

# GEORGIAN MEDICAL NEWS

---

ISSN 1512-0112

№ 9 (318) Сентябрь 2021

---

ТБИЛИСИ - NEW YORK



ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

Медицинские новости Грузии  
საქართველოს სამედიცინო სიახლენი

# GEORGIAN MEDICAL NEWS

No 9 (318) 2021

Published in cooperation with and under the patronage  
of the Tbilisi State Medical University

Издается в сотрудничестве и под патронажем  
Тбилисского государственного медицинского университета

გამოიცემა თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტთან  
თანამშრომლობითა და მისი პატრონაჟით

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ  
ТБИЛИСИ - НЬЮ-ЙОРК

**GMN: Georgian Medical News** is peer-reviewed, published monthly journal committed to promoting the science and art of medicine and the betterment of public health, published by the GMN Editorial Board and The International Academy of Sciences, Education, Industry and Arts (U.S.A.) since 1994. **GMN** carries original scientific articles on medicine, biology and pharmacy, which are of experimental, theoretical and practical character; publishes original research, reviews, commentaries, editorials, essays, medical news, and correspondence in English and Russian.

**GMN** is indexed in MEDLINE, SCOPUS, PubMed and VINITI Russian Academy of Sciences. The full text content is available through EBSCO databases.

**GMN: Медицинские новости Грузии** - ежемесячный рецензируемый научный журнал, издаётся Редакционной коллегией и Международной академией наук, образования, искусств и естествознания (IASEIA) США с 1994 года на русском и английском языках в целях поддержки медицинской науки и улучшения здравоохранения. В журнале публикуются оригинальные научные статьи в области медицины, биологии и фармации, статьи обзорного характера, научные сообщения, новости медицины и здравоохранения.

Журнал индексируется в MEDLINE, отражён в базе данных SCOPUS, PubMed и ВИНТИ РАН. Полнотекстовые статьи журнала доступны через БД EBSCO.

**GMN: Georgian Medical News** – საქართველოს სამედიცინო სიახლენი – არის ყოველთვიური სამეცნიერო სამედიცინო რეცენზირებადი ჟურნალი, გამოიცემა 1994 წლიდან, წარმოადგენს სარედაქციო კოლეგიისა და აშშ-ის მეცნიერების, განათლების, ინდუსტრიის, ხელოვნებისა და ბუნებისმეტყველების საერთაშორისო აკადემიის ერთობლივ გამოცემას. GMN-ში რუსულ და ინგლისურ ენებზე ქვეყნდება ექსპერიმენტული, თეორიული და პრაქტიკული ხასიათის ორიგინალური სამეცნიერო სტატიები მედიცინის, ბიოლოგიისა და ფარმაციის სფეროში, მიმოხილვითი ხასიათის სტატიები.

ჟურნალი ინდექსირებულია MEDLINE-ის საერთაშორისო სისტემაში, ასახულია SCOPUS-ის, PubMed-ის და ВИНТИ РАН-ის მონაცემთა ბაზებში. სტატიების სრული ტექსტი ხელმისაწვდომია EBSCO-ს მონაცემთა ბაზებშიდან.

## МЕДИЦИНСКИЕ НОВОСТИ ГРУЗИИ

Ежемесячный совместный грузино-американский научный электронно-печатный журнал  
Агентства медицинской информации Ассоциации деловой прессы Грузии,  
Международной академии наук, индустрии, образования и искусств США.  
Издается с 1994 г., распространяется в СНГ, ЕС и США

### ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Николай Пирцхалаишвили

### НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

Елене Гиоргадзе

### ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Нино Микаберидзе

### НАУЧНО-РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

**Зураб Вадачкориа - председатель Научно-редакционного совета**

Михаил Бахмутский (США), Александр Геннинг (Германия), Амиран Гамкрелидзе (Грузия),  
Константин Кипиани (Грузия), Георгий Камкамидзе (Грузия),  
Паата Куртанидзе (Грузия), Вахтанг Масхулия (Грузия),  
Тенгиз Ризнис (США), Реваз Сепиашвили (Грузия), Дэвид Элуа (США)

### НАУЧНО-РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

**Константин Кипиани - председатель Научно-редакционной коллегии**

Архимандрит Адам - Вахтанг Ахаладзе, Амиран Антадзе, Нелли Антелава, Георгий Асатиани,  
Тенгиз Асатиани, Гия Берадзе, Рима Бериашвили, Лео Бокерия, Отар Герзмава, Лиана Гогиашвили,  
Нодар Гогешашвили, Николай Гонгадзе, Лия Дваладзе, Тамар Долиашвили, Манана Жвания,  
Тамар Зерекидзе, Ирина Квачадзе, Нана Квирквелия, Зураб Кеванишвили, Гурам Кикнадзе,  
Димитрий Кордзаиа, Теймураз Лежава, Нодар Ломидзе, Джанлуиджи Мелотти, Марина Мамаладзе,  
Караман Пагава, Мамука Пирцхалаишвили, Анна Рехвиашвили, Мака Сологашвили, Рамаз Хецуриани,  
Рудольф Хохенфеллнер, Кахабер Челидзе, Тинатин Чиковани, Арчил Чхотуа,  
Рамаз Шенгелия, Кетеван Эбралидзе

Website:

[www.geomednews.org](http://www.geomednews.org)

The International Academy of Sciences, Education, Industry & Arts. P.O.Box 390177,  
Mountain View, CA, 94039-0177, USA. Tel/Fax: (650) 967-4733

**Версия:** печатная. **Цена:** свободная.

**Условия подписки:** подписка принимается на 6 и 12 месяцев.

**По вопросам подписки обращаться по тел.: 293 66 78.**

**Контактный адрес:** Грузия, 0177, Тбилиси, ул. Асатиани 7, IV этаж, комната 408  
тел.: 995(32) 254 24 91, 5(55) 75 65 99

Fax: +995(32) 253 70 58, e-mail: [ninomikaber@geomednews.com](mailto:ninomikaber@geomednews.com); [nikopir@geomednews.com](mailto:nikopir@geomednews.com)

**По вопросам размещения рекламы обращаться по тел.: 5(99) 97 95 93**

© 2001. Ассоциация деловой прессы Грузии

© 2001. The International Academy of Sciences,  
Education, Industry & Arts (USA)

## **GEORGIAN MEDICAL NEWS**

Monthly Georgia-US joint scientific journal published both in electronic and paper formats of the Agency of Medical Information of the Georgian Association of Business Press; International Academy of Sciences, Education, Industry and Arts (USA).  
Published since 1994. Distributed in NIS, EU and USA.

### **EDITOR IN CHIEF**

Nicholas Pirtskhalaishvili

### **SCIENTIFIC EDITOR**

Elene Giorgadze

### **DEPUTY CHIEF EDITOR**

Nino Mikaberidze

### **SCIENTIFIC EDITORIAL COUNCIL**

#### **Zurab Vadachkoria - Head of Editorial council**

Michael Bakhmutsky (USA), Alexander Gënning (Germany),  
Amiran Gamkrelidze (Georgia), David Elua (USA),  
Konstantin Kipiani (Georgia), Giorgi Kamkamidze (Georgia), Paata Kurtanidze (Georgia),  
Vakhtang Maskhulia (Georgia), Tengiz Riznis (USA), Revaz Sepiashvili (Georgia)

### **SCIENTIFIC EDITORIAL BOARD**

#### **Konstantin Kipiani - Head of Editorial board**

Archimandrite Adam - Vakhtang Akhaladze, Amiran Antadze, Nelly Antelava,  
Giorgi Asatiani, Tengiz Asatiani, Gia Beradze, Rima Beriashvili, Leo Bokeria,  
Kakhaber Chelidze, Tinatin Chikovani, Archil Chkhotua, Lia Dvaladze, Tamar Doliashvili,  
Ketevan Ebralidze, Otar Gerzmava, Liana Gogiashvili, Nodar Gogebashvili,  
Nicholas Gongadze, Rudolf Hohenfellner, Zurab Kevanishvili, Ramaz Khetsuriani,  
Guram Kiknadze, Dimitri Kordzaia, Irina Kvachadze, Nana Kvirvelia, Teymuraz Lezhava,  
Nodar Lomidze, Marina Mamaladze, Gianluigi Melotti, Kharaman Pagava,  
Mamuka Pirtskhalaishvili, Anna Rekhviashvili, Maka Sologhashvili, Ramaz Shengelia,  
Tamar Zerekidze, Manana Zhvania

### **CONTACT ADDRESS IN TBILISI**

GMN Editorial Board  
7 Asatiani Street, 4<sup>th</sup> Floor  
Tbilisi, Georgia 0177

Phone: 995 (32) 254-24-91  
995 (32) 253-70-58  
Fax: 995 (32) 253-70-58

### **CONTACT ADDRESS IN NEW YORK**

NINITEX INTERNATIONAL, INC.  
3 PINE DRIVE SOUTH  
ROSLYN, NY 11576 U.S.A.

Phone: +1 (917) 327-7732

### **WEBSITE**

[www.geomednews.com](http://www.geomednews.com)

## К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ!

При направлении статьи в редакцию необходимо соблюдать следующие правила:

1. Статья должна быть представлена в двух экземплярах, на русском или английском языках, напечатанная через **полтора интервала на одной стороне стандартного листа с шириной левого поля в три сантиметра**. Используемый компьютерный шрифт для текста на русском и английском языках - **Times New Roman (Кириллица)**, для текста на грузинском языке следует использовать **AcadNusx**. Размер шрифта - **12**. К рукописи, напечатанной на компьютере, должен быть приложен CD со статьей.

2. Размер статьи должен быть не менее десяти и не более двадцати страниц машинописи, включая указатель литературы и резюме на английском, русском и грузинском языках.

3. В статье должны быть освещены актуальность данного материала, методы и результаты исследования и их обсуждение.

При представлении в печать научных экспериментальных работ авторы должны указывать вид и количество экспериментальных животных, применявшиеся методы обезболивания и усыпления (в ходе острых опытов).

4. К статье должны быть приложены краткое (на полстраницы) резюме на английском, русском и грузинском языках (включающее следующие разделы: цель исследования, материал и методы, результаты и заключение) и список ключевых слов (key words).

5. Таблицы необходимо представлять в печатной форме. Фотокопии не принимаются. **Все цифровые, итоговые и процентные данные в таблицах должны соответствовать таковым в тексте статьи**. Таблицы и графики должны быть озаглавлены.

6. Фотографии должны быть контрастными, фотокопии с рентгенограмм - в позитивном изображении. Рисунки, чертежи и диаграммы следует озаглавить, пронумеровать и вставить в соответствующее место текста **в tiff формате**.

В подписях к микрофотографиям следует указывать степень увеличения через окуляр или объектив и метод окраски или импрегнации срезов.

7. Фамилии отечественных авторов приводятся в оригинальной транскрипции.

8. При оформлении и направлении статей в журнал МНГ просим авторов соблюдать правила, изложенные в «Единых требованиях к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», принятых Международным комитетом редакторов медицинских журналов - <http://www.spinesurgery.ru/files/publish.pdf> и [http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html) В конце каждой оригинальной статьи приводится библиографический список. В список литературы включаются все материалы, на которые имеются ссылки в тексте. Список составляется в алфавитном порядке и нумеруется. Литературный источник приводится на языке оригинала. В списке литературы сначала приводятся работы, написанные знаками грузинского алфавита, затем кириллицей и латиницей. Ссылки на цитируемые работы в тексте статьи даются в квадратных скобках в виде номера, соответствующего номеру данной работы в списке литературы. Большинство цитированных источников должны быть за последние 5-7 лет.

9. Для получения права на публикацию статья должна иметь от руководителя работы или учреждения визу и сопроводительное отношение, написанные или напечатанные на бланке и заверенные подписью и печатью.

10. В конце статьи должны быть подписи всех авторов, полностью приведены их фамилии, имена и отчества, указаны служебный и домашний номера телефонов и адреса или иные координаты. Количество авторов (соавторов) не должно превышать пяти человек.

11. Редакция оставляет за собой право сокращать и исправлять статьи. Корректур авторам не высылаются, вся работа и сверка проводится по авторскому оригиналу.

12. Недопустимо направление в редакцию работ, представленных к печати в иных издательствах или опубликованных в других изданиях.

**При нарушении указанных правил статьи не рассматриваются.**

## REQUIREMENTS

Please note, materials submitted to the Editorial Office Staff are supposed to meet the following requirements:

1. Articles must be provided with a double copy, in English or Russian languages and typed or computer-printed on a single side of standard typing paper, with the left margin of 3 centimeters width, and 1.5 spacing between the lines, typeface - **Times New Roman (Cyrillic)**, print size - 12 (referring to Georgian and Russian materials). With computer-printed texts please enclose a CD carrying the same file titled with Latin symbols.

2. Size of the article, including index and resume in English, Russian and Georgian languages must be at least 10 pages and not exceed the limit of 20 pages of typed or computer-printed text.

3. Submitted material must include a coverage of a topical subject, research methods, results, and review.

Authors of the scientific-research works must indicate the number of experimental biological species drawn in, list the employed methods of anesthetization and soporific means used during acute tests.

4. Articles must have a short (half page) abstract in English, Russian and Georgian (including the following sections: aim of study, material and methods, results and conclusions) and a list of key words.

5. Tables must be presented in an original typed or computer-printed form, instead of a photocopied version. **Numbers, totals, percentile data on the tables must coincide with those in the texts of the articles.** Tables and graphs must be headed.

6. Photographs are required to be contrasted and must be submitted with doubles. Please number each photograph with a pencil on its back, indicate author's name, title of the article (short version), and mark out its top and bottom parts. Drawings must be accurate, drafts and diagrams drawn in Indian ink (or black ink). Photocopies of the X-ray photographs must be presented in a positive image in **tiff format**.

Accurately numbered subtitles for each illustration must be listed on a separate sheet of paper. In the subtitles for the microphotographs please indicate the ocular and objective lens magnification power, method of coloring or impregnation of the microscopic sections (preparations).

7. Please indicate last names, first and middle initials of the native authors, present names and initials of the foreign authors in the transcription of the original language, enclose in parenthesis corresponding number under which the author is listed in the reference materials.

8. Please follow guidance offered to authors by The International Committee of Medical Journal Editors guidance in its Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals publication available online at: [http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html)  
[http://www.icmje.org/urm\\_full.pdf](http://www.icmje.org/urm_full.pdf)

In GMN style for each work cited in the text, a bibliographic reference is given, and this is located at the end of the article under the title "References". All references cited in the text must be listed. The list of references should be arranged alphabetically and then numbered. References are numbered in the text [numbers in square brackets] and in the reference list and numbers are repeated throughout the text as needed. The bibliographic description is given in the language of publication (citations in Georgian script are followed by Cyrillic and Latin).

9. To obtain the rights of publication articles must be accompanied by a visa from the project instructor or the establishment, where the work has been performed, and a reference letter, both written or typed on a special signed form, certified by a stamp or a seal.

10. Articles must be signed by all of the authors at the end, and they must be provided with a list of full names, office and home phone numbers and addresses or other non-office locations where the authors could be reached. The number of the authors (co-authors) must not exceed the limit of 5 people.

11. Editorial Staff reserves the rights to cut down in size and correct the articles. Proof-sheets are not sent out to the authors. The entire editorial and collation work is performed according to the author's original text.

12. Sending in the works that have already been assigned to the press by other Editorial Staffs or have been printed by other publishers is not permissible.

**Articles that Fail to Meet the Aforementioned  
Requirements are not Assigned to be Reviewed.**

## ავტორთა საქურაღებოლ!

რედაქციაში სტატიის წარმოდგენისას საჭიროა დაიცვათ შემდეგი წესები:

1. სტატია უნდა წარმოადგინოთ 2 ცალად, რუსულ ან ინგლისურ ენებზე დაბეჭდილი სტანდარტული ფურცლის 1 გვერდზე, 3 სმ სიგანის მარცხენა ველისა და სტრიქონებს შორის 1,5 ინტერვალის დაცვით. გამოყენებული კომპიუტერული შრიფტი რუსულ და ინგლისურენოვან ტექსტებში - **Times New Roman (Кириллица)**, ხოლო ქართულენოვან ტექსტში საჭიროა გამოვიყენოთ **AcadNusx**. შრიფტის ზომა – 12. სტატიას თან უნდა ახლდეს CD სტატიით.

2. სტატიის მოცულობა არ უნდა შეადგენდეს 10 გვერდზე ნაკლებს და 20 გვერდზე მეტს ლიტერატურის სიის და რეზიუმეების (ინგლისურ, რუსულ და ქართულ ენებზე) ჩათვლით.

3. სტატიაში საჭიროა გაშუქდეს: საკითხის აქტუალობა; კვლევის მიზანი; საკვლევი მასალა და გამოყენებული მეთოდები; მიღებული შედეგები და მათი განსჯა. ექსპერიმენტული ხასიათის სტატიების წარმოდგენისას ავტორებმა უნდა მიუთითონ საექსპერიმენტო ცხოველების სახეობა და რაოდენობა; გაუტკივარებისა და დაძინების მეთოდები (მწვავე ცდების პირობებში).

4. სტატიას თან უნდა ახლდეს რეზიუმე ინგლისურ, რუსულ და ქართულ ენებზე არანაკლებ ნახევარი გვერდის მოცულობისა (სათაურის, ავტორების, დაწესებულების მითითებით და უნდა შეიცავდეს შემდეგ განყოფილებებს: მიზანი, მასალა და მეთოდები, შედეგები და დასკვნები; ტექსტუალური ნაწილი არ უნდა იყოს 15 სტრიქონზე ნაკლები) და საკვანძო სიტყვების ჩამონათვალი (key words).

5. ცხრილები საჭიროა წარმოადგინოთ ნაბეჭდი სახით. ყველა ციფრული, შემაჯამებელი და პროცენტული მონაცემები უნდა შეესაბამებოდეს ტექსტში მოყვანილს.

6. ფოტოსურათები უნდა იყოს კონტრასტული; სურათები, ნახაზები, დიაგრამები - დასათაურებული, დანომრილი და სათანადო ადგილას ჩასმული. რენტგენოგრაფიების ფოტოასლები წარმოადგინეთ პოზიტიური გამოსახულებით **tiff** ფორმატში. მიკროფოტოსურათების წარწერებში საჭიროა მიუთითოთ ოკულარის ან ობიექტივის საშუალებით გადიდების ხარისხი, ანათალების შედეგის ან იმპრეგნაციის მეთოდი და აღნიშნოთ სურათის ზედა და ქვედა ნაწილები.

7. სამამულო ავტორების გვარები სტატიაში აღინიშნება ინიციალების თანდართვით, უცხოურისა – უცხოური ტრანსკრიპციით.

8. სტატიას თან უნდა ახლდეს ავტორის მიერ გამოყენებული სამამულო და უცხოური შრომების ბიბლიოგრაფიული სია (ბოლო 5-8 წლის სიღრმით). ანბანური წყობით წარმოდგენილ ბიბლიოგრაფიულ სიაში მიუთითეთ ჯერ სამამულო, შემდეგ უცხოელი ავტორები (გვარი, ინიციალები, სტატიის სათაური, ჟურნალის დასახელება, გამოცემის ადგილი, წელი, ჟურნალის №, პირველი და ბოლო გვერდები). მონოგრაფიის შემთხვევაში მიუთითეთ გამოცემის წელი, ადგილი და გვერდების საერთო რაოდენობა. ტექსტში კვადრატულ ფხიხლებში უნდა მიუთითოთ ავტორის შესაბამისი N ლიტერატურის სიის მიხედვით. მიზანშეწონილია, რომ ციტირებული წყაროების უმეტესი ნაწილი იყოს 5-6 წლის სიღრმის.

9. სტატიას თან უნდა ახლდეს: ა) დაწესებულების ან სამეცნიერო ხელმძღვანელის წარდგინება, დამოწმებული ხელმოწერითა და ბეჭდით; ბ) დარგის სპეციალისტის დამოწმებული რეცენზია, რომელშიც მითითებული იქნება საკითხის აქტუალობა, მასალის საკმაობა, მეთოდის სანდოობა, შედეგების სამეცნიერო-პრაქტიკული მნიშვნელობა.

10. სტატიის ბოლოს საჭიროა ყველა ავტორის ხელმოწერა, რომელთა რაოდენობა არ უნდა აღემატებოდეს 5-ს.

11. რედაქცია იტოვებს უფლებას შეასწოროს სტატია. ტექსტზე მუშაობა და შეჯერება ხდება საავტორო ორიგინალის მიხედვით.

12. დაუშვებელია რედაქციაში ისეთი სტატიის წარდგენა, რომელიც დასაბეჭდად წარდგენილი იყო სხვა რედაქციაში ან გამოქვეყნებული იყო სხვა გამოცემებში.

აღნიშნული წესების დარღვევის შემთხვევაში სტატიები არ განიხილება.



Содержание:

<b>Дубченко В.С., Макаренко А.Н., Крячкова Л.В.</b> СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ОТДАЛЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ВЕНТРАЛЬНЫХ ГРЫЖ НИЖНЕЙ И СРЕДИННОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ МЕТОДИКАМИ «SUBLAY» И «TAPP» .....	7
<b>Balytskyu V., Zakharash M., Kuryk O.</b> THE RESULTS OF SURGICAL TRATMENT OF COMBINED ANORECTAL DISEASES USING RADIO-FREQUENCY AND HIGH-FREQUENCY ELECTROSURGICAL DEVICES .....	13
<b>Agdgomelashvili I., Mosidze B., Merabishvili G., Demetrashvili Z.</b> COMPARISON OF THE PATIENT-CONTROLLED EPIDURAL AND INTRAVENOUS ANALGESIA AFTER OPEN COLORECTAL SURGERY: A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL.....	19
<b>Филип С.С., Русин В.В., Гаджега И.И.</b> ТРАНСФАЦИАЛЬНЫЙ ТРОМБОЗ В БАССЕЙНЕ БОЛЬШОЙ ПОДКОЖНОЙ ВЕНЫ.....	24
<b>Gurgenidze M., Magalashvili D., Akhmeteli L., Nemsadze G., Lomidze N.</b> MANAGEMENT OF ESOPHAGEAL PERFORATION: A CASE REPORT.....	28
<b>Javrishvili V., Aleksidze A., Shurgaia A., Todria M.</b> ROLE OF DIACARAB (ACETAZOLAMIDE) AND TIMOLOL PREMEDICATION IN PREVENTION OF CATARACT PHASOEMULSIFICATION COMPLICATIONS .....	35
<b>Помпий А.А., Борисенко Е.Н., Керимова Т.Н., Помпий Э.С.</b> ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЯМОЙ РЕСТАВРАЦИИ ФРОНТАЛЬНОЙ ГРУППЫ ЗУБОВ РАЗЛИЧНЫМИ ФОТОКОМПОЗИТНЫМИ МАТЕРИАЛАМИ .....	38
<b>Гуйгер О.С., Олейников А.А., Мжаванадзе Н.Д., Калиновский С.И.</b> ПРИМЕНЕНИЕ ОКРАШИВАНИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА ДЛЯ КОНТРОЛЯ ЗА ТЕЧЕНИЕМ СКРЫТЫХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЙ НА ЭТАПЕ ФОРМИРОВАНИЯ ПРОТЕЗНОГО ЛОЖА С ПОМОЩЬЮ ИММЕДИАТ-ПРОТЕЗОВ .....	43
<b>Slabkovskaya A., Divnich A., Abramova M., Slabkovsky R., Alimova A., Lukina G.</b> CLINICAL AND RADIOGRAPHIC CHANGES FOLLOWING ORTHODONTIC INTRUSION OF OVERERUPTED MAXILLARY MOLARS WITH TWO MINI-IMPLANTS .....	50
<b>Zrazhevskaya A., Savonik S.</b> CORRECTION OF DENTAL ARCHES DIMENSIONS IN CHILDREN WITH DENTITION DEFECTS IN THE PERIOD OF MIXED OCCLUSION USING NON-REMOVABLE ORTHODONTIC PROsthESIS APPLIANCE.....	56
<b>Horlenko O., Lenchenko A., Pushkarenko O., Kossey G., Tomey A.</b> IMPAIRMENT OF PEROXISOME BIOGENESIS IN THE SPECTRUM OF ZELLWEGER SYNDROME (CLINICAL CASE).....	60
<b>Pryvalova N., Shatillo A., Tantsura L., Pylypets O., Tretiakov D.</b> APPLICATION OF SERIAL MOTOR REACTION INDICATORS AS MARKERS OF FUNCTIONAL CONDITION DYNAMICS IN CHILDREN WITH EPILEPSY.....	67
<b>Patsia L., Lartsuliani K., Intskirveli N., Ratiani L.</b> LIPOMATOUS HYPERTROPHY OF THE INTERATRIAL SEPTUM – A BENIGN HEART ANOMALY CAUSING UNEXPECTED PROBLEM IN ELECTROPHYSIOLOGY (CASE REPORT).....	72
<b>Netyazhenko V., Bazhenova N.</b> THE INFLUENCE OF HYPERCHOLESTEROLEMIA AND CONCOMITANT STATIN THERAPY ON THE STATE OF PLATELET-PLASMA HEMOSTASIS IN PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION AND NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE .....	75
<b>Asanov E., Duzhak G., Golubova Y., Dyba I., Asanova S.</b> APPLICATION OF HYPOXIC TRAINING IN ELDERLY PATIENT WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE: IMPACT ON THE STATE OF MICROCIRCULATION .....	81
<b>Dzhun Ya., Mankovsky G., Rudenko N., Mankovsky B., Marushko Ye.</b> THE EFFECT OF INCREASED ADHERENCE TO GLYCEMIC CONTROL ON CORONARY HEART DISEASE AND QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH CONCOMITANT IMPAIRED GLUCOSE METABOLISM .....	86

<b>Kolov G., Grytsay M., Tsokalo V., Fishchuk L., Rossokha Z.</b> VARIANTS OF IL1 (C3954T, RS1143634), PON1 (C108T, RS705379) GENES AS PROGNOSTIC MARKERS OF OSTEOMYELITIS RISK AND ITS COMPLICATIONS .....	93
<b>Iaremenko O., Mykytenko G.</b> ACHIEVEMENT OF CLINICAL REMISSION IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS DEPENDING ON THE ACCP- AND RF-SEROLOGICAL STATUS .....	99
<b>Bochorishvili E., Abramidze T., Gotua M.</b> EVALUATION OF ANTINUCLEAR ANTIBODIES IN GEORGIAN ALLERGIC PATIENTS POLYSENSITIZED WITH CROSS REACTIVE ALLERGENS .....	105
<b>Кайсинова А.С., Ачабаева А.Б., Старокожко Л.Е., Гайдамака И.И., Кайсинова Е.К., Казаков В.Ф.</b> ПРИРОДНЫЕ ЛЕЧЕБНЫЕ ФАКТОРЫ В МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С ПОСТКОВИДНЫМ СИНДРОМОМ НА АМБУЛАТОРНОМ ЭТАПЕ .....	110
<b>Panchulidze M., Grdzelidze T., Kvanchakhadze R.</b> INFLUENCE OF VARIOUS FACTORS ON THE VITAMIN D LEVELS IN MENOPAUSAL WOMEN LIVING IN KVEMO KARTLI .....	114
<b>Jgarkava M., Pantsulaia I., Rukhadze R., Karanadze N., Chikovani T.</b> ASSOCIATION OF IL-10 AND RESISTIN IN APPARENTLY HEALTHY ELDERLY POPULATION .....	119
<b>Oberkanins C., Pagava K., Babikyan D., Korinteli I.A., Phagava H., Hayrapetian H., Kriegshäuser G., Sarkisian T.</b> ALPHA- AND BETA-GLOBIN GENE MUTATIONS IN GEORGIA AND ARMENIA.....	124
<b>Botchorishvili N., Mikeladze N., Dzagnidze A., Mikava N., Janelidze M.</b> EVALUATION OF COGNITIVE IMPAIRMENT IN PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS USING GEORGIAN LANGUAGE MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT .....	128
<b>Волошина Н.П., Василовский В.В., Негреба Т.В., Сухоруков В.В., Киржнер В.М.</b> КЛИНИКО-МАТЕМАТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ВЗАИМООТНОШЕНИЙ МЕЖДУ ХАРАКТЕРОМ ПРОГНОЗА И ОСОБЕННОСТЯМИ ДЕБЮТОВ ПРИ РАЗНЫХ ТИПАХ ТЕЧЕНИЯ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА .....	132
<b>Dolidze T., Makharadze M., Uchaneishvili S., Nioradze N., Laliashvili L.</b> NEW ASPECTS OF THE INTERACTION OF COPPER (II) WITH SERUM ALBUMIN: VOLTAMMETRIC AND MICROCALORIMETRIC STUDIES .....	139
<b>Semenenko S., Semenenko A., Khrebtii H., Bodnar R., Semenenko N.</b> THE EFFECT OF ADEMOL ON THE DNA FRAGMENTATION OF CEREBRAL CORTEX CELLS IN RATS WITH EXPERIMENTAL TRAUMATIC BRAIN INJURY .....	143
<b>Tavdishvili E., Modebadze I., Bakuradze E., Rusishvili L., Berulava M., Dzidziguri D.</b> ISOLATION AND COMPERATIVE STUDY OF THE GROWTH INHIBITING THERMOSTABLE PROTEIN COMPLEX FROM THE BONE MARROW OF THE ADULT MICE.....	147
<b>Jaliashvili Z., Medoidze T., Melikishvili Z., Chanishvili A., Petriashvili G., Lomidze L.</b> LASER INDUCED FLUORESCENCE OF SKIN: SUPERPOSITION OF SPECTRAL INTENSITIES.....	151
<b>Nadiradze I., Chigogidze N.</b> “AMPHICEZINE”: NEW APPROACHES TO FIGHTING CANCER PRELIMINARY THEORETICAL AND EXPERIMENTAL (IN VITRO) MESSAGE .....	156
<b>Найдушок I.</b> SUPPORTIVE PHARMACOTHERAPY FOR SYSTEMIC AUTOIMMUNE DISEASES WITH HYPERIMMUNOCOMPLEX SYNDROME (EXPERIMENTAL RESEARCH).....	159
<b>Кравченко И.Г., Рудык Ю.С., Меденцева Е.А.</b> КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕДСТАВИТЕЛЯ НОВОГО КЛАССА ИНОТРОПНЫХ СРЕДСТВ - ПРЯМОГО АКТИВАТОРА МИОЗИНА КАРДИОМИОЦИТОВ ОМЕКАМТИВ МЕКАРБИЛА ПРИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ СО СНИЖЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА .....	165
<b>Корчева Т.В., Невельская-Гордеева Е.П.</b> ПРАВОВЫЕ И МОРАЛЬНО-ФИЛОСОФСКИЕ ПРОБЛЕМЫ ЭВТАНАЗИИ .....	172

МНН «Кверцетин» с АТС-кодом C05CX распределены в порядке убывания стоимости. Доказано, что группа А (самая дорогая по цене) включала 77,4% препаратов от общего количества обращений к врачу. По результатам VEN-анализа по МНН «Кверцетин» АТС-кода C05CX подсчитано, что все препараты рекомендуется включать как второстепенные. Препараты группы N занимают самые высокие финансовые затраты, назначаемые врачами для фармакотерапии (100%). В нише матрицы A/N самый высокий показатель по приёмам к врачу и финансовым затратам (77,4%).

Результаты исследования позволяют принимать административные и управленческие решения при определении фармакотерапии системных аутоиммунных заболеваний с гипериммунокомплексным синдромом для улучшения использования лекарственных средств в больницах.

#### რეზიუმე

დამხმარე ფარმაკოთერაპია სისტემური აუტოიმუნური დაავადებისათვის ჰიპერიმუნოკომპლექსური სინდრომით (ექსპერიმენტული კვლევა)

#### ი.გაიდუნოკი

ლვოვის სამედიცინო ინსტიტუტი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა სისტემური აუტოიმუნური დაავადების, ჰიპერიმუნოკომპლექსური სინდრომით, ფარმაკოთერაპიის განსაზღვრა ATC C05SH კოდის სამკურნალწამლო საშუალებების ABC/VEN-ანალიზის საფუძველზე. სისტემურ აუტოიმუნურ დაავადებებს მიეკუთვნება სისტემური წითელი მგლურა, სისტემური ვასკულიტი, ფსორიაზი, რევმატოიდული ართრიტი.

ეფექტური და უსაფრთხო სამკურნალწამლო საშუალებების შერჩევისათვის გამოყენებული იყო ანალ-

იზის ფარმაკოეკონომიკური მეთოდები, სახელდობრ, ABC/VEN-ანალიზი. სისტემური აუტოიმუნური დაავადებების ფარმაკოთერაპიის მნიშვნელოვან ამოცანას წარმოადგენს იმუნოდამოკიდებული კომპლექსების შესწავლა ჰიპერიმუნოკომპლექსური სინდრომის ფონზე. მოცირკულირე იმუნური კომპლექსების მოცილება სორციელდება ფაგოციტოზის გზით ელენთაში, ფილტვებში, თირკმლებსა და ღვიძლში. ამიტომ, სისტემური აუტოიმუნური დაავადებების ჰიპერიმუნოკომპლექსური სინდრომით ფარმაკოთერაპიის ძირითად ამოცანას წარმოადგენს ამ ორგანოთა და სისტემათა ფუნქციების კონტროლი.

ჩატარებულია ATC C05SH კოდის პრეპარატის “კვერცეტინი” მარკეტინგული კვლევა ასორტიმენტის, მწარმოებელი ქვეყნის, სამკურნალწამლო ფორმის, სარეგისტრაციო მოწმობის გათვალისწინებით. ჩატარებულია ფარმაკოეკონომიკური კვლევები. ABC-ანალიზის შედეგების მიხედვით, “კვერცეტინის” პრეპარატები ATC-კოდით C05CX განაწილდა ფასის კლების მიხედვით. დამტკიცდა, რომ ჯგუფი A (ყველაზე ძვირიანი) მოიცავდა პრეპარატების 77,4%-ს ექიმთან საერთო მიმართვიანობის რაოდენობიდან. VEN-ანალიზის შედეგების მიხედვით “კვერცეტინის” პრეპარატებთან დაკავშირებით ATC-კოდით C05CX გამოთვლილია, რომ რეკომენდებულია ყველა პრეპარატის, როგორც მეორეხარისხოვნის, ჩართვა. ექიმების მიერ ფარმაკოთერაპიისათვის დანიშნულ N ჯგუფის პრეპარატებს ესაჭიროება ყველაზე დიდი ფინანსური დანახარჯები (100%). ექიმთან მიმართვის და ფინანსური დანახარჯების მხრივ ყველაზე მაღალი მაჩვენებელი (77,4%) აქვს მატრიცას A/N.

კვლევის შედეგები იძლევა ადმინისტრაციული და მმართველობითი გადაწყვეტილებების მიღების შესაძლებლობას საავადმყოფოებში სამკურნალწამლო საშუალებების გამოყენების გაუმჯობესებისათვის, აუტოიმუნური დაავადებების ჰიპერიმუნოკომპლექსური სინდრომით ფარმაკოთერაპიის განსაზღვრისას.

## КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕДСТАВИТЕЛЯ НОВОГО КЛАССА ИНОТРОПНЫХ СРЕДСТВ - ПРЯМОГО АКТИВАТОРА МИОЗИНА КАРДИОМИОЦИТОВ ОМЕКАМТИВ МЕКАРБИЛА ПРИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ СО СНИЖЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Кравченко И.Г., Рудык Ю.С., Меденцева Е.А.

ГУ «Национальный институт терапии им. Л.Т. Малой АМН Украины», Харьков, Украина

Миллионы пациентов во всем мире страдают от сердечной недостаточности (СН), почти у трети из них эта патология протекает со снижением фракции выброса (СНснижФВ) левого желудочка (ЛЖ) [11]. Согласно современной дефиниции Европейского кардиологического общества (European Society of Cardiology; ESC), СН представляет собой синдром

уменьшения сердечного выброса, который возникает вследствие нарушения функции желудочков и/или изменения их наполнения [11]. Основные клинические проявления СН (одышка, усталость, снижение толерантности к физическим нагрузкам), наличие которых ассоциировано с ростом заболеваемости и смертности, пытаются компенсировать как с

помощью фармакотерапевтических лекарственных средств, так и кардиоресинхронизирующей терапии [11].

Согласно действующим рекомендациям, медикаментозная поддержка больных СН осуществляется, в первую очередь, с помощью ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента или при их непереносимости - блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА), бета-блокаторов, сакубитрила (ингибитор непрализина) в комбинации с БРА валсартаном, малых доз антагонистов рецепторов альдостерона [11]. Предусматривается также применение других препаратов: петлевые диуретики, дигоксин, гидралазин, изосорбида динитрат, ивабрадин, добутамин, милринон, дофамин [11]. Основываясь на недавно опубликованных данных доказательной медицины, существует вероятность расширения перечня этих препаратов за счет ингибиторов натрий-кальциевого котранспортера 2-го типа (SGLT2) – дапаглифлозина и эмпаглифлозина; основные результаты ключевых рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) по этому поводу рассмотрены ранее [1]. Действие почти всех перечисленных терапевтических средств направлены на увеличение сократимости кардиомиоцитов с целью повышения ФВ ЛЖ; (рис. 1), однако особенности действия этих препаратов в сочетании с возможными побочными эффектами ограничивают их широкое применение в некоторых случаях.

В течение последних десятилетий продолжается активный научный поиск других лекарственных средств, способных увеличивать сократимость миокарда. Исследования проводились во многих направлениях, однако ведущим из них было изучение способов непосредственно активации саркоплазматического ретикула кардиомиоцитов без негативных последствий, которые свойственны обычным инотропным средствам. Перечень претендентов на клиническое применение возглавлял препарат группы активато-

ров сердечного миозина, ныне известный под названием омекамтив мекарбил (рис. 1) [9]. В 2012 г. анализированы [2] первые экспериментальные данные по свойствам этого препарата, почти через 10 лет, мы снова представляем обзор современных литературных данных по омекамтив мекарбил, на этот раз, фокусируясь на результатах последних клинических РКИ.

Цель обзора - анализ и обобщение данных литературы о клинических испытаниях и перспективах дальнейших исследований нового инотропного средства прямой активации миозина омекамтив мекарбил при сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса левого желудочка.

*Омекамтив мекарбил: основные свойства и механизм действия.* Современные взгляды на лечение СН основываются на тщательном изучении патогенетических механизмов возникновения и прогрессирования этого синдрома. Установлено, что уменьшение сократительной функции миокарда и увеличение напряжения сердечной стенки инициируют развитие различных взаимосвязанных компенсаторных механизмов, в том числе - активацию нейрогуморальных процессов и ремоделирование желудочков [3,5,15]. Процессы ремоделирования ассоциируются с увеличением потребности миокарда в кислороде, уменьшением сократительной способности, дополнительном повреждении миокарда, что в последствии приводит к возникновению клинических проявлений СН и обуславливает летальный исход [5,15].

Несколько десятилетий усилия многих ученых во всем мире направлены на поиск лекарств, которые способны улучшить систолическую функцию сердца, ослабить нейрогормональное влияние, способствовать обратному ремоделированию, снизить выраженность клинической симптоматики, предупредить развитие сердечно-сосудистых событий, уменьшить риск госпитализации и смерти [5,15]. Сначала большие надежды возлагали на ивабрадин, затем -

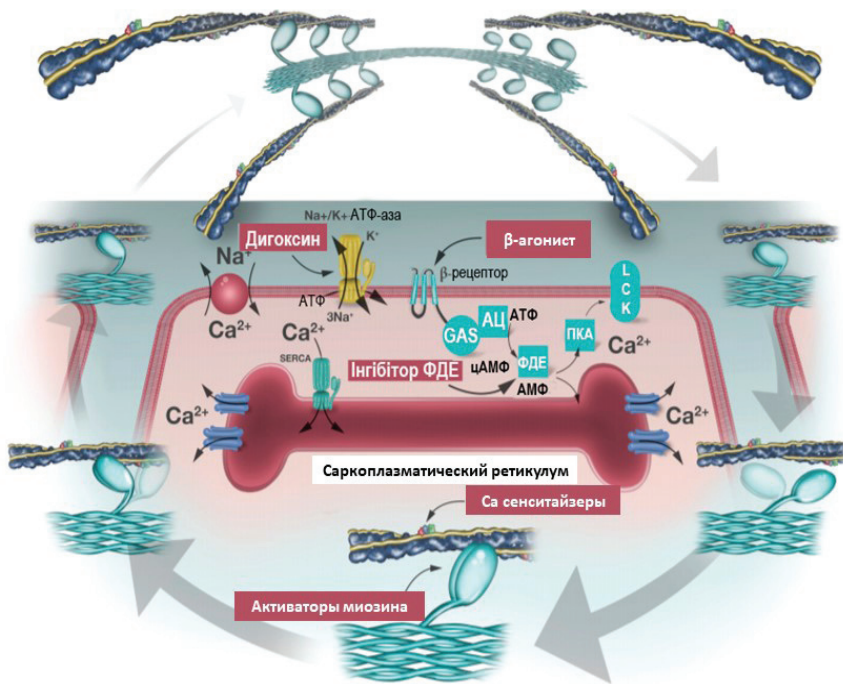


Рис. 1. Механизм действия разных инотропных препаратов (по T.Ahmad et al., [3]).

АМФ – аденозинмонофосфат, АЦ – аденилатциклаза, ФДЕ – фосфодиэстераза, PKA – протеинкиназа А, LCK – L-тип Ca<sup>2+</sup>, SERCA – помпа саркоплазматического ретикулума

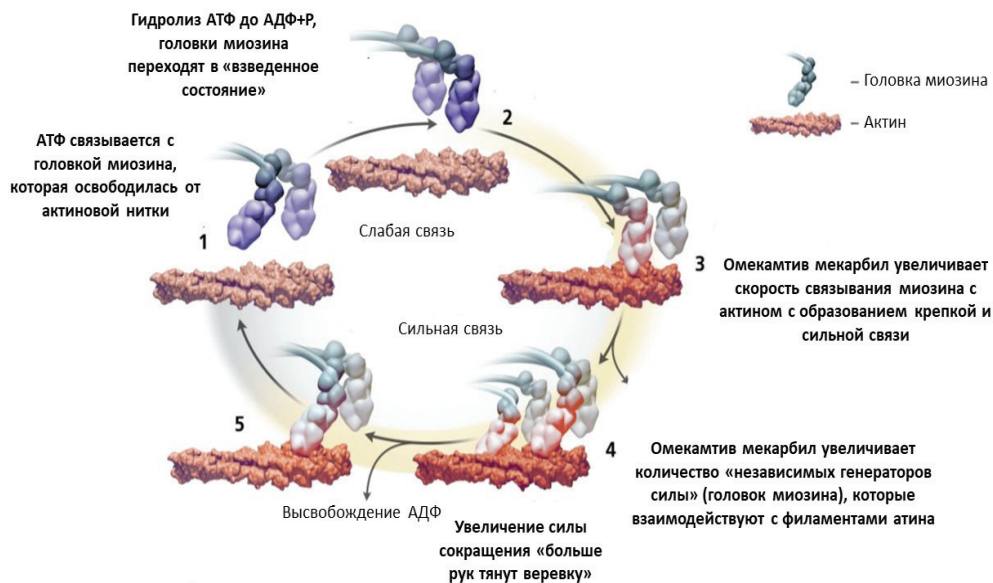


Рис. 2. Механизм действия омекамтив мекарбила (по T. Ahmad et al., [3])

на сакубитрил, недавно настоящий взрыв сделал дапаглитолозин, сегодня у всех на устах другое название - омекамтив мекарбил, ранее известный как СК-1827452. В настоящее время омекамтив мекарбил гордо носит имя первого представителя нового класса препаратов - селективных активаторов кардиального миозина, который способен увеличивать сократительную способность миокарда без увеличения внутриклеточной концентрации кальция и роста потребления кислорода [3,5,15]. Установлено, что омекамтив мекарбил непосредственно влияет на кардиомиозин, моторный белок цитоскелета кардиомиоцитов, благодаря чему химическая энергия превращается в механическую и осуществляется сокращение миокарда (рис. 2).

Доказана способность омекамтив мекарбила связываться исключительно с головками молекул сердечного миозина без существенного влияния на миозин гладких или скелетных мышц [7]. Омекамтив мекарбил стабилизирует предшаговую (pre-powerstroke) конформацию миозина, предоставляя возможность большему количеству его головок принять участие в рабочем шаге (powerstroke) во время систолы [15]. Соответственно, растет общее количество головок миозина, связанных с актиновыми нитями, и повышается сила сокращения сердечной мышцы [3,9].

Именно этот механизм считают основополагающим в понимании действия омекамтив мекарбила, который позволяет ему поддерживать общую продолжительность систолы, увеличивать скорость трансформации миозина в активное состояние и способствовать эффективному сокращению сердца [3,9]. Некоторые ученые, объясняя особенности действия этого средства, сравнивают рост количества головок миозина под влиянием омекамтив мекарбила с увеличением количества рук, которые тянут веревку (рис. 2), [3,15].

*Ключевые результаты клинических исследований омекамтив мекарбила*

В течение последнего десятилетия проведено несколько РКИ, в которых изучалась эффективность и безопасность омекамтив мекарбила при СН, ключевыми из них являются АТОМІС-АНФ, COSMIC-HF и GALACTIC-HF.

**АТОМІС-АНФ.** Первое масштабное (n=613) исследова-

ние омекамтив мекарбила II фазы при острой СН (Acute Treatment With Омекамтив мекарбил to Increase Contractility in Acute Heart Failure; АТОМІС-АНФ) [17] впоследствии назвали «осторожным оптимизмом по инотропной поддержке при острой СН» [10,14]. Такую сдержанную оценку исследование получило после публикации результатов. Инфузия омекамтив мекарбила в течение 48 часов больным острой СН с ФВ ЛЖ менее 40%, повышенным содержанием натрийуретических пептидов и одышкой в покое, в сравнении с плацебо, способствовала уменьшению последней [14,15,17]. Указанный эффект наблюдался только в группе пациентов, получавших наибольшую дозу препарата для поддержания целевой концентрации в сыворотке крови препарата на уровне 310 нг/мл, тогда как введение меньших доз омекамтив мекарбила, которые способствовали достижению целевого уровня в 115 и 230 нг/мл, не сопровождалось уменьшением одышки. Авторы исследования отметили тенденцию к снижению риска ухудшения течения СН в течение 7 дней, а также риска возникновения суправентрикулярных и желудочковых аритмий [15,17].

**COSMIC-HF.** В отличие от АТОМІС-АНФ, дизайн другого исследования II фазы COSMIC-HF (Chronic Oral Study of Myosin Activation to Increase Contractility in Heart Failure) предусматривал назначение омекамтив мекарбила стабильным пациентам с хронической СН, ФВ ЛЖ менее 40%. Кроме того, COSMIC-HF отличает не совсем обычное распределение больных по группам. Формирование подгрупп осуществляли в зависимости от способа дозирования исследуемого средства: одна когорта участников получала фиксированную дозу омекамтив мекарбила 25 мг 2 раз/сут; (n=150), в другой подгруппе дозу титровали от 25 до 50 мг дважды в сутки (n=149) согласно результатам фармакокинетического исследования [16]. Представители контрольной группы получали плацебо; продолжительность медикаментозной терапии составила 20 недель.

В группе фармакокинетического титрования (ОМ-ФТ) зафиксировали вероятные изменения таких показателей, как период изгнания в систолу (25 мсек; 95% ДИ 18-32, p<0,0001), ударный объем (3,6 мл 95% ДИ 0,5-6,7; p=0,0217), конечный систолический диаметр ЛЖ (-1,8 мм; 95% ДИ от

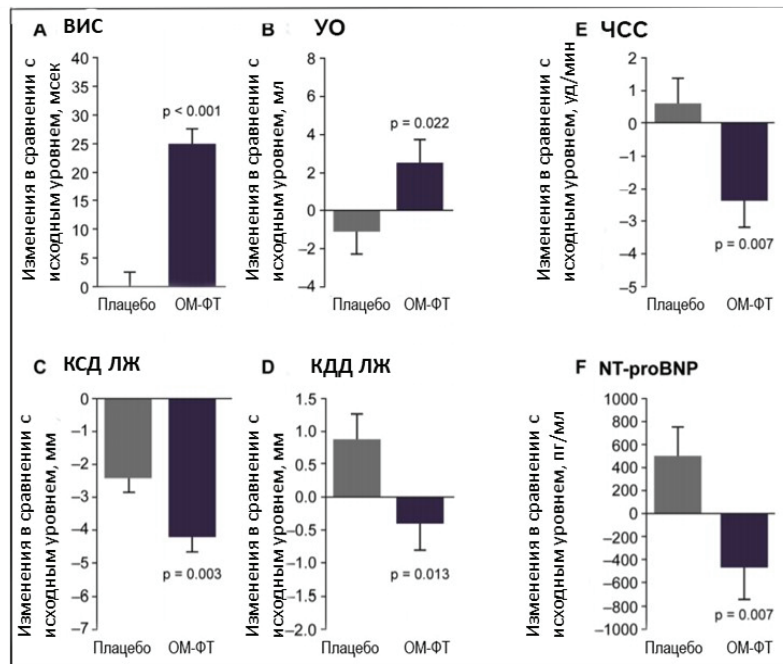


Рис 3. Ключевые результаты исследования COSMIC-HF (по J. Teerlink et al., [16])

A – время изгнания крови во время систолы (ВИС). B – ударный объём (УО).

C – конечно-систолический диаметр левого желудочка (КСД ЛЖ). E – частота сердечных сокращений (ЧСС).

D – конечно-диастолический диаметр левого желудочка (КДД ЛЖ).

F – N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида (NTproBNP).

OM-ФТ – омекамтив мекарбил – фармакокинетическое титрование

-2,9 до -0,6 мм;  $p = 0,0027$ ), конечный диастолический диаметр ЛЖ (-1,3 мм; 95% ДИ от -2,3 до 0,3 мм;  $p = 0,0128$ ), частота сердечных сокращений (-3,0 ударов в минуту; 95% ДИ от -5,1 до 0,8;  $p = 0,0070$ ), рис. 3 [16]. Исследователи отметили хорошую переносимость омекамтив мекарбила: в основной и контрольной группах частота возникновения побочных эффектов не отличалась.

В 2020 г. представлен дополнительный анализ результатов исследования COSMIC-HF: ученые доказали способность омекамтив мекарбила повышать качество жизни больных СН со сниженной ФВ [6].

Именно эти вдохновляющие результаты стали основой для дальнейшего исследования эффективности омекамтив мекарбила при СН уже в пределах исследования III фазы - GALACTIC-HF, представление результатов которого с нетерпением ожидало все кардиологическое сообщество.

**GALACTIC-HF.** Ноябрь 2020 г. принес долгожданные новости - в авторитетном журнале The New England Journal of Medicine опубликованы результаты одного из самых ожидаемых исследований III фазы - GALACTIC-HF (Global Approach to Lowering Adverse Cardiac Outcomes Through Improving Contractility in Heart Failure), в котором проанализированы сердечно-сосудистые события у больных СН. Среди других РКИ, GALACTIC-HF отличается поистине глобальным масштабом, в нем приняли участие пациенты из 35 стран мира, 945 клинических центров, и грандиозный размер сложившейся окончательной когорты ( $n=8256$ ) [13]. Другой особенностью этого двойного слепого плацебо-контролируемого РКИ является проведение исследования при участии больных с СНснижФВ, II-IV функциональным классом (ФК) по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA), низкой ФВ ЛЖ  $\leq 35\%$ , повышенным уровнем натрийуретических пептидов, состоящих

в текущем году на стационарном лечении ввиду ухудшения течения СН или обратившихся за неотложной помощью по поводу СН к моменту включения в исследование [13].

Согласно дизайну исследования, пациентов рандомизировали на две группы для перорального приема плацебо или омекамтив мекарбила (лечение начинали со стартовой дозы 25 мг 2 раза/сут с последующим увеличением дозы до 37,5 мг или 50 мг 2 раза/сут в зависимости от результатов фармакокинетических исследований по определению уровня омекамтив мекарбила в крови) в течение года. Кроме указанных препаратов больные получали стандартное лечение СН.

В качестве первичной комбинированной конечной точки выбрано время до смерти от сердечно-сосудистых причин или возникновения первого события, связанного с ухудшением течения СН (госпитализация по поводу СН и/или неотложная терапия СН). Вторичными конечными точками были время до смерти от сердечно-сосудистых причин, изменение количества баллов по данным специализированного опросника для больных кардиомиопатией (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire, KCCQ) и шкалы общей оценки симптомов (TSS), промежуток времени до первой госпитализации ввиду ухудшения течения СН или время до смерти по любым причинам.

Сложившаяся когорта больных, принимавшая участие в GALACTIC-HF, имела некоторые особенности: в ней преобладали пациенты пожилого возраста (65 лет), лица мужского пола (79%), европеоидного происхождения (88%). Подавляющее большинство участников страдали СН ишемической этиологии (54%), II и III/IV ФК по классификации NYHA, соответственно, в 53% и 47% случаев. Средние значения ФВ ЛЖ на момент включения в исследование составили 27%, медиана N-концевого фрагмента натрийуретического пептида про-В-типа (NT-proBNP) - 1971 пг/мл. Следует от-

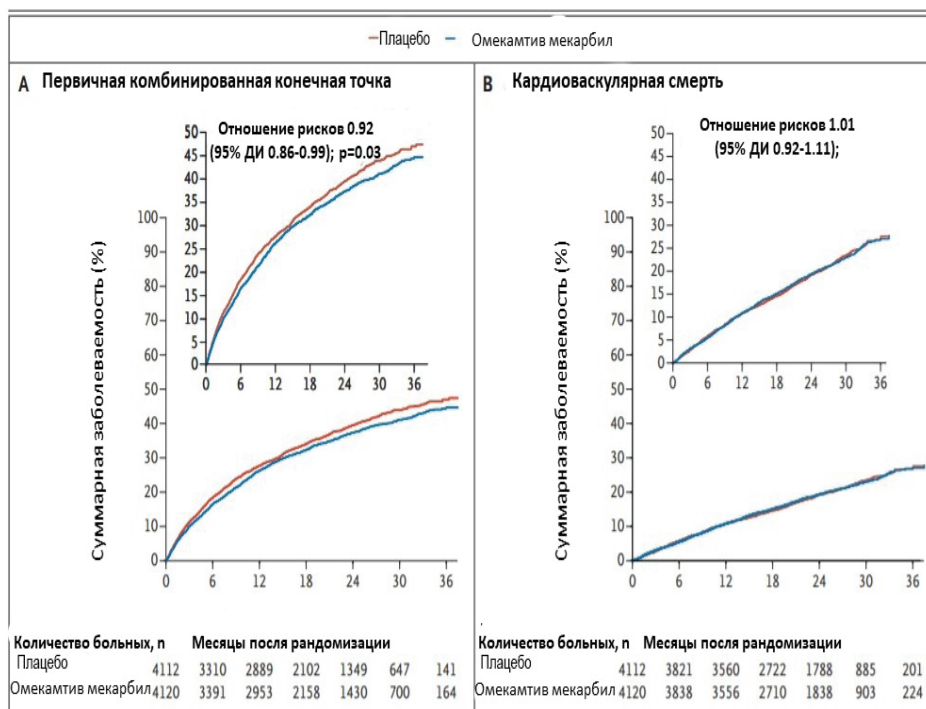


Рис. 4. Основные результаты исследования GALACTIC-HF (по J.Teerlink et al., [13])

метить, что дизайн GALACTIC-HF предусматривал участие амбулаторных (n=6172) и стационарных больных (n=2084; 25,2%), а также пациентов, которых, как правило, исключают из состава участников РКИ: лиц с низким систолическим артериальным давлением (<100 мм рт. ст.; n=1127), небольшой скоростью клубочковой фильтрации (СКФ <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>; n=528). Такой состав сформированной когорты, с одной стороны, позволяет оценить эффективность препарата как у амбулаторных, так и стационарных больных с пониженной ФВ ЛЖ, небольшим САД, пониженной СКФ, с другой - сделать вывод о преимущественной эффективности препарата у мужчин и европеоидов.

В течение медианы наблюдения 21,8 месяца, первичной конечной точки достигли 37,0% пациентов из группы омегагтив мекарбила и 39,1% больных, принимавших плацебо [13]. Результаты GALACTIC-HF показывают, что прием омегагтив мекарбила ассоциируется со статистически значимым снижением частоты достижения первичной комбинированной конечной точки (отношение рисков, ВР 0,92; 95% ДИ 0,86-0,99; p=0,0252) в сравнении с плацебо (рис. 4).

От кардиоваскулярных причин умерли 808 (19,6%) пациентов основной группы и 798 (19,4%) представителей контрольной группы, однако эта разница была статически недостоверной (ВР 1,01; 95% ДИ 0,92-1,11). Прием омегагтив мекарбила не оказывал значимого влияния на показатели опросника KCCQ, но способствовал достоверному снижению уровня NT-proBNP на 10% в сравнении с плацебо. Исследователи не зафиксировали возможного влияния омегагтив мекарбила на уровень смертности от сердечно-сосудистых причин (одна из вторичных конечных точек).

Следует подчеркнуть еще одну особенность исследования GALACTIC-HF: 40% участников имели сахарный диабет типа 2, по поводу которого 219 (2,7%) пациентов к моменту включения в РКИ принимали SGLT2 [13]. Ранее в целом ряде РКИ, основанных преимущественно на применении дапаглитфлозина, убедительно доказана способность

препаратов этой группы улучшать течение СНснижФВ. Авторы GALACTIC-HF считают, что факт приема указанных препаратов не мог существенно повлиять на клинические результаты через совершенно разные механизмы действия SGLT2 и омегагтив мекарбила, что делает вероятность синергизма между указанными лекарствами минимальной [13].

Исследователи подчеркнули хороший профиль переносимости омегагтив мекарбила: частота отмены исследуемого препарата из-за появления побочных действий в основной группе составила 9,0%, в группе контроля - 9,3%. Омегагтив мекарбил не оказывал достоверного влияния на уровень натрия и креатинина в сыворотке крови, он не провоцировал развитие значимых сердечно-сосудистых событий, инфаркта миокарда и желудочковых аритмий в сравнении с плацебо (во всех случаях p>0,05).

Таким образом, GALACTIC-HF может стать своеобразным поворотным моментом в медикаментозном лечении СН: впервые получены клинические доказательства способности селективного активатора сердечного миозина омегагтив мекарбила улучшать сократительную функцию миокарда, уменьшать выраженность симптомов СН и снижать риск сердечно-сосудистой смерти у больных СНснижФВ [13].

**Перспективы дальнейших исследований.** Омегагтив мекарбил, первый представитель группы активаторов сердечного миозина, способствует образованию прочной связи между активированным им миозином и актином, увеличивая тем самым производительность механической работы, и предотвращает непродуктивное открепление АТФ от миозина, что уменьшает потребление АТФ [3,5,15]. Препарат доказал свою способность повышать сократимость миокарда, увеличивать время систолического изгнания из ЛЖ и ударный объем [16]. Омегагтив мекарбил снижает частоту достижения комбинированной конечной точки, включающей смерть от сердечно-сосудистых причин и события, связанные с прогрессированием СН (госпитализаций по поводу СН и/или неотложное лечение СН) в сравнении с

плацебо [13]. Зафиксированные свойства этого инновационного препарата позволяют считать его не только одним из перспективных лекарственных средств для фармакотерапии СН, но и эффективным средством для медикаментозной коррекции дилатационной кардиомиопатии [4,18], кардиогенного шока [8], а также восстановления перфузии при ишемии миокарда [12].

Пока рано ставить точку, рассказывая о омекамтив мекарбиле: впереди нас ждут результаты новых крупномасштабных сравнительных РКИ, систематических обзоров и мета-анализов, а также, возможно, изменения стандартов лечения некоторых кардиологических заболеваний.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Кравченко И.Г., Рудык Ю.С., Меденцева Е.А. Новый подход к лечению хронической сердечной недостаточности: в центре внимания – ингибиторы SGLT2// Украинский терапевтический журнал. – 2019. - №4.-С. 84-93.
2. Рудык Ю.С. Омекамтива меркарбил: новые возможности в лечении систолической сердечной недостаточности// Сердцева недостатність. – 2012. - №3.- С.2126
3. Ahmad T, Miller PE, McCullough M, Desai NR, Riello R et al. Why has positive inotropy failed in chronic heart failure? Lessons from prior inotrope trials. *Eur J Heart Fail.* 2019 Sep;21(9):1064-1078. doi: 10.1002/ehf.1557.
4. Alsulami K, Marston S. Small Molecules acting on Myofilaments as Treatments for Heart and Skeletal Muscle Diseases. *Int J Mol Sci.* 2020 Dec 16;21(24):9599. doi: 10.3390/ijms21249599.
5. Bernier TD, Buckley LF. Cardiac Myosin Activation for the Treatment of Systolic Heart Failure. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2021 Jan 1;77(1):4-10. doi: 10.1097/FJC.0000000000000929.
6. Felker GM, Solomon SD, McMurray JJV, Cleland JGF, Abasi SA et al. Effects of Omecamtiv Mecarbil on Symptoms and Health-Related Quality of Life in Patients With Chronic Heart Failure: Results From the COSMIC-HF Study. *Circ Heart Fail.* 2020 Dec;13(12):e007814. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007814.
7. Kaplinsky E, Mallarkey G. Cardiac myosin activators for heart failure therapy: focus on omecamtiv mecarbil. *Drugs Context.* 2018 Apr 23;7:212518. doi: 10.7573/dic.212518.
8. Kislitsina ON, Rich JD, Wilcox JE, Pham DT, Churyla A, Vorovich EB, Ghafourian K, Yancy CW. Shock - Classification and Pathophysiological Principles of Therapeutics. *Curr Cardiol Rev.* 2019;15(2):102-113. doi: 10.2174/1573403X15666181212125024.
9. Patel PH, Nguyen M, Rodriguez R, Surani S, Udeani G. Omecamtiv Mecarbil: A Novel Mechanistic and Therapeutic Approach to Chronic Heart Failure Management. *Cureus.* 2021 Jan 1;13(1):e12419. doi: 10.7759/cureus.12419.
10. Planelles-Herrero VJ, Hartman JJ, Robert-Paganin J, Malik FI, Houdusse A. Mechanistic and structural basis for activation of cardiac myosin force production by omecamtiv mecarbil. *Nat Commun.* 2017 Aug 4;8(1):190. doi: 10.1038/s41467-017-00176-5.
11. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2016 Aug;18(8):891-975. doi: 10.1002/ehf.592.
12. Stroethoff M, Behmenburg F, Meierkord S, Bunte S, Mayer F, Mathes A, Heinen A, Hollmann MW, Huhn R. Cardioprotective Properties of Omecamtiv Mecarbil against Ischemia and Reperfusion Injury. *J Clin Med.* 2019 Mar 18;8(3):375. doi: 10.3390/jcm8030375.
13. Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, McMurray JJV, Metra M et al. GALACTIC-HF Investigators. Cardiac Myosin Activation with Omecamtiv Mecarbil in Systolic Heart Failure. *N Engl J Med.* 2021 Jan 14;384(2):105-116. doi: 10.1056/NEJMoa2025797.
14. Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, McMurray JJV, Metra M et al. GALACTIC-HF Investigators. Omecamtiv mecarbil in chronic heart failure with reduced ejection fraction: GALACTIC-HF baseline characteristics and comparison with contemporary clinical trials. *Eur J Heart Fail.* 2020 Nov;22(11):2160-2171. doi: 10.1002/ehf.2015.
15. Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, McMurray JJV, Metra M et al. Omecamtiv Mecarbil in Chronic Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: Rationale and Design of GALACTIC-HF. *JACC Heart Fail.* 2020 Apr;8(4):329-340. doi: 10.1016/j.jchf.2019.12.001.
16. Teerlink JR, Felker GM, McMurray JJ, Solomon SD, Adams KF et al. COSMIC-HF Investigators. Chronic Oral Study of Myosin Activation to Increase Contractility in Heart Failure (COSMIC-HF): a phase 2, pharmacokinetic, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2016 Dec 10;388(10062):2895-2903. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32049-9.
17. Teerlink JR, Felker GM, McMurray JJV, Ponikowski P, Metra M et al. ATOMIC-AHF Investigators. Acute Treatment With Omecamtiv Mecarbil to Increase Contractility in Acute Heart Failure: The ATOMIC-AHF Study. *J Am Coll Cardiol.* 2016 Mar 29;67(12):1444-1455. doi: 10.1016/j.jacc.2016.01.031.
18. Utter MS, Ryba DM, Li BH, Wolska BM, Solaro RJ. Omecamtiv Mecarbil, a Cardiac Myosin Activator, Increases Ca<sup>2+</sup> Sensitivity in Myofilaments With a Dilated Cardiomyopathy Mutant Tropomyosin E54K. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2015 Oct;66(4):347-53. doi: 10.1097/FJC.0000000000000286.

## SUMMARY

### CLINICAL EFFICACY OF A REPRESENTATIVE OF A NEW CLASS OF INOTROPIC AGENTS - THE DIRECT ACTIVATOR OF MYOSIN OF CARDIOMYOCYTES OMECAMTIV MECARBIL IN HEART FAILURE WITH A REDUCED EJECTION FRACTION

**Kravchenko I., Rudyk Iu., Medentseva O.**

*State Institution "L.T. Malaya Therapy National Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkov, Ukraine*

Over the past decades, there has been an active scientific search for drugs that can increase myocardial contractility and improve the course of heart failure. Omecamtiv Mecarbil, a drug from the group of cardiac myosin activators, heads the list of applicants for clinical use.

The article presents the results of several randomized clinical trials which studied the efficacy and safety of Omecamtiv Mecarbil in heart failure: ATOMIC-AHF, COSMIC-HF and GALACTIC-HF. ATOMIC-AHF showed a tendency to reduce the risk of developing supraventricular and ventricular arrhythmias in heart failure. COSMIC-HF has proven the



ability of Omecamtiv Mecarbil to improve the quality of life of patients with heart failure. GALACTIC-HF may be a turning point in the medical treatment of heart failure. For the first time, clinical evidence of the ability of the selective cardiac myosin activator Omecamtiv Mecarbil to improve myocardial contractile function, reduce the severity of symptoms of heart failure and reduce the risk of cardiovascular death was obtained.

**Keywords:** heart failure with reduce ejection fraction, omecamtiv mecarbil, myosin activator.

## РЕЗЮМЕ

### КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕДСТАВИТЕЛЯ НОВОГО КЛАССА ИНОТРОПНЫХ СРЕДСТВ - ПРЯМОГО АКТИВАТОРА МИОЗИНА КАРДИОМИОЦИТОВ ОМЕКАМТИВ МЕКАРБИЛА ПРИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ СО СНИЖЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Кравченко И.Г., Рудык Ю.С., Меденцева Е.А.

ГУ «Национальный институт терапии им. Л.Т. Малой АМН Украины», Харьков, Украина

В течение последних десятилетий продолжается активный научный поиск лекарственных средств, способных увеличивать сократимость миокарда и улучшать течение сердечной недостаточности (СН). Перечень претендентов на клиническое применение возглавлял препарат из группы активаторов сердечного миозина - омекамтив мекарбил. В настоящее время доказана способность омекамтив мекарбила связываться исключительно с головками молекул сердечного миозина без существенного влияния на миозин гладких или скелетных мышц. Омекамтив мекарбил стабилизирует предшаговую конформацию миозина, предоставляя возможность большему количеству его головок принять участие в рабочем шаге во время систолы.

В статье приведены результаты нескольких рандомизированных клинических исследований (РКИ), в которых изучалась эффективность и безопасность омекамтив мекарбила при СН, ключевыми из них являются ATOMIC-AHF, COSMIC-HF и GALACTIC-HF. В ATOMIC-AHF отмечена тенденция к уменьшению риска ухудшения течения острой СН в течение 7 дней, развития суправентрикулярных и желудочковых аритмий. В COSMIC-HF доказана способность омекамтив мекарбила повышать качество жизни больных СН со сниженной фракцией выброса левого желудочка (СНснижФВ). GALACTIC-HF может стать своеобразным поворотным моментом в медикаментозном лечении СН: впервые получены клинические доказательства способности селективного активатора сердечного миозина омекамтив мекарбила улучшать сократительную функцию миокарда, уменьшать выраженность симптомов СН и снижать риск сердечно-сосудистой смерти у больных СНснижФВ.

Окончательные выводы о целесообразности назначения омекамтив мекарбила при СН еще преждевременны, впереди - результаты новых сравнительных РКИ, систематических обзоров и мета-анализов, которые, возможно, приведут к изменению стандартов лечения этой патологии.

## რეზიუმე

ინოტროპული საშუალებების ახალი კლასის წარმომადგენლის – კარდიომიოციტების მიოზინის პირდაპირი აქტივატორის ომეკამტივ მეკარბილის კლინიკური ეფექტურობა გულის უკმარისობის დროს მარცხენა პარკუჭის განდევნის ფრაქციის დაქვეითებით

ი.კრავჩენკო, ი.რუდიკი, ე.მედენცევა

ლ.მალაის სახ. თერაპიის ეროვნული ინსტიტუტი, ხარკოვი, უკრაინა

ბოლო ათწლეულების განმავლობაში გრძელდება აქტიური სამეცნიერო ძიება სამკურნალო საშუალებებისა, რომელთაც ძალუძთ მიოკარდიუმის კუმშვადობის გაზრდა და გულის უკმარისობის მიმდინარეობის გაუმჯობესება. კლინიკური გამოყენების პრეტენდენტთა სიის სათავეში იყო პრეპარატი გულის მიოზინის აქტივატორთა ჯგუფიდან – ომეკამტივ მეკარბილი. სადღესოდ დამტკიცებულია ომეკამტივ მეკარბილის უნარი, დაუკავშირდეს მხოლოდ გულის მიოზინის მოლეკულების თავებს, გლუვი ან ჩონჩხის კუნთების მიოზინზე არსებითი გავლენის გარეშე. ომეკამტივ მეკარბილი ასტაბილიზებს მიოზინის კონფორმაციის ეტაპობრიობას, აძლევს რა მიოზინის თავების დიდ რაოდენობას შეკუმშვის ეტაპებში მონაწილეობის საშუალებას სისტოლის დროს.

სტატიაში მოტანილია რამდენიმე რანდომიზებული კლინიკური კვლევის (რკკ) შედეგები, სადაც შესწავლილია ომეკამტივ მეკარბილის ეფექტურობა და უსაფრთხოება გულის უკმარისობის დროს, მათგან საკვანძოა ATOMIC-AHF, COSMIC-HF და GALACTIC-HF. ATOMIC-AHF-ში აღნიშნულია გულის მწვავე უკმარისობის მიმდინარეობის გაუარესების რისკის შემცირების ტენდენცია 7 დღის განმავლობაში, ასევე, სუპრავენტრიკულური და პარკუჭოვანი არითმიების რისკის შემცირების ტენდენცია. COSMIC-HF-ში დამტკიცებულია ომეკამტივ მეკარბილის უნარი, გააუმჯობესოს გულის უკმარისობის და მარცხენა პარკუჭის განდევნის ფრაქციის დაქვეითებით პაციენტების სიცოცხლის ხარისხი. GALACTIC-HF შეიძლება გახდეს ერთგვარი შემობრუნებითი მომენტი გულის უკმარისობის მედიკამენტურ მკურნალობაში: პირველადაა მიღებული კლინიკური მტკიცებულებანი გულის მიოზინის სელექციური აქტივატორის, ომეკამტივ მეკარბილის უნარის შესახებ, გააუმჯობესოს მიოკარდიუმის კუმშვადი ფუნქცია, შეამციროს გულის უკმარისობის სიმპტომების გამოხატვის ხარისხი და გულ-სისხლძარღვოვანი სიკვდილობის რისკი პაციენტებში გულის უკმარისობით და მარცხენა პარკუჭის განდევნის ფრაქციის დაქვეითებით.

საბოლოო დასკვნების გაკეთება ომეკამტივ მეკარბილის დანიშნის მიზანშეწონილების შესახებ გულის უკმარისობის დროს ჯერ ნაადრევია; წინაა ხალი შედარებითი რანდომიზებული კლინიკური კვლევების შედეგები, სისტემატური მიმოხილვები და მეტა-ანალიზები, რომლებმაც, შესაძლოა, განსაზღვრონ ამ პათოლოგიის მკურნალობის სტანდარტების ცვლილებები.