენტებში (ქრონიკული C ჰეპატიტის მქონე პაციენტებთან შედარებით) და ანტივირუსული თერაპიის ინიცირებისას არ არის ცალსახად მოწოდებული, პრაქტიკული გაიდლაინების მიხედვით. თუმცა, ციროზის დადგენა პირდაპირ ახდენს გავლენას მკურნალობის მეთოდზე და ასევე ჰეპატოცელულური კარცინომის განვითარების რისკზე. მიუხედავად იმისა, რომ ტრანზინენტული ელასტოგრაფია ციროზის დიაგნოსტიკისას აღემატება არაინვაზიურ სისხლის შრატის ანალიზის მეთოდებს საერთო დიაგნოსტიკური პერფორმანსის მსგავსა. უფრო კონკრეტულად, VCTE-ის პერფორმანსი ციროზის დიაგნოზის გამორიცხვისას მსგავსი იყო FIB-4-თან, მაგრამ აღემატებოდა FIB-4-ს ციროზის დიაგნოზის გამორიცხვის დროს. სიფრთხილე უნდა იქნას გამოჩენილი ციროზის დიაგნოსტიკისას VCTE-ის მონაცემების არსებული კლინიკური ინფორმაციის ანალიზის კონტექსტში.

**რეკომენდაცია:** ციროზის დიაგნოსტიკისას, ქრონიკული B ჰეპატიტის მქონე პაციენტებში, AGA იძლევა VCTE-ის გამოყენების რეკომენდაციას სხვა არაპატენტირებულ, არაინვაზიურ სისხლის შრატის ტესტებთან (მაგ. APRI და FIB-4) შედარებით.  
**რეკომენდაციის შეფასება:** პირობითი რეკომენდაცია, დაბალი ხარისხის მტკიცებულება.

**კითხვა 7. HBV-ს მქონე ზრდასრულ პაციენტებში, რომლებიც დიაგნოსტიკებიან VCTE-ის გამოყენებით, ციროზის დიაგნოზის ზუსტად დასასმელად, ღვიძლის ქსოვილის სიმკვრივის შეფასებლად, რომელი ჭრილის შერჩევა იქნება ოპტიმალური და აგვარიდებს ღვიძლის ბიოფსიის გამოყენების აუცილებლობას?**

4864 პაციენტში ჩატარებული 17 კვლევის ანალიზის შედეგად, რომლის მიხედვით შეფასდა VCTE-ის 11.0 (+-1) kPa განაკვეთის ჭრილის პერფორმანსი, ციროზის დიაგნოსტიკისას საერთო სენსიტიურობა იყო 0.81 (95% CI, 0.79-0.84) და საერთო სპეციფიურობამ შეადგინა 0.83 (95% CI, 0.82-0.84). ქრონიკული B ჰეპატიტის მქონე ზრდასრულ პაციენტებში, ციროზის დიაგნოსტიკის მიზნით, მედიანური განაკვეთის ჭრილის 11.0 (+-1) kPa-ს გამოყენების დროს დაფიქსირდა მისაღები სენსიტიურობა და სპეციფიურობა. ამ მონაცემებზე დაყრდნობით 11.0 (+-1) kPa განაკვეთის ჭრილის გამოყენების დროს, დაბალი რისკის მქონე პაციენტების <1%-ში და მაღალი რისკის მქონე 5% შემთხვევაში შესაძლებელია მოხდეს ციროზის ცრუ-უარყოფითი დიაგნოსტიკა (იმ შემთხვევაში, როცა პაციენტს რეალურად აქვს ციროზი) და დაახლოებით 10-15% პაციენტებში დაისვას ციროზის ცრუ-დიაგნოზი (მაშინ როცა მათ არ აქვთ ციროზი). მტკიცებულების ბაზა, რომელიც მხარს უჭერს ერთი სახის ჭრილის განაკვეთის გამოყენებას ციროზის დიაგნოსტიკის მიზნით წარმოიშვა ჯვარედინ-სექციური დიაგნოსტიკური კვლევების რეტროსპექტიური ანალიზის საფუძველზე, აქედან გამომდინარე, მტკიცებულება ვინაიდან არაპირდა-

პირია შეფასებულია დაბალი ხარისხის მტკიცებულებად. კვლევის ტექნიკური მიმოხილვის მომზადებისას მხოლოდ ის კვლევებია გამოყენებული, რომელიც მოიცავდა 11.0 kPa განაკვეთის ჭრილს და თვალსაჩინო ჰეტეროგენულობა იქნა შემჩნეული მოცემული კვლევების მახასიათებლებს შორის. ქრონიკული B ჰეპატიტის მქონე ზრდასრულმა პაციენტებმა, რომლებიც ანიჭებენ დიდ მნიშვნელობას ღვიძლის ფიბროზის ხარისხის დადგენას და ნაკლებ მნიშვნელობას ფიბროზის შეფასების მეთოდების რისკს და არაკომფორტულობას, ღვიძლის დაავადების სტადიის დასაზუსტებლად შესაძლებელია მიზანშეწონილად ჩათვალოს ფიბროზის დამადასტურებელი დამატებითი კვლევის ჩატარება, როგორცაა ღვიძლის ბიოფსია, იმისთვის რომ დაზუსტდეს ღვიძლის დაავადების სტადია.

საბოლოო ჯამში, 11.0 kPa განაკვეთის ჭრილის შერჩევით გაიდლაინების შემუშავებელმა ჯგუფმა მიიღო გააზრებული გადაწყვეტილება შეემცირებინა ცრუ-დადებითი პასუხები დიაგნოსტიკის პროცესში, აღნიშნული გადაწყვეტილება საფუძველად დაედო მოსაზრებას, რომ ზიანი ციროზის ვერ დადგენის შემთხვევაში უფრო დიდია ვიდრე მცდარად დადასტურების დროს. მიუხედავად იმისა, რომ ამ სტრატეგიამ შესაძლებელია გამოიწვიოს ბევრი პაციენტის მცდარად მიკუთვნება ციროზის მაღალი რისკის ჯგუფში (განსაკუთრებით დაბალი პრევალენსის ჯგუფში მყოფი პაციენტების), მაინც ამ სტრატეგიით მოსალოდნელია ნაკლები ზიანი, ვინაიდან აღნიშნული რისკის მიტიგირება ქრონიკული B ჰეპატიტის მქონე ზრდასრულ პაციენტებში ხდება რამდენიმე ფაქტორის გათვალისწინებით:

1. ანტივირუსული თერაპიის ფონზე, ვირუსული სუპრესიის წარმატებით მიღწევისას, განმეორებითი ელასტოგრაფიით ხშირად დასტურდება ღვიძლის სიმკვრივის შემცირება, შესაბამისად მცირდება მცდარად კლასიფიცირებული ციროზის მქონე პაციენტების რიცხვი.
2. მკურნალობის პროცესში გადაწყვეტილებები, რომლებიც მოიაზრებს ინვაზიური კვლევის მეთოდების გამოყენებას (მაგალითად ვარიკოზის სკრინინგისთვის ენდოსკოპიური მეთოდი) დაფუძნებული არ არის მხოლოდ ამ განაკვეთის ჭრილის გამოყენებაზე (11.0 kPa). (იხილეთ კითხვა 11. კომპენსირებულ ციროზზე ეჭვის მქონე ზრდასრულ პაციენტებში, რუტინული ენდოსკოპიური სკრინინგის თავიდან არიდების მიზნით, რომლებიც დიაგნოსტიკებიან VCTE-ის მეშვეობით, დადასტურებულად რა განაკვეთის ჭრილის გამოყენების შემთხვევაში იქნება შესაძლებელი ემოფაგური ვარიკოზის მაღალი რისკის გამორიცხვა.)
3. ვინაიდან ქრონიკული B ჰეპატიტის მქონე ბევრმა პაციენტმა, ღვიძლის ფიბროზის ხარისხის მიუხედავად, უნდა გაიაროს სკრინინგი ჰეპატოცელულურ კარცინომამდე, ამ პოპულაციაში ციროზის მცდარად დიაგნოსტიკა უარყოფით გავლენას არ მოახდენს სკრინინგის პრაქტიკაზე.

**რეკომენდაცია:** ქრონიკული B ჰეპატიტის მქონე პაციენტებში, ციროზის დადგენის მიზნით, AGA იძლევა რეკომენდაციას 11.0 kPa განაკვეთის ჭრილის გამოყენებაზე.  
**რეკომენდაციის შეფასება:** პირობითი რეკომენდაცია, დაბალი ხარისხის მტკიცებულება.

**კითხვა 8. არაალკოჰოლური ღვიძლის ცხიმოვანი დაავადების დროს, ციროზის დიაგნოსტიკების მიზნით, გამოყენებული უნდა იყოს VCTE თუ APRI?**

**კითხვა 9. არაალკოჰოლური ღვიძლის ცხიმოვანი დაავადების დროს, ციროზის დიაგნოსტიკების მიზნით, გამოყენებული უნდა იყოს VCTE თუ FIB-4?**

მიუხედავად იმისა, რომ არაალკოჰოლური ღვიძლის ცხიმოვანი დაავადების დიაგნოზი დგინდება ღვიძლის გამოსახულებითი სადიაგნოსტიკო მეთოდებით, არაალკოჰოლური სტეატოჰეპატიტის და მასთან ასოცირებული ღვიძლის ფიბროზის ან ციროზის იდენტიფიცირება, როგორც წესი მოითხოვს ღვიძლის ბიოფსიით ჰისტოლოგიურ დადასტურებას. იქიდან გამომდინარე, რომ ღვიძლის ბიოფსიის გამოყენებას აქვს რისკები და შეზღუდვები, ასევე ვინაიდან პაციენტების მხრიდან რთულად გადაიტანება, ამ დროს სასურველი იქნება ღვიძლის ციროზის არაინვაზიური სადიაგნოსტიკო მეთოდების ან ელასტოგრაფიის გამოყენება. მოცემული სადიაგნოსტიკო მეთოდების შეფასება მოხდა არაალკოჰოლური ღვიძლის ცხიმოვანი დაავადების მქონე პაციენტებზე ჩატარებული კვლევებიდან მიღებული მახასიათებლების ანალიზის შედეგად, კერძოდ 9 კვლევის მონაცემების ანალიზის საფუძველზე შეფასდა VCTE, 2 კვლევით APRI და 1 კვლევის მეშვეობით FIB-4. მოცემული არასინივამიური ფიბროზის შეფასების სადიაგნოსტიკო მეთოდების მახასიათებლები იყო შემდეგი: VCTE (სენსიტიურობა - 0.90; 95% CI, 0.82-0.95; სპეციფიურობა - 0.87; 95% CI, 0.85-0.89), APRI (სენსიტიურობა - 0.78; 95% CI, 0.71-0.99; სპეციფიურობა - 0.71; 95% CI, 0.30-0.93) და FIB-4 (სენსიტიურობა - 0.74; 95% CI, 0.54-0.87; სპეციფიურობა - 0.71; 95% CI, 0.64-0.76). არაალკოჰოლური ღვიძლის ცხიმოვანი დაავადების მქონე პაციენტებში, მოცემული კვლევების დროს, VCTE-ის და ციროზის სადიაგნოსტიკო არაინვაზიურ სისხლის შრატის ანალიზის მეთოდებთან მიმართებაში გამოიკვეთა მიუღებელი ტენდენციურობა, შინაგან შეზღუდვებთან დაკავშირებული, მათ შორის ჭარბი წონის მქონე პაციენტების გამორიცხვა (სხეულის მასის ინდექსი  $\geq 30$  კგ/მ<sup>2</sup>); კვლევის ფარგლებში მიღებული ღვიძლის სიმკვრივის არაადექვატური მონაცემები, რომელიც ყველაზე ხშირია არაალკოჰოლური ღვიძლის ცხიმოვანი დაავადების მქონე პაციენტებში; პროტოკოლთან დაკავშირებული კვლევების შედარებით მეტად გამოყენება ვიდრე დიაგნოსტიკების მიზნით გამოყენებული კვლევების. თვალსაჩინო უზუსტობები იქნა დაფიქსირებული, როგორც ციროზის დადასტურების ისე უარყოფის დროს. სტეატოჰეპატიტის დადასტურების და სტადიის განსაზღვრის მიმართულებით ღვიძლის ბიოფსია რჩება ოქროს სტანდარტად. შორს წასული

ღვიძლის ფიბროზის და ციროზის დიაგნოსტიკებაში სისხლის შრატის ანალიზის და გამოსახულებით დიაგნოსტიკური მეთოდების როლის დადასტურება საჭიროებს შემდგომ კვლევებს.

**რეკომენდაცია:** არაალკოჰოლური ღვიძლის ცხიმოვანი დისტროფიის მქონე ზრდასრულ პაციენტებში, ღვიძლის ციროზის დიაგნოსტიკების მიზნით AGA არ იძლევა რეკომენდაციას VCTE-ის გამოყენების შესახებ.  
**რეკომენდაციის შეფასება:** რეკომენდაციის გარეშე - არასრული კვლევის მონაცემები.

**კითხვა 10. ქრონიკული ალკოჰოლური ღვიძლის დაავადების მქონე ზრდასრულ პაციენტებში, რომლებიც დიაგნოსტიკებიან VCTE-ის გამოყენებით, ციროზის დიაგნოზის მუსტად დასასმელად, ღვიძლის ქსოვილის სიმკვრივის შეფასებლად, რომელი ჭრილის შერჩევა იქნება ოპტიმალური და აკვარიდებს ღვიძლის ბიოფსიის გამოყენების აუცილებლობას?**

ღვიძლის ქრონიკული ალკოჰოლური დაავადების მქონე ზრდასრულ პაციენტებში ციროზის დიაგნოსტიკების მიზნით ჩატარებული დიაგნოსტიკური მეთოდების მახასიათებლების ანალიზის მიზნით მოხდა 330 პაციენტში ჩატარებული 7 კვლევის ანალიზი. ციროზის დასადგენად მედიანურ განაკვეთი ჭრილად გამოყენებული იქნა 12.5 kPa, საერთო სენსიტიურობამ შეადგინა 0.95 (95% CI, 0.87-0.98) და საერთო სპეციფიურობა იყო 0.71 (95% CI, 0.56-0.82). დაბალი რისკის კოჰორტულ ჯგუფში (შორს წასული ფიბროზის პრევალენსი 5%), მხოლოდ პაციენტების 0.2% შესაძლებელია არ დაუდგინდეს ციროზის დიაგნოზი, როცა მათ რეალურად აქვთ (ცრუ-უარყოფითი) და პაციენტების 27.5% შესაძლებელია არამუსტად დაუდგინდეს ციროზის დიაგნოზი (ცრუ-დადებითი). მაღალი რისკის კოჰორტულ ჯგუფში (შორს წასული ფიბროზის პრევალენსი 30%), რომელიც მოიცავდა ღვიძლის დამიანების რისკ ფაქტორების მქონე პაციენტებს (მაგალითად - ჭარბი წონა, გაცხიმოვნებული ღვიძლი, თანდართული ინფექციები: ადამიანის იმუნოდეფიციტის ვირუსი და B ჰეპატიტის ვირუსი), დაახლოებით პაციენტების 1.5% შესაძლებელია შეფასდეს ციროზის არ მქონედ, როცა მათ რეალურად აქვთ და პაციენტების 20.3%-ს დაუდგინდეს ციროზის დიაგნოზი, როცა მათ რეალურად არ აქვთ. მტკიცებულების ბაზა, რომელიც მხარს უჭერს ერთი სახის ჭრილის განაკვეთის გამოყენებას ციროზის დიაგნოსტიკების მიზნით წარმოიშვა ჯვარედინ-სექციური დიაგნოსტიკური კვლევების რეტროსპექტიური ანალიზის საფუძველზე, აქედან გამომდინარე, მტკიცებულება ვინაიდან არაპირდაპირია შეფასებულია დაბალი ხარისხის მტკიცებულებად. კვლევის ტექნიკური მიმოხილვის მომზადებისას მხოლოდ ის კვლევებია გამოყენებული, რომელიც მოიცავდა 12.5 (+1) kPa განაკვეთის ჭრილს და თვალსაჩინო ჰეტეროგენულობა იქნა შემჩნეული მოცემული კვლევების მახასიათებლებს შორის. ღვიძლის ქრონიკული ალკოჰოლური დაავადების

ვადების მქონე ზრდასრულმა პაციენტებმა, რომლებიც ანიჭებენ დიდ მნიშვნელობას ღვიძლის ფიბროზის ხარისხის დადგენას და ნაკლებ მნიშვნელობას ფიბროზის შეფასების მეთოდების რისკს და არაკომფორტულობას, ღვიძლის დაავადების სტადიის დასაზუსტებლად შესაძლებელია მიზანშეწონილად ჩათვალონ ფიბროზის დამადასტურებელი დამატებითი კვლევის ჩატარება, როგორცაა ღვიძლის ბიოფსია, იმისთვის რომ დაზუსტდეს ღვიძლის დაავადების სტადია. მოცემული მოსაზრებები მიღებულია ღვიძლის ქრონიკული დაავადების მქონე პაციენტებთან მიმართებაში და არ უნდა მოხდეს მისი გათვალისწინება მწვავე ალკოჰოლური ჰეპატიტის დროს. საერთო ჯამში, 12.5 kPa ჭრილის განაკვეთის შერჩევასა, გაიდლაინების შემუშავებელმა ჯგუფმა მიიღო გააზრებული გადაწყვეტილება ციროზის ცრუ-უარყოფითი შედეგების შემცირების მიმართულებით, ვინაიდან ციროზის ცრუ-უარყოფითი დიაგნოზი შეიცავს ჯანმრთელობისთვის მეტ რისკს ვიდრე ცრუ-დადებითი დიაგნოზი. თუმცა, ამ სტრატეგიამ შეიძლება მიგვიყვანოს პაციენტების მნიშვნელოვანი ნაწილის ციროზის განვითარების მაღალი რისკის ჯგუფში შეყვანამდე (განსაკუთრებით დაბალი პრევალენსის პირობებში). ამ სტრატეგიისას, მკურნალობის ფონზე, ალკოჰოლური ციროზის მქონე პოპულაციაში, ხდება შესაძლო ზიანის შემცირება შემდეგი ფაქტორების გათვალისწინებით:

1. მკურნალობის პროცესში გადაწყვეტილებები, რომლებიც მოიაზრებს ინვაზიური კვლევის მეთოდების გამოყენებას (მაგალითად ვარიკოზის სკრინინგისთვის ენდოსკოპიური მეთოდი) დაფუძნებული არ არის მხოლოდ ამ განაკვეთის ჭრილის გამოყენებაზე (12.5 kPa). (იხილეთ კითხვა 11. კომპენსირებულ ციროზზე ეჭვის მქონე ზრდასრულ პაციენტებში, რუტინული ენდოსკოპიური სკრინინგის თავიდან არიდების მიზნით, რომლებიც დიაგნოსტიკურიდან VCTE-ის მეშვეობით, დადასტურებულად რა განაკვეთის ჭრილის გამოყენების შემთხვევაში იქნება შესაძლებელი ემოფაგური ვარიკოზის მაღალი რისკის გამორიცხვა.)
2. მკურნალობის ფონზე, ჰეპატოცელულურ კარცინომამე სკრინინგის დროს არაინვაზიური კვლევის მეთოდების გამოყენება (მაგ. ღვიძლის ულტრაბგერითი კვლევა) იდეალურ შემთხვევაში უნდა მოიცავდეს არა მხოლოდ გამოვლენილი ციროზის მქონე პაციენტებს, არამედ შორსნასული ფიბროზის მქონე პაციენტებსაც. ამავდროულად, პაციენტებს, რომლებსაც არასწორად დაესვათ ციროზის დიაგნოზი, როგორც წესი აქვთ შორსნასული ფიბროზი, მათ ასევე შეუძლიათ ისარგებლონ სკრინინგის დახმარებით.

**რეკომენდაცია:** ქრონიკული ალკოჰოლური დაავადების მქონე პაციენტებში, ციროზის დიაგნოზის დასასმელად AG A იძლევა რეკომენდაციას VCTE-ის გამოყენების ღვიძლის 12.5 kPa ჭრილის განაკვეთის დონეზე.

**რეკომენდაციის შეფასება:** პირობითი რეკომენდაცია, დაბალი ხარისხის მტკიცებულება.

**კითხვა 11. კომპენსირებულ ციროზზე ეჭვის მქონე ზრდასრულ პაციენტებში, რუტინული ენდოსკოპიური სკრინინგის თავიდან არიდების მიზნით, რომლებიც დიაგნოსტიკურიდან VCTE-ის მეშვეობით, დადასტურებულად რა განაკვეთის ჭრილის გამოყენების შემთხვევაში იქნება შესაძლებელი ემოფაგური ვარიკოზის მაღალი რისკის გამორიცხვა?**

ამ კონტექსტში, VCTE იქნა შეფასებული, როგორც დამატებით შერჩეული საკვლევი მეთოდი, რომლის მეშვეობითაც ციროზის განვითარების რისკის მქონე პაციენტები, ემოფაგური ვარიკოზის რისკის დროული გამოვლენის საშუალებით მიიღებენ სარგებელს. ემოფაგური ვარიკოზის მაღალი რისკის გამოსარიცხად გამოყენებული 19.5 kPa განაკვეთის ჭრილის დიაგნოსტიკური პერფორმანსის შეფასება მოხდა ორი ილუსტრაციული სცენარის მეშვეობით - ერთი მცირე რისკის მქონე პოპულაციაში (მაღალი რისკის ვარიკოზის 5% პრევალენსი, მაგალითად ახლად დიაგნოსტიკური კომპენსატორული ციროზის მქონე პაციენტები, თრომბოციტების რიცხვით  $>150\ 000\ \mu\text{L}$ , პორტული ჰიპერტენზიის აშკარა ნიშნების გარეშე) და მეორე მაღალი რისკის მქონე პოპულაციაში (მაღალი რისკის ვარიკოზის 20% პრევალენსი, მაგალითად ახლად დიაგნოსტიკური კომპენსატორული ციროზის მქონე პაციენტები, თრომბოციტების რიცხვით  $<150\ 000\ \mu\text{L}$ , პორტული ჰიპერტენზიის აშკარა ნიშნების გარეშე). ემოფაგური ვარიკოზის მაღალი რისკის გამორიცხვის და დიაგნოსტიკური მეთოდების მახასიათებლების ანალიზის მიზნით მოხდა 964 პაციენტში ჩატარებული 8 კვლევის ანალიზი. შორსნასული ფიბროზის/ციროზის სადიაგნოსტიკოდ გამოყენებული იქნა 19.5 kPa განაკვეთის ჭრილი, საერთო სენსიტიურობა იყო 0.89 (95% CI, 0.84-0.92) და საერთო სპეციფიურობამ შეადგინა 0.56 (95% CI, 0.52-0.59). მიღებული მონაცემების საფუძველზე, შესაძლებელია ითქვას, რომ 19.5 kPa განაკვეთის ჭრილის გამოყენებით მაღალი რისკის ემოფაგური ვარიკოზის განვითარების გამორიცხვის მიზნით, შესაძლებელია მოხდეს დაბალი რისკის პაციენტებში დიაგნოზის არასწორად დადგენა 0.6% და მაღალი რისკის მქონე პაციენტების 2.2% შემთხვევაში. მაღალი რისკის ჯგუფში მცდარი უარყოფითი დიაგნოზის შედეგად, შესაძლებელია არ მოხდეს ემოფაგური ვარიკოზული ჰემორაგიების გართულებების განვითარების პროფილაქტიკის მიზნით განსახორციელებელი ღონისძიებების როგორებიცაა - არასელექტიური ბეტა ბლოკერების ან ქირურგიული ლიგირების არ გამოყენება, რაც ასეთ პაციენტებს დააყენებს ვარიკოზული ჰემორაგიების და მასთან ასოცირებული მაღალი სიკვდილობის განვითარების რისკის ქვეშ. მტკიცებულებების ბაზა, რომელიც მიუთითებს ერთი ჭრილის გამოყენების უპირატესობებზე შორსნასული ფიბროზის დადგენის დროს, ძირითადად მიღებული ჯვარედინ-სექციური დიაგნოსტიკური კვლევების რეტროსპექტიური ანალიზის საფუძველზე. აქედან გამომდინარე, მტკიცებულება შეფასებულია არაპირდაპირად. კვლევის ტექნიკურ მიმოხილვაში მხოლოდ 19.5 (+2) kPa განაკვეთის ჭრილი გამოიყენებოდა, შედეგად კვლევის მახასიათებლებში დაფიქსირდა შესაძენი ჰეტეროგენულობა. კომპენსირებული ცი-

რომის მქონე, ემოფაგური ვარიკოზის განვითარების მაღალი რისკის ჯგუფში, VCTE-ის ერთი ან სერიული ჭრილის გამოყენების რეკომენდებისთვის და ღვიძლის სიმკვრივის ხარისხის ზედა ზღვარის დადგენისთვის საჭიროა დამატებითი კვლევები. მნიშვნელოვანია, რომ პაციენტები, რომლებსაც აქვთ დეკომპენსირებული ციროზი და ასევე პაციენტები, რომლებსაც აქვთ კომპენსირებული ციროზი ემოფაგური ვარიკოზის ან პორტული ჰიპერტენზიის ნიშნებით არ იყვნენ მოცული ამ კვლევის ფარგლებში და შესაბამისად, კლინიკურ პრაქტიკაში, მათთან მიმართებაში, ენდოსკოპიური დიაგნოსტიკა უნდა იყოს განხილული დიაგნოსტიკურ სტანდარტად VCTE-ის 19.5 kPa განაკვეთის ჭრილის განხილვის გარეშე. მცდარი დიაგნოზის თავიდან აცილების მიზნით, ბავნო VI-ის სიმპლუმის გაიდლაინი მხარს უჭერს რისკის სტრატეფიკაციას VCTE-ის 20 kPa განაკვეთის ჭრილის ფარგლებში, როცა თრომბოციტების რიცხვი შეადგენს >150 000  $\mu$ L19

**რეკომენდაცია:** კომპენსირებულ ციროზზე ეჭვის მქონე პაციენტებში, AGA იძლევა ტრანზიენტული ელასტოგრაფიის კონტროლირებადი ვიბრაციით (VCTE) გამოყენების რეკომენდაციას 19.5 kPa განაკვეთის ჭრილის ფარგლებში, ემოფაგური ვარიკოზის მაღალი რისკის, ემოფაგოგასტროდუოდენოსკოპიით გამოვლენის საჭიროების დადგენის მიზნით.  
**რეკომენდაციის შეფასება:** პირობითი რეკომენდაცია, დაბალი ხარისხის მტკიცებულება.  
**კომენტარი:** პაციენტებმა, განსაკუთრებით მათ რომლებიც იმყოფებიან მაღალი რისკის ქვეშ და რომლებიც მცირე მნიშვნელობას ანიჭებენ ენდოსკოპიურ მეთოდთან დაკავშირებულ რისკებს/არაკომფორტულობას და მაღალ მნიშვნელობას ანიჭებენ ვარიკოზული ჰემორაგიების განვითარების მცირე რისკსაც კი, VCTE 19.5 kPa განაკვეთის ჭრილის გამოყენებასთან ერთად შესაძლებელია მიზანშეწონილად ჩათვალოს ენდოსკოპიური სკრინინგის ჩატარება.

**კითხვა 12. ქრონიკული ღვიძლის დაავადებაზე ეჭვის მქონე ზრდასრულ პაციენტებში, რომლებიც იტარებენ ელექტიურ არაჰეპატურ ქირურგიულ ოპერაციას, VCTE-ის რომელ განაკვეთის ჭრილზე შევძლებთ კლინიკურად მანიფესტირებული პორტული ჰიპერტენზიის დამსუსტებით გამორიცხვას (ყველანაირი ემოფაგური ვარიკოზის გამორიცხვით) და შედეგად პრაქტიკულად მინიმუმამდე დავიყვანოთ პორტული ჰიპერტენზიის სადიაგნოსტიკო რუტინული ინვაზიური კვლევის მეთოდების (ენდოსკოპია, ღვიძლის ვენური წნევის გრადიენტის საზომის) გამოყენების აუცილებლობას?**

ამ კონტექსტში, VCTE გამოყენებული იქნა როგორც დამატებითი საკვლევი მეთოდი იმ პაციენტების გამოსავლენად, რომლებიც განსაკუთრებულ სარგებელს ნახავენ კლინიკურად მანიფესტირებული პორტული ჰიპერტენზიის შემდგომი კვლევის ფარგლებში. კლი-

ნიკურად მანიფესტირებული პორტული ჰიპერტენზიის დროს, წინასწარ განსაზღვრული 17.0 (+-2) kPa პერფორმანსის დადგენის მიზნით, მოხდა 3 ილუსტრაციული სცენარის ინტერპრეტაცია - პირველი ძალიან დაბალი რისკის შემცველი პოპულაცია (ნებისმიერი ტიპის ვარიკოზის 0.5% პრევალენსი, მაგალითად ისეთი პაციენტები, რომლებიც დიაგნოსტირებული არიან ქრონიკული ღვიძლის დაავადების დიაგნოზით, მაგრამ არ აქვთ კლინიკურად დადასტურებული პორტული ჰიპერტენზია) და მაღალი რისკის შემცველი პოპულაცია (ვარიკოზის 40%-იანი პრევალენსი, პაციენტები, რომლებთანაც არის დადგენილი ან საეჭვოა კომპენსირებული ციროზი). 895 პაციენტში ჩატარებული 8 კვლევის მონაცემების ანალიზის შედეგად მოხდა სადიაგნოსტიკო მეთოდების მახასიათებლების გამოვლენა, ემოფაგური ვარიკოზის დიაგნოზის გამორიცხვის მიმართულებით. კლინიკურად მანიფესტირებული პორტული ჰიპერტენზიის დასადგენად გამოყენებული იქნა 17.0 (+-2) kPa განაკვეთის ჭრილი, შედეგად მიღებულმა საერთო სენსიტიურობამ შეადგინა 0.83 (95% CI, 0.80-0.87) და საერთო სპეციფიურობა იყო 0.52 (95% CI, 0.47-0.57). ამ მაჩვენებლების დახმარებით შეიძლება გამოითქვას ვარაუდი, რომ კლინიკურად მანიფესტირებული პორტული ჰიპერტენზიის გამორიცხვის მიზნით 17.0 kPa განაკვეთის ჭრილის გამოყენებისას, შეიძლება მოხდეს ძალიან დაბალი რისკის ჯგუფის 0.1 %, დაბალი რისკის მქონე 0.8% პაციენტების და დაახლოებით 6.8% მაღალი რისკის მქონე პაციენტების არასწორი დიაგნოსტიკა, რის შედეგადაც შესაძლებელია ამ პაციენტებმა ჩიტარონ არაჰეპატური ქირურგიული ოპერაცია, რაც დაკავშირებული იქნება სიკვდილობის მომატებულ რისკთან. მტკიცებულებების ბაზა, რომელიც მიუთითებს კლინიკურად მანიფესტირებული პორტული ჰიპერტენზიის დადგენის მიზნით ერთი ჭრილის გამოყენების უპირატესობებზე, ძირითადად მიღებულია ჯვარედინ-სექციური დიაგნოსტიკური კვლევების რეტროსპექტიური ანალიზის საფუძველზე, შესაბამისად მოცემული მტკიცებულება შეფასებული იქნა არაპირდაპირ მტკიცებულებად. კვლევის ტექნიკურ მიმოხილვაში მხოლოდ 17.0 (+-2) kPa განაკვეთის ჭრილი გამოიყენებოდა, შედეგად კვლევის მახასიათებლებში დაფიქსირდა შესამჩნევი ჰეტეროგენულობა. აუცილებელია აღინიშნოს, რომ პაციენტები, რომლებსაც ჰქონდათ როგორც დეკომპენსირებული და ასევე კომპენსირებული ციროზი, დადასტურებული ემოფაგური ვარიკოზის ან პორტული ჰიპერტენზიის ნიშნებით არ იყვნენ მოცული ამ კვლევის ფარგლებში და შესაბამისად, მათ მიმართ აუცილებელია გატარდეს სტანდარტული კლინიკური პრაქტიკა.

**რეკომენდაცია:** ქრონიკულ ღვიძლის დაავადებაზე ეჭვის მქონე პაციენტებში, რომლებთან მიმართებაში იგეგმება შერჩეული არაჰეპატური ოპერაცია, კლინიკურად მანიფესტირებული პორტული ჰიპერტენზიის დადგენის მიზნით, რათა მოხდეს ოპერატორების ინფორმირება, AGA იძლევა რეკომენდაციას 17.0 kPa განაკვეთის ჭრილის გამოყენებაზე.

**რეკომენდაციის შეფასება:** პირობითი რეკომენდაცია, დაბალი ხარისხის მტკიცებულება.

**კომენტარი:** პაციენტებმა, განსაკუთრებით მათ რომლებიც იმყოფებიან მაღალი რისკის ქვეშ, იტარებენ 17.0 kPa განაკვეთის ჭრილით დიაგნოსტიკას და რომლებიც მცირე მნიშვნელობას ანიჭებენ ენდოსკოპიურ მეთოდთან დაკავშირებულ რისკებს/არაკომფორტულობას და მაღალ მნიშვნელობას ანიჭებენ კლინიკურად მანიფესტირებული ჰიპერტენზიის დადგენას და შესაბამისად არაპეპატურ ოპერაციასთან დაკავშირებული გართულებების განვითარების მცირე რისკის შემცირებას, შესაძლებელია მიზანშეწონილად მიიჩნიონ ენდოსკოპიური სკრინინგი.

**კითხვა 13. ზრდასრულ პაციენტებში ქრონიკული C ჰეპატიტის დროს, ციროზის დიაგნოსტიკის მიზნით, გამოყენებული უნდა იყოს MRE თუ VCTE?**

ქრონიკული C ჰეპატიტის მქონე, ზრდასრულ პაციენტებში, ციროზის დიაგნოსტიკის მიზნით ჩატარებული დიაგნოსტიკური მეთოდების მახასიათებლების ანალიზის მიზნით მოხდა 13 კვლევის ანალიზი MRE-სთან მიმართებაში და 36 კვლევის ანალიზი VCTE-სთან მიმართებაში. ამ ფიზიოლოგიის ხარისხის შესაფასებელი არაინვაზიური დიაგნოსტიკური მეთოდების მახასიათებლები იყო შემდეგი სახის: MRE - სენსიტიურობა 0.94; 95% CI, 0.87-0.97; სპეციფიურობა 0.81; 95% CI, 0.61-0.98 და VCTE-ის შემთხვევაში: სენსიტიურობა 0.89; 95% CI, 0.84-0.92; სპეციფიურობა 0.91; 95% CI, 0.89-0.92; VCTE-იმ აჩვენა უკეთესი სპეციფიურობა MRE-სთან მიმართებაში იმ პაციენტებში რომლებშიც არ მოხდა ციროზის დადგენა, შესაბამისად ნაკლებად მოხდა მცდარი ციროზის დიაგნოზის დასმა. საერთო ჯამში, ქრონიკული C ჰეპატიტის მქონე, ზრდასრულ პაციენტებში, ციროზის დიაგნოსტიკასთან მიმართებაში MRE-ს VCTE-სთან მიმართებაში არ გამოუვლენია რაიმე სახის უპირატესობა, მაგრამ დააფიქსირა უარესი სპეციფიურობა, მაღალი ცრუ-დადებითი მაჩვენებლებით და შესაბამისად უარესი დიაგნოსტიკური პერფორმანსი. დამატებით ნაკლები ფასი და ხელმისაწვდომობა კლინიკურ პრაქტიკაში VCTE-ის ხდის უპირატესს MRE-სთან მიმართებაში. ციროზის დროული დიაგნოსტიკა არის ძირითადი კომპონენტი პაციენტების ეფექტური მკურნალობის მიმართულებით, შესაბამისად გადანაცვლებული, რომელიც უპირატესობას ანიჭებს რომელიმე ფიზიოლოგიის შეფასების მეთოდს მოითხოვს ფასის და ხელმისაწვდომობის ჭრილში ანალიზს. ასევე გასათვალისწინებელია ინდივიდუალური პაციენტების მახასიათებლები, რამაც შესაძლებელია გავლენა მოახდინოს ამ კონკრეტული დიაგნოსტიკური მეთოდის ეფექტურობაზე ან წარუმატებლობაზე.

**რეკომენდაცია:** ქრონიკული C ჰეპატიტის მქონე, ზრდასრულ პაციენტებში, ციროზის დიაგნოსტიკის მიზნით, AGA იძლევა VCTE-ის გამოყენების რეკომენდაციას MRE-სთან შედარებით.

**რეკომენდაციის შეფასება:** პირობითი რეკომენდაცია, ძალიან დაბალი ხარისხის მტკიცებულება.

**კითხვა 14. არაალკოჰოლური ღვიძლის ცხიმოვანი დისტროფიის მქონე ზრდასრულ პაციენტებში, ციროზის დიაგნოსტიკის მიზნით გამოყენებული უნდა იყოს MRE თუ VCTE?**

MRE-ს და VCTE-ის დიაგნოსტიკური პერფორმანსის ინტერპრეტაციის მიზნით 2 ილუსტრაციული სცენარის გამოყენება მოხდა - პირველი მაღალი რისკის შემცველი პოპულაცია (ციროზის პრევალენსი 30%: მაგალითად ქრონიკული არაალკოჰოლური ღვიძლის დაავადება ხანდაზმულ ასაკში, ჭარბი წონა, ცენტრალური ადიპოზობობა, დიაბეტი, მომატებული ღვიძლის ფერმენტების დონე, რომლის დაფიქსირება შესაძლებელია განსამზღვრულ პირობებში) და მეორე დაბალი რისკის შემცველი პოპულაცია (ციროზის პრევალენსი  $\leq$ 5%, მაგალითად ისეთი პაციენტები ვისთანაც გაცხიმოვნებული ღვიძლი ჩანს მხოლოდ გამოსახულებითი სადიანოსტიკო მეთოდების გამოყენებით, როგორც წესი აღნიშნული ფიქსირდება პირველადი ჯანდაცვის სისტემის დაწესებულებაში და არ შეიცავს მაღალი რისკის შემცველ მახასიათებლებს). ქრონიკული არაალკოჰოლური დაავადების მქონე ზრდასრულ პაციენტებში, ციროზის დიაგნოსტიკისას, MRE-ს და VCTE-ის კვლევითი მახასიათებლების შედარების მიზნით მოხდა მოცემული 2 კვლევის პირისპირ შედარება და მიღებული მონაცემების ანალიზი. მოცემული არაინვაზიური ფიზიოლოგიის შეფასების სადიანოსტიკო მეთოდების მახასიათებლები იყო შემდეგი: MRE - სენსიტიურობა - 0.84; 95% CI, 0.60-0.97; სპეციფიურობა - 0.89; 95% CI, 0.84-0.93) და VCTE -(სენსიტიურობა - 0.83; 95% CI, 0.59-0.96; სპეციფიურობა - 0.72; 95% CI, 0.65-0.78). მაღალი პრევალენსის შემთხვევაში, ამ მონაცემების გამოყენების დროს, არ გამოვლენილა ან გამოვლინდა მცირე სხვაობა MRE-ს და VCTE-ის შორის ცრუ-ნეგატიური დიაგნოზის მიმართულებით (ციროზის მქონე პაციენტებში ციროზის არ ქონის დიაგნოზის არამუსტად დადგენა), მაგრამ MRE-ის მეშვეობით 1000-დან 119 პაციენტს შესაძლებელია არასწორად დაუდგინდეს ციროზის დიაგნოზი (ცრუ-დადებითი) და შედეგად აღნიშნულ პაციენტებს შესაძლებელია დასჭირდეს ინვაზიური კვლევის მეთოდის (მაგალითად ღვიძლის ბიოფსიის გამოყენება). დაბალი პრევალენსის ჯგუფში ორივე კვლევა აჩვენა სუსტი შედეგები 2.5-ჯერ (MRE) და 6-ჯერ (VCTE) მეტი ცრუ-დადებითი პასუხებით დადებით დიაგნოზთან შედარებით. იმ შემთხვევებში, როცა დამატებითი არაინვაზიური სადიანოსტიკო მეთოდების გამოყენება შეუძლებელია (მაგალითად როცა ციროზის ცრუ-დადებითი დიაგნოზის შემთხვევაში აუცილებელი ხდება ღვიძლის ბიოფსიის ჩატარება) და/ან როცა კლინიკურ პრაქტიკაში ცრუ-დადებითი დიაგნოზის კლინიკურმა შედეგებმა შესაძლებელია მიანი მიაყენოს პაციენტებს (მაგალითად ქრონიკული არაალკოჰოლური ღვიძლის დაავადების დროს უფრო აგრესიული მკურნალობა, კერძოდ ბარიტრიული ქირურგია). განურჩევლად ამ კვლევის მეთოდების გამოყენებამ შესაძლებელია პაციენტს მიაყენოს თვალსაჩინოდ მეტი ზიანი ვიდრე სარგებელი. ქრონიკული არაალკოჰოლური ღვიძლის დაავადების მქონე ზრდასრულ პაციენტებში, არაციროზული ღვიძლის ფიზიოლოგიის დიაგნოზის დადგენის მიზნით VCTE-ის და MRE-ის როლის განსამზღვრისთვის აუცილებელია დამატებითი კვლევების

ჩატარება. აღნიშნული თავიდან აგვარიდებს დამატებით ინვზიური ღვიძლის ბიოფსიის ჩატარების აუცილებლობას, რომელიც რჩება ფიბროზის ან ფიბროზის გარეშე მიმდინარე არაალკოჰოლური სტეატოჰეპატიტის დიაგნოზის და სტადიის განსაზღვრისთვის ოქროს სტანდარტად.

**რეკომენდაცია:** არაალკოჰოლური ღვიძლის ცხიმოვანი დისტროფიის მქონე ზრდასრულ პაციენტებში, რომელთაც აქვთ ციროზის განვითარების მაღალი რისკი, AGA იძლევა MRE-ის გამოყენების რეკომენდაციას VCTE-სთან შედარებით ციროზის დიაგნოსტიკის მიზნით.

არაალკოჰოლური ღვიძლის ცხიმოვანი დისტროფიის მქონე ზრდასრულ პაციენტებში, რომელთაც აქვთ ციროზის განვითარების დაბალი რისკი, ციროზის დიაგნოსტიკის მიზნით MRE-სთან და VCTE-სთან მიმართებაში AGA არ იძლევა არანაირ რეკომენდაციას.

**კვლევის მონაცემები:** რეკომენდაციის გარეშე - არასრული კვლევის მონაცემები.

**კომენტარი:** ქრონიკული არაალკოჰოლური ღვიძლის ცხიმოვანი დისტროფიის მქონე პაციენტების პოპულაცია იმყოფება ციროზის განვითარების მაღალი რისკის ქვეშ თუ მათ სახეზე აქვთ შემდეგი ფაქტორები: ჭარბი წონა, ცენტრალური ადიპოზურობა, დიაბეტი, ხანდაზმული ასაკი ალანინის ნორმასთან შედარებით ორჯერ მომატებული დონით, მათში ციროზის პრევალენსი შეადგენს 30%-ს (ასეთი ტიპის პაციენტები ძირითადად გვხვდებიან სამედიცინო დაწესებულების რეფერალურ განყოფილებებში). ქრონიკული არაალკოჰოლური ღვიძლის ცხიმოვანი დისტროფიის მქონე პაციენტების პოპულაცია იმყოფება ციროზის განვითარების დაბალი რისკის ქვეშ თუ ღვიძლის გაცხიმოვნების ნიშნები ფიქსირდება მხოლოდ გამოსახულებით სადიაგნოსტიკო მეთოდებით და მათში ციროზის პრევალენსი შეადგენს <=5%-ს (ასეთი ტიპის პაციენტები ძირითადად გვხვდებიან პირველადი ჯანდაცვის სისტემის განყოფილებებში).

**დასკვნა**

ქრონიკული ღვიძლის დაავადების მქონე პაციენტების მკურნალობის თვალსაზრისით მნიშვნელოვანია ღვიძლის ფიბროზის ხარისხის დროული შეფასება, რაც თავის მხრივ მოითხოვს ავადმყოფის ისტორიის, ფიზიკალური გამოკვლევის, ლაბორატორიული მახასიათებლების და გამოსახულებით სადიაგნოსტიკო მეთოდების სინთეზურ, კომბინაციურ გამოყენებას. აღნიშნულის მეშვეობით შესაძლებელია ღვიძლის დაავადების არსებობის დადგენა ან გამორიცხვა. მიუხედავად იმისა, რომ ბიოფსია რჩება ღვიძლის მწვავე და ქრონიკული დაავადების მქონე პაციენტების დიაგნოსტიკის და მკურნალობის მიდგომის შერჩევის თვალსაზრისით სასიცოცხლოდ მნიშვნელოვან ფაქტორად, დამატებითი კლინიკურად დადასტურებული რეკომენდაციებია საჭირო, რათა მოხდეს კლინიციისთვის აღნიშნული პაციენტების მკურნალობის მართვის მიმართულებით ოპტიმალური გზის შესარჩევად. მოცემული თვალსაზრისით თანდათან რუტინულ კლინიკური პრაქტიკაში ერთვება ფიბროზის ხარისხის შეფასების არაინვზიური

ური სისხლის შრატის ანალიზის და გამოსახულებით სადიაგნოსტიკო მეთოდები. კვლევებიდან შეგროვილი მონაცემების მიხედვით დასტურდება, რომ VCTE შესაძლებელია გამოყენებული იყოს ქრონიკული ღვიძლის დაავადების მქონე პაციენტებში, ციროზის ზუსტად დასადგენად, მისაღები ცრუ-დადებითი და ცრუ-უარყოფითი დიაგნოზის სიხშირის გათვალისწინებით, განსაკუთრებით B და C ჰეპატიტის არსებობისას.4 ქრონიკული არაალკოჰოლური ღვიძლის დაავადების დროს MRE-იმ გამოავლინა უკეთესი დიაგნოსტიკური ეფექტურობა. მოცემულმა გაიდლაინმა და სისტემურმა მიმოხილვამ ყურადღება გაამახვილა რუტინული კლინიკური მენეჯმენტის საკითხებზე და არ შეუდარებია სისხლის შრატის ანალიზის და სხვადასხვა გამოსახულებით სადიაგნოსტიკო მეთოდები ერთმანეთს, ასევე არ მოუხდენია რამდენიმე ფიბროზის ხარისხის შეფასების სადიაგნოსტიკო მეთოდების ერთდროული გამოყენების შედარების ანალიზი. იმისთვის, რომ მომხდარიყო ცრუ-უარყოფითი დიაგნოზების მინიმირება კვლევის ფარგლებში გამოყენებული იქნა VCTE-ის მხოლოდ ერთი განაკვეთის ჭრილი და არა რამდენიმე. ღვიძლის ფიბროზის ხარისხის ოპტიმალური შეფასებაში VCTE-ის, MRE-ის და სხვა სადიაგნოსტიკო მეთოდების როლის განსაზღვრის მიმართულებით დამატებითი კვლევებია საჭირო, განსაკუთრებით ნაკლოვანება შეინიშნება ქრონიკული არაალკოჰოლური ღვიძლის დაავადების/არაალკოჰოლური სტეატოჰეპატიტის დიაგნოსტიკური რეკომენდაციებისთვის აუცილებელი, დასაბუთებული, კლინიკური მონაცემების არსებობის მიმართულებით. განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია ღვიძლის სიმკვრივის შეფასების სადიაგნოსტიკო საშუალებების სერიული იმპლიკაციის საკითხი. ამ და სხვა შემლუდების გათვალისწინებით, წარმოდგენილი იქნა ხელმისაწვდომ ლიტერატურაში არსებული, მტკიცებულებებზე დაყრდნობილი, მკაცრად გადამოწმებული რეკომენდაციები. ამ გაიდლაინის და ტექნიკური მიმოხილვის გაცნობა ხელს შეუწყობს ფიბროზის ხარისხის შეფასების სადიაგნოსტიკო საშუალებებთან მიმართებაში კლინიციისთვის და პაციენტებს შორის ეფექტურად ინფორმაციის გაცვლას და გადაწყვეტილების მიღებას.

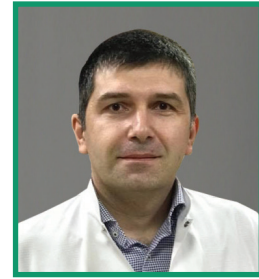
**განაცხადი ინტერესთა კონფლიქტის შესახებ**

ყველა ავტორმა მოაწერა ხელი განაცხადის ფორმას და იგი ინახება ამერიკის გასტროენტეროლოგიის ასოციაციის ინსტიტუტის სათავო ოფისში ბეტჩინდა, მერილენდი, აშშ. ავტორებმა განაცხადეს, რომ ექიმი ლიმი მუშაობდა კონსულტანტის პოზიციაზე კომპანია ბრისტოლ მეიერს-სქიბში. ექიმი ფლაში იყო კონსულტანტი ან მიიღო კვლევის ფარგლებში ხელშეწყობა ბრისტოლ მეიერს-სქიბისგან, გილვადისგან, აბვისგან, სალიქსისგან და ინტერსექტისგან. სხვა ავტორებმა განაცხადეს, რომ მათ არ აქვთ რაიმე ინტერესთა კონფლიქტი, შემთხვევის შესახებ მოცემული ანგარიშის გამოქვეყნებასთან დაკავშირებით.

**ლიტერატურის ნუსხა იმყოფება რედაქციაში**

**წყარო:** American Gastroenterological Association. Practice management; 2016 წლის 30 ივლისი

# სოლგარის კურკუმინი – ვის, რატომ და როდის?



ა. ხელაია

მანაგაძის სახელობის უროლოგიის ეროვნული ცენტრი, თბილისი, საქართველო  
A.Khelaia

**კურკუმინი უკვე რამდენიმე ასწლეული არის ცნობილი (მაგალითად აურვედე - ტრადიციული ინდური მედიცინა), თუმცა მისი აქტიური გამოყენება მსოფლიოში თანამედროვე მედიცინის ფარგლებში მიმდინარეობს ბოლო 50 წელი. ამავე პერიოდში, ბოლო 50 წელს ვგულისხმობ, მედიცინაში გაკეთდა აღმოჩენები, რომლებმაც ნათელი მოჰფინეს დაავადებებს და მათ განვითარებას მოლეკულურ დონეზე. ეს აღმოჩენები შეეხო ასევე ქრონიკულად მიმდინარე დაავადებებს, რომლებსაც საფუძვლად უდევს დაბალი ინტენსივობის ანთებითი პროცესი (ოდნავ მოგვიანებით ამაზე ვრცლად).**

აღმოჩენებს რაც შეეხება 1985 წელს ტექსასში, ერთ-ერთ ლაბორატორიაში მეცნიერთა ჯგუფმა აგარვალის ხელმძღვანელობით აღმოაჩინა ცილა TNF, რომელიც როგორც დადგინდა არის ყველა ქრონიკული ანთებითი პროცესის მონაწილე. მსგავსი ცილების - ანთების ციტოკინების - რიცხვი დღეს უკვე საკმაოდ დიდია, ისევე როგორც იმ დაავადებათა რიცხვი, რომლებსაც საფუძვლად უდევს დაბალი ინტენსივობის ანთებითი პროცესი. ეს დაავადებები არ უნდა იქნას გაიგივებული რაიმე ბაქტერიებთან ან ვირუსებთან.

ყველა ქრონიკულად მიმდინარე ანთებითი პროცესი წლები გრძელდება - რაც საბოლოო ჯამში კი არა, არამედ უკვე მიმდინარეობის დროს იწვევს ორგანიზმის რესურსების შემცირებას, გამოფიტვას, სხვადასხვა რგოლის დეკომპენსაციას, პრობლემის პროგრესირებას, გაღრმავებას - ანუ ორგანიზმს არ გააჩნია უნარი მუდმივად აღადგინოს ის უჯრედები, რომლებიც მუდმივად ზიანდება.

ქრონიკულად მიმდინარე ანთებითი პროცესს დაბალი ინტენსივობით მიეკუთვნება (და ეს მცირე ჩამონათვალია):

- არტერიული ჰიპერტენზია
- ათეროსკლეროზი
- მეტაბოლური სინდრომი
- შაქრიანი დიაბეტი
- ართრიტების სხვადასხვა სახეობები
- ასთმა
- ფსორიაზი
- ნაწლავების ანთებითი დაავადებები (კრონის დაავადება, წყლულოვანი კოლიტი)
- ალერგია
- დემენცია და სხვა მრავალი.

რა აერთიანებს ყველა ამ ერთი შეხედვით განსხვავებულ დაავადებას: ანთების მედიატორების ანუ ხელშემწყობი მოლეკულების, ციტოკინების არსებობა. მეტსაც გეტყვით, ყველა ეს დაავადება არის ამ ანთების მედიატორების არსებობაზე/წარმოებაზე დამოკიდებული, რაც მუდმივ მანკიერ წრეს წარმოადგენს.

როგორც მოგახსენეთ, 1985 წელს აგარვალმა ტექსასში აღმოაჩინა TNF, რაც ანთების ერთ-ერთ მძლავრ და აქტიურ მედიატორს წარმოადგენს. მანვე ლაბო-

რატორიაში აღმოაჩინა, რომ ისეთმა მოლეკულამ როგორც არის კურკუმინი მოახდინა ამ მედიატორის დათრგუნვა, მისი აქტივობის, მოქმედების და აგრესიულობის შემცირება.

## რა არის კურკუმინი?

კურკუმინის მოპოვება ხორციელდება სამკურნალო მცენარე კურკუმას ფესვიდან, ყველასთვის ნაცნობი ყვითელი ფერის ფხვნილი. საჭიროა მისი წამლად გარდაქმნა ვინაიდან კურკუმინი პრაქტიკულად არ იხსნება წყალში, ის ნაკლებად შეიწოვება ნაწლავიდან, მალევე იშლება და გადის ორგანიზმიდან. ეს მისი თვისება ყველა მეცნიერმა იცოდა და ამავედროულად მისი დადებითი თვისებები აუცილებლად გამოსადეგი იყო. ამერიკულმა კომპანია „სოლგარმა“ შეიმუშავა ისეთი ტექნოლოგია, რომ 185-ჯერ გაიზარდა კურკუმინის ბიოათვისება, და მათ მიერ შექმნილი 40 მგ-იანი კაფსულა ( მიიღება დღეში ერთჯერ) ექვივალენტია ჩვეულებრივი კურკუმინის 7 400 მგ ფხვნილის. კომპანია „სოლგარის“ კურკუმინის ბიოათვისება დაფუძნებულია ე.წ. „smart transport“-ზე და მიწოდების სპეციალურ სისტემაზე. კერძოდ, კურკუმინის მოლეკულა დაცულია კუჭის წვენი ზემოქმედებისგან და უკვე წვირლ ნაწლავში იწყება მისი შეწოვა, პანკრეასის ფერმენტებისა და ნაწლავის წვენი მოქმედების უკმარისობის დროსაც კი.

დავუბრუნდეთ კურკუმინის ფარმაკოლოგიურ თვისებებს. კურკუმინი მოქმედებს 30-მდე ფერმენტსა და მოლეკულაზე, რომლებიც მონაწილეობენ ქრონიკულ ანთებით პროცესებში, მათ შორის ონკოლოგიური დაავადებების დროს.

კურკუმინი 66 დაავადების დროს მიღებისას გამოავლინა სამკურნალო თვისებები და შედეგები, როგორც ლაბორატორიული მაჩვენებლების ისე კლინიკური სიმპტომების დონეზე. FDA-მ ( აშშ მედიკამენტების უვნებლობის კონტროლის სააგენტო) სცნო კურკუმინი, როგორც უვნებელი პრეპარატი - generally recognised as safe. არსებობს საიტი სადაც კვლევები არის ატვირთული, მათ შორისაა განთავსებული კურკუმინის ანთების საწინააღმდეგო ეფექტზე ჩატარებული 162 კვლევის შედეგები.





**კურკუმინი და ათეროსკლეროზი**

ათეროსკლეროზისთვის დამახასიათებელი პროცესები: მაკროფაგები/სისხლის უჯრედები/ - რომლებიც თავიდან ბოლომდე არის პასუხისმგებელი ათეროსკლეროზულ ცვლილებებზე - სისხლძარღვის ენდოთელიუმის დაზიანებიდან „ფოლაქის“ ფორმირებამდე და გასკდომამდე. მაკროფაგები ამას მათ მიერ გამოყოფილი ანთების მედიატორებით აკეთებენ - სისხლძარღვის კედელს ეწებებიან და კედლის სისქეში შედიან და იქ ე. წ. „ქაფიან უჯრედებს“ ქმნიან, ნელნელა „ფოლაქი“ იზრდება და კეტავს სისხლძარღვის სანათურს. კურკუმინი ამცირებს ანთებითი მედიატორების გამოყოფას მაკროფაგების აქტივობის დათრგუნვის გზით. ექსპერიმენტალურად გამოწვეული ათეროსკლეროზული დაზიანების დროს კურკუმინი 63%-ით ამცირებდა/ალაგებდა ანთებით ცვლილებებს სისხლძარღვებში და მთლიანად ორგანიზმში.

ასევე დადგინდა, რომ კურკუმინი ამცირებს ტრიგლიცერიდების დონეს, დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების დაჟანგვას/ოქსიდაციას რასაც დიდი როლი უკავია ათეროსკლეროზის პროგრესირებაში. კურკუმინის გამოყენების დროს იზრდება E ვიტამინის და კონენიმ Q 10 -ის დონე. კურკუმინს ასევე დადებითი შედეგები აქვს ჰომოცისტეინით გამოწვეული სისხლძარღვთა კედლის ცვლილებების ალაგებაში.

**კურკუმინი ინფარქტის დროს**

ექსპერიმენტში, ხელოვნურად გამოწვეული ინფარქტის შემთხვევებში, წინასწარ დანიშნული კურკუმინი ამცირებდა ინფარქტის უბნის ზონას. შესაბამისად სასურველია კურკუმინის დანიშვნა იმ პირებში ვინც შესაძლოა იყოს მიდრეკილი ინფარქტისადმი, თუმცა თუ ინფარქტი დადგა, ამის შემდეგ კურკუმინს შეუძლია განმეორებითი ინფარქტების და სხვა ტიპის სისხლძარღვოვანი შემთხვევების (მაგ. ტრომბოემბოლია, ინსულტი) შემცირება. რა თქმა უნდა დროულად დაწყებას დიდი უპირატესობა და დადებითი პერსპექტივა

აქვს. ერთადერთი სასურველია სისხლის შედედების კონტროლი ვინაიდან კურკუმინს ახასიათებს სუსტად გამოხატული სისხლის გამათხელებელი ეფექტი, რაც ამ მხრივ დადებითია. მეტსაც გეტყვით, წამლით დაფარულ სტენტებში არსებობს ისეთებიც, რომელთა მედაპირში კურკუმინიც არის რაპამციინთან ერთად.

აქვე მინდა შევჩერდე არტერიულ ჰიპერტენზიაზე, კერძოდ მისი ესენციური ფორმა, რაც შეადგენს 90%-ს. განმარტებაში ოფიციალურად წერია, რომ ესენციური არტერიული ჰიპერტენზიის მიზეზი უცნობია.

ანთების მედიატორი მოლეკულები უნდა განვიხილოთ სისხლძარღვების მუდმივი სპაზმის და შესაბამისად მუდმივად მაღალი წნევის მიზეზად. რემისტენტული ჰიპერტენზიის დროს 3-4 კომპონენტის პრეპარატები ინიშნება. მთავარია ამ მდგომარეობამდე არ მისვლა და ანთების მოლეკულების წარმოების დათრგუნვა, მათ მიერ სისხლძარღვის სპაზმის მოხსნა, ვინაიდან სისხლძარღვთა სპაზმი თავის მხრივ ანთების მოლეკულებს (TNF, CRP, IL-6, IL-8 და სხვა მრავალი) წარმოქმნის და მანკიერი წრე იქმნება. შესაბამისად კურკუმინის როლი, როგორც ანთების საწინააღმდეგო და ანტიოქსიდანტური საშუალებების, ძალიან დიდია.

**კურკუმინი და შაქრიანი დიაბეტი**

კურკუმინი დიაბეტის დროს ამცირებს გლუკოზის დონეს სისხლში, ამცირებს ინსულინის მიმართ რემისტენტობას, ზრდის ინსულინის გამომუშავებას პანკრეასის ბეტა უჯრედებში მათი გააქტიურების მეშვეობით. ამცირებს გლუკოზის მიერ ცილების დაზიანების შედეგებს, ასევე აუმჯობესებს ნივთიერებათა ცვლას ცხიმოვან ქსოვილში და ამცირებს მაკროფაგებით მათ ინფლუენციას, აძლიერებს ადიპონექტინის პროდუქციას.

ძალიან დიდია კურკუმინის როლი დიაბეტით გამოწვეული გართულებების პრევენციაში: დიაბეტური ტკივილი, რეტინოპათია, ნეფროპათია, კარდიომიოპათია, ენცეფალოპათია. აქვე ვიტყვი ტვინზე, რომელიც ადამიანის მასის 2%-ს წარმოადგენს, მოხმარს ორგანიზმში მიწოდებული ჟანგბადის 20%-ს. ტვინში ჟანგვის დროს წარმოქმნილი თავისუფალი რადიკალები ძალიან ტოქსიურია. კურკუმინის ანტიოქსიდანტურ თვისებებს დემენციის პროგრესირების შემცირებაში, როგორც სისხლძარღვოვანი, ისე ალცჰეიმერის დაავადების და ასევე დემენციის ფორმების დროს, მნიშვნელოვანი როლი უკავია.

კურკუმინი და ნაწლავის ანთებითი დაავადებები: კრონისის დაავადება, წყლულოვანი კოლიტი.

ორივეს დროს სისხლში მკვეთრად მომატებულია ანთების მოლეკულები/მედიატორები, მაგ., TNF, CRP, IL- 6 და სხვა. შესაბამისად გამოიყენება მათი დამთრგუნველი პრეპარატები TNF ანტაგონისტები მაგალითად, ინფლიქსიმები, ადალიმუმაბი და ა.შ. უბრალოდ დაინტერესდით ჯერ მათი ფასით მერე მათი გვერდითი მოვლენებით. ნაწლავის ანთებითი დაავადებების კომპლექსურ მკურნალობაში, სტანდარტული პრეპარატებთან ერთად (სულფასალაზინი, მესალამინი) კურკუმინმა გაზარდა რემისიის პერიოდი. კურკუმინის დამატების შემდეგ გამწვავება განვითარდა 4.7%-ში, ხოლო მის გარეშე 20.5%-ში (6 თვიანი დაკვირვების პერიოდზე). ასევე გაუმჯობესდა ზოგადი კლინიკური სურათი, რაც სპეციალური შკალე-

ბით შეეხება, სისხლში შემცირდა ანთებითი პროცესის აქტივობის ნიშნები.

### კურკუმინის როლი ართრიტების დროს

3 ძირითადი ფორმა - პოდაგრული ართრიტი, ოსტეოართრიტი, რევმატიოიდული ართრიტი. კურკუმინი ერთდროულად მოქმედებს ციკლოოქსიგენაზაზე და ლიპოქსიგენაზაზე და ასევე ამცირებს არაქიდონის მჟავის დაშლის პროცესს. იგი ხელს უწყობს ამათგან პროსტაგლანდინების და ლეიკოტრიენების გამონთავისუფლებას. კურკუმინის მოქმედების ეფექტი შედარდა იბუპროფენისას. მართალია იბუპროფენი მალევე იწყებს მოქმედებას, მაგრამ მისი გვერდითი მოვლენები ყველასთვის ცნობილია. ძალიან საინტერესო და მნიშვნელოვანია კურკუმინის

მიღება ჯანმრთელ პოპულაციაში პროფილაქტის მიზნით, ჯანსაღი ცხოვრების და დიეტის დანერგვა. კურკუმინის როლი ათლეთებში და სპორტსმენებში კუნთების ტკივილის მოხსნის მიზნით: ინტენსიური ვარჯიშის შემდეგ კურკუმინი ამცირებს კრეატინკინაზას დონეს 48%-ით, TNF-ს 25%-ით და IL-8-ს 21%-ით. ეს დაკვირვება ჩატარდა მორაგებებზე.

მამ ასე, შევეცადეთ ხაზი გაგვესვა ქრონიკული დაავადებების მიმდინარეობის სპეციფიკაზე, კურკუმინის დადებით როლზე, მის მნიშვნელობასა და ადექვატური ბიოშენევადობის პრინციპზე, რაც ჩადებულა სოლაგარის კურკუმინის 40 მგ-იან კაფსულაში.



## ინფექციური დაავადებების განვითარების სიხშირეს შესაძლოა კავშირი ჰქონდეს სიმსივნური დაავადებების განვითარების რისკთან

ახალი კვლევის მონაცემების მიხედვით ინფექციური დაავადებების პრევალენტობას აქვს კავშირი ზოგიერთი ტიპის სიმსივნური დაავადების განვითარებასთან. მოცემული კვლევის მიხედვით გარკვეული ტიპის სიმსივნური დაავადების განვითარებამდე, პაციენტებს ჰქონდათ ინფექციური დაავადებების, კერძოდ პნევმონიის და გრიპის მომატებული სიხშირე. აღნიშნული კვლევა გამოქვეყნებულია ჟურნალში Cancer Immunology Research-ში, მან შესაძლებელია ხელი შეუწყოს სიმსივნური დაავადებების ადრეული დიაგნოსტიკის მეთოდების განვითარებას.

წინამდებარე კვლევა ადასტურებს კავშირს სიმსივნურ დაავადებას, იმუნურ პასუხსა და ანთებას შორის. ქრონიკულმა ანთებითმა პროცესმა შესაძლებელია ხელი შეუწყოს სიმსივნური დაავადების განვითარებას. კიოტოს უნივერსიტეტის მკვლევარის, მედიცინის დოქტორის, შინაკო ინაიდას განცხადებით: „ სიმსივნური დაავადება წარმოიშობა ორგანიზმში არსებულ ანთებით გარემოში, რასაც იწვევენ ინფექციები, იმუნური დარღვევები, კარცენოგენები ან ქრონიკული და გენეტიკური ფაქტორები, შესაბამისად ადამიანის იმუნიტეტი არის სიმსივნური დაავადების განვითარების ერთ-ერთი ფაქტორი, თუმცა დამატებითი კვლევები არის საჭირო, იმისთვის რომ დადგინდეს ზუსტი კავშირი პრეკარცენულ იმუნიტეტს, ინფექციებსა და სიმსივნური დაავადების განვითარებას შორის. ეს ინფორმაცია შესაძლოა გახდეს მნიშვნელოვანი წინ გადადგმული ნაბიჯი სიმსივნური დაავადებების პრევენციისა და ადრეული დიაგნოსტიკის გზაზე.“

მკვლევარებს სურდათ დაედგინათ კავშირი სპეციფიკური ინფექციური დაავადებების პრევალენტობას, ანთების განვითარებასა და შემდგომში სიმსივნური დაავადების ჩამოყალიბებას შორის. მკვლევარებმა ამოიღეს ინფორმაცია იაპონიის სოციალური ჯანდაცვის სადაზღვეო სისტემის ბაზიდან. მათ გააკეთეს ანალიზი ჯამში 50 749 პაციენტის მონაცემების. ყველა პაციენტი იყო 30 წელზე უფროსი ასაკის და არ აღენიშნებოდათ იმუნოდეფიციტის რაიმე გამოვლინება. კვლევის ფარგლებში გამოიყო 2 354 პაციენტი, რომლებსაც განუვითარდათ სიმსივნური დაავადების რომელიმე, გარკვეული ფორმა კვლევაში მონაწილეობის 7 წლის თავზე. საკონტროლო ჯგუფი მოიცავდა 48 395 ადამიანს, რომლებსაც 7 წლიანი კვლევის ანალიზის ფარგლებში არ განუვითარდათ რაიმე

ტიპის სიმსივნური დაავადება. მკვლევარებმა ამის შემდგომ გამოითვალეს ამ ორ ჯგუფს შორის გრიპის, გასტროენტერიტის, ჰეპატიტის და პნევმონიის პრევალენტობის მაჩვენებელი. კვლევის ავტორებმა აღმოაჩინეს თვალსაჩინო კავშირი მოცემულ ოთხ დაავადების პრევალენტობასა და სიმსივნური დაავადების შემდგომში განვითარებას შორის. საკვლევ ჯგუფში აღინიშნა მნიშვნელოვნად მაღალი მაჩვენებელი ინფექციური დაავადებების სიხშირესთან მიმართებაში, სიმსივნური დაავადების დიაგნოსტიკამდე 6 წლით ადრე. საკვლევი ჯგუფის წევრებში, სიმსივნური დაავადების განვითარებამდე 1 წლით ადრე, დაფიქსირდა ინფექციების განვითარების მნიშვნელოვნად მაღალი სიხშირე საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით. ამ წლის განმავლობაში, საკვლევ ჯგუფში იყო 18%-ით მაღალი სიხშირე გრიპის განვითარების, 46.1%-ით გასტროენტერიტის, 232.1%-ით ჰეპატიტის და 135.9%-ით პნევმონიის, საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით. ავტორებმა ასევე შენიშნეს კავშირი გარკვეული ინფექციების განვითარებასა და სიმსივნური დაავადების ჩამოყალიბებას შორის. მაგალითისთვის, პაციენტებს, რომლებსაც განუვითარდათ კუჭის ავთვისებიანი სიმსივნე ჰქონდათ პნევმონიის მაღალი პრევალენტობა და იმ პაციენტებს, რომლებშიც ჩამოყალიბდა სისხლის და ძვლის სიმსივნეები აღინიშნებოდა ჰეპატიტების მაღალი სიხშირე. მიუხედავად ამისა მედიცინის დოქტორის ინაიდას განცხადებით „ კონკრეტული შინაგანი ორგანოს ინფექციური დაავადების არსებობა არ იყო უშუალო კორელაციაში მოცემული ორგანოს სიმსივნური დაავადების განვითარებასთან.“

კვლევის ავტორები ასევე მიანიშნებენ, რომ კვლევის პროცესში წარმოდგენილი იყო ლიმიტირებული მონაცემები და არ ყოფილა გათვალისწინებული პაციენტების სამედიცინო სტატუსი, გარემო ფაქტორების შემოქმედება და განსხვავებული ცხოვრების წესები. შესაბამისად, დამატებითი კვლევები არის საჭირო ინფექციების, ანთებითი პროცესების, იმუნიტეტის და შემდგომში სიმსივნური დაავადების ჩამოყალიბებას შორის ზუსტი კავშირის დასადგენად. აღნიშნული შესაძლებელია წარმოადგენდეს სიმსივნური დაავადებების დიაგნოსტიკის გაუმჯობესების მნიშვნელოვან, ახალ გზას.

ლიტერატურის ნუსხა იმყოფება რედაქციაში



-Heel

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



2019

# ღირსების გზა

პრემია მედიცინის დარგში



## პარტნიორები



## მედია პარტნიორი



“ღირსების გზა” 2019  
პრემია მედიცინის დარგში





# როტიკოქსი®

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



**ძლიერი** ტკივილგამაყუჩებელი



**ცენტრალური** ეფექტი ტკივილზე



**ერთჯერადი** დღიური დოზა



**გი** უსაფრთხოება



**არ მოქმედებს**  
**შედეგების**  
**ფუნქციაზე**



**სელექტიურობა**  
**მნიშვნელოვანია**