

Клінічне застосування Неотону: в пошуках істини

На сьогодні доведено, що фосфокреатин (ФК) відіграє фундаментальну роль в енергетичних процесах, що супроводжують скорочення м'язів. Також його використовують для ресинтезу АТФ – джерела енергії для скорочення міокарда та скелетних м'язів. Недостатнє постачання енергії є основною причиною пошкодження міоцитів.

Дослідження ефективності фосфокреатину



Провідний науковий співробітник відділу реанімації та інтенсивної терапії ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України (м. Київ), д. мед. н. Олег Ігорович Іркін розповів, що являє собою ФК, та представив результати дослідження його ефективності. Винайдений 1929 р., ФК був синтезований із м'язів. Він містить у своєму складі молекули креатину і фосфату. Під час реакції Карла Ломана аденозинтрифосфат (АТФ), утворений в мітохондрії, передає свою енергію креатину, який під дією ізоферменту креатинфосфокінази трансформується у ФК. Він мігрує до місць локальних креатинкіназних реакцій, де інші ферменти забезпечують ресинтез АТФ із ФК та аденозиндифосфату.

При ішемії погіршення функції кардіоміоциту прямо залежить від зниження рівня ФК, а не АТФ (Gaddi, 2018). Тобто ендогенний ФК — це прямий переносник енергії. Екзогенний ФК проявляє свій механізм ще у кров'яному руслі, впливаючи на еритроцити і тромбоцити; в еритроцитах він збільшує електронегативний потенціал, що покращує реологічні властивості крові, а у тромбоцитах чинить антиагрегантний ефект.

Також ФК позитивно впливає на мембрани клітин — сприяє їх стабілізації шляхом електростатичних взаємодій зі фосфоліпідами та, як наслідок, відновленню і збереженню функцій.

На українському фармринку доступний препарат **Неотон**, діючою речовиною якого є ФК. Його ефективність було продемонстровано у метааналізі 26 рандомізованих контрольованих досліджень, в яких взяли участь 1948 пацієнтів (Mingxing et al., 2018). Вплив препарату оцінювали перед кардіохірургічними втручаннями та на етапі інтенсивної терапії після них.

Було показано, що застосування ФК (Неотону) сприяло:

- зменшенню кількості та тривалості використання інотропних засобів на 39%;
- зниженню частоти і тривалості серйозних аритмій на 43%;

- часто спонтанному відновленню синусового ритму;
- зменшенню періопераційного пошкодження;
- зниженню рівня тропоніну;
- збільшенню фракції викиду лівого шлуночка (ЛШ).

Щодо фармакокінетики Неотону, після одноразової внутрішньовенної перфузії відбувається швидке збільшення його вмісту в крові до максимального рівня протягом 1-3 хв. Процес виведення ФК ділиться на дві фази: перша швидка фаза — напіввиведення протягом 30-35 хв, друга — повільна, де виведення триває протягом декількох годин. Вміст у сечі починає збільшуватись через 30 хв і досягає максимуму через 60 хв після введення.

У систематичному огляді досліджень, в якому порівнювали ефективність левосимендану та ФК у дитячій кардіохірургії щодо впливу на розвиток аритмій, інфаркту міокарда, періопераційне пошкодження, тривалість та інтенсивність інотропної підтримки, ФК показав достовірно вищу ефективність, ніж левосимендан (Wang et al., 2020).

У 2016 р. були опубліковані дані метааналізу 41 рандомізованого контрольованого випробування, де порівнювали ФК із плацебо або стандартним лікуванням. До метааналізу було включено 23 роботи у галузі кардіохірургії, 12 досліджень за участю хворих на гострий коронарний синдром та 6 — із серцевою недостатністю (СН). Отримані результати свідчать, що застосування ФК (препарату Неотон) асоціювалося із достовірним зниженням смертності від усіх причин у три рази (Landoni et al., 2016).

Окрім того, Олег Ігорович поділився власним досвідом застосування препарату Неотон. Пацієнтові з гострою СН у стабілізованому стані ввели Неотон у дозі 2 г внутрішньовенно на 50 мл фізрозчину протягом 30 хв (гострий тест ФК). Під час терапії було проведено спекл-трекінг ехокардіографію — методику оцінки глобальної та сегментарної кінетики й деформації міокарда ЛШ. На тлі використання препарату Неотон відзначалося значне поліпшення позовжньої, циркулярної та радіальної деформації міокарда ЛШ.

Практичний досвід використання препарату Неотон

Світлана Олексіївна Андрієвська, д. мед. н., професорка, лікарка КНП «Одеський обласний кардіологічний центр» Одеської обласної ради, поділилася власним досвідом використання препарату Неотон.

На доповнення даних, представлених Олегом Ігоровичем, спікерка звернула увагу на антиаритмічну дію Неотону. Так, ФК гальмує розпад ліпідів клітинних мембран та знижує концентрацію продуктів цього процесу (лізофосфоліцеридів), що чинять аритмогенний ефект. Крім того, Неотон нормалізує процеси реполяризації клітини і проведення імпульсів, які порушуються в умовах гострої ішемії. Препарат компенсує наявний за даного стану дефіцит енергії, який є однією з основних причин розвитку аритмій.

Професорка навела результати відкритого рандомізованого клінічного дослідження з оцінки ефективності ФК у складі комплексної терапії 70 хворих на СН, які перенесли інфаркт міокарда з підйомом сегмента ST (Міхін та співавт., 2020).

Пацієнтів було рандомізовано на дві групи:

- основну — до стандартної терапії додавали Неотон;
- контрольну — проводили лише стандартне лікування.

На тлі застосування Неотону в межах комплексного лікування показники толерантності до фізичного навантаження за результатами тесту із 6-хвилинного ходьбою достовірно підвищилися (приріст дистанції зріс на 40% в основній групі та на 30% у контрольній). Також покращилися параметри фракції викиду ЛШ — у групах Неотону та контролю на 6 і 4% відповідно, що становить приріст 12 та 7% відповідно.

На додачу, цікавими є результати дослідження, присвяченого застосуванню ФК як засобу метаболічного кардіотропного захисту в періопераційному періоді у 41 хворого віком від 65 років (Хмелевський та співавт., 2014). Всіх учасників було рандомізовано на дві групи: контрольну (n=21) й основну (n=20). Пацієнтам основної групи за п'ять днів до операції призначали ФК у дозі 2 г/добу, далі — 4 г (2 г під час операції і 2 г у відділенні реанімації та інтенсивної терапії).

За отриманими даними було продемонстровано, що застосування ФК у схемі передопераційної кардіотропної терапії дозволило достовірно зменшити кількість післяопераційних ускладнень, зокрема гострого коронарного синдрому, а також скоротити терміни перебування хворих у відділенні реанімації та інтенсивної терапії.

Таким чином, **Неотон — надійний кардіопротектор із доведеною ефективністю, застосування якого є доцільним у кардіологічній та кардіохірургічній практиці.**

Підготувала **Мар'яна Гнатів**



ДАЙДЖЕСТ

КАРДІОЛОГІЯ

Гістопатологія судин і ультраструктура сполучної тканини при спонтанній дисекції коронарних артерій: патофізіологічні та клінічні наслідки

Спонтанна дисекція коронарних артерій (СДКА) є причиною розвитку гострих коронарних синдромів, а в рідкісних випадках — раптової серцевої смерті. До патофізіології СДКА залучені аномалії сполучної тканини, коронарне запалення, підвищена щільність та фіброзно-м'язова дисплазія коронарних артерій, але раніше ці ознаки не піддавалися систематичній оцінці. M. Margaritis et al. виконали аналіз гістологічних даних та змін ультраструктури дерми при СДКА. Отримані результати опубліковані у виданні Cardiovascular Research у травні 2021 р.

Науковці порівняли 36 автопсій пацієнтів із СДКА та дані 359 вижилих. Вони провели гістологію та імуногістохімію коронарних артерій і міокарда, а також порівняли результати трансмісійної електронної мікроскопії компонентів шкірного позаклітинного матриксу 31 вижилого із СДКА та 16 здорових добровольців. Випадки розтину були частішими серед чоловіків із більшим ураженням проксимального сегмента лівої коронарної артерії порівняно з вижилими зі СДКА. При макро- чи мікроскопічному дослідженні у 66% випадків не було виявлено інфаркту міокарда, що відповідало аритмогенній смерті. Мало місце суттєвіше запалення у випадках відстроченої смерті порівняно з раптовою, зокрема навколо розсічених, ніж нерозсічених сегментів судин. У 47% випадків було обмежене фіброеластичне потовщення інтими, але без ознак фіброзно-м'язової дисплазії та аномалій ендотеліальної/внутрішньої еластичної пластинки коронарної артерії. Трансмісійна електронна мікроскопія не виявила загальних ультраструктурних відмінностей у компонентах шкірного позаклітинного матриксу чи маркерах метаболічної активності фібробластів.

Таким чином, оцінка раптової кардіальної смерті потребує ретельного обстеження із приводу СДКА, особливо у випадках відсутності некрозу міокарда. Перикоронарне запалення при СДКА відрізняється від васкулітів і, найімовірніше, є реакцією на СДКА, а не причиною її розвитку. За отриманими даними, фіброзно-м'язова дисплазія або підвищена щільність коронарних артерій, здається, не є патофізіологічно важливими. Зміни шкірної сполучної тканини виявилися нетиповими для пацієнтів, які перенесли СДКА.

СДКА, особливо дистальних відділів коронарних артерій, слід ретельно оцінювати при автопсіях у випадках раптової кардіальної смерті, навіть тоді, коли відсутні ознаки інфаркту міокарда. Причиною СДКА, швидше за все, є розвиток спонтанної інтрамуральної гематоми, а не розрив інтими. Ймовірно, це не пов'язано зі збільшенням щільності *vasa vasorum*, фіброзно-м'язовою дисплазією коронарних артерій або місцевим запаленням. Хоча СДКА рідко асоційована зі спадковими захворюваннями сполучної тканини, здається, це єдиний спосіб узагальнити її ультраструктурні аномалії у більшості випадків.

За матеріалами www.academic.oup.com

Розвиток тромбозу вен головного мозку та вакцинація проти COVID-19: чи є зв'язок?

Цьогоріч у квітні Європейське агентство з лікарських засобів (ЕМА) оголосило стурбованість із приводу потенційних серйозних побічних реакцій унаслідок застосування вакцини ChAdOx1nCoV-19 (Astra-Zeneca) на основі 62 випадків тромбозу вен головного мозку (ТВГМ) та 24 випадків тромбозу внутрішніх вен серед майже 25 млн людей, щеплених у Великій Британії. Крім того, згодом виникли питання щодо безпеки, пов'язані з вакциною Ad26.COV2.S (Johnson&Johnson/Janssen), через ті самі можливі несприятливі явища, що зазначені вище. Однак, як відомо, подібні події могли статися не через вакцинацію.

Також у квітні в New England Journal of Medicine були опубліковані дані двох досліджень, відповідно до яких у вакцинованих суб'єктів гострий ТВГМ асоціювався з активацією тромбоцитів, що викликає утворення тромбу. Причинно-наслідкового зв'язку продемонстровано не було, але докази того, що деякі штами аденовірусу мають особливий тропізм до тромбоцитів та підвищують їх агрегацію, посилює підозри щодо безпеки вакцин, адже в них використовується метод вірусного перенесення генів. Слід зауважити, що при застосуванні таких вакцин досі не вистачає найважливішого епідеміологічного елементу — порівняння з очікуваною поширеністю ТВГМ у загальній популяції.

У цьому контексті G. de Simone et al. виконали порівняння 62 випадків ТВГМ, про які офіційно повідомлялося після введення вакцини ChAdOx1nCoV-19, з невизначеною очікуваною захворюваністю, щоб перевірити, чи можуть вони бути раповими. Якщо поширеність ТВГМ після використання вакцини перевищує кількість нових випадків, які протягом цього ж періоду можуть спостерігатися у загальній популяції, тоді причинно-наслідковий зв'язок між вакцинацією та виникненням ТВГМ слід вважати біологічно ймовірним, хоча й не встановленим.

Згідно з наданими ЕМА даними, захворюваність на ТВГМ серед вакцинованих становить 2,6 випадку на 1 млн людей за 4-місячний період, упродовж якого застосовували вакцину Astra Zeneca. Поширеність ТВГМ у невідібраній популяції зазвичай складає 3-4 випадки на 1 млн осіб на рік. Таким чином, протягом чотирьох місяців застосування вакцини очікуваний рівень захворюваності у гіршому випадку становить 1,3 випадку на 1 млн людей, а отже, майже половину від зафіксованої у вакцинованих Astra Zeneca.

Однак є два важливі обмеження, які слід врахувати. Перше пов'язане з високою можливістю систематичної похибки спостереження. Це означає, що при виявленні випадків рідкісних подій, як-то ТВГМ, приділяють не однаково високу увагу, як при реєстрації таких у рутинній практиці. До того ж таке рідкісне захворювання може «замаскуватися» під час щоденного клінічного спостереження.

На основі цих фактів група дослідників виявила усі випадки ТВГМ серед 953 390 дорослих, які потрапили до лікарні Аделаїди (Австралія) за період між 2005 і 2011 рр., із використанням методів візуалізації мозку. Після виключення 63 сумнівних було розглянуто 105 випадків ТВГМ. Зафіксована поширеність ТВГМ становила 15,7 випадку на 1 млн людей за рік — це відповідає очікуваному показнику 5,2 випадку на 1 млн упродовж чотирьох місяців, що є зіставним із періодом використання вакцини ChAdOx1nCoV-19. Це свідчить про те, що поширеність ТВГМ була більш ніж удвічі вищою, ніж після щеплення (2,5 випадки на 1 млн людей).

Незважаючи на те що на зазначені результати могла вплинути упередженість, пов'язана з відбором пацієнтів, вчені припускають, що очікувана поширеність ТВГМ у загальній популяції може бути набагато більшою, ніж отримана у поточних дослідженнях.

Тож група вчених створила всесвітній протокол з метою збору якомога більшої кількості епідеміологічних даних для підтвердження реального рівня захворюваності на ТВГМ. Це дослідження триває.

Таким чином, сучасні епідеміологічні дані вказують на те, що серед щеплених вакциною ChAdOx1nCoV-19 (Astra-Zeneca) поширеність ТВГМ становить 2,5 випадки на 1 млн людей упродовж чотирьох місяців введення, що, ймовірно, знаходиться в межах очікуваних показників захворюваності — від 1,3 до 5,2 випадку на 1 млн людей за чотири місяці. Крім того, наразі стає очевидним, що ризик розвитку ТВГМ набагато вищий на тлі COVID-19, ніж за гіршого, хоча й все ще гіпотетичного клінічного сценарію, пов'язаного з вакцинацією, та ефективність вакцини Astra-Zeneca, є можливо, кращою, ніж очікувалося.

За матеріалами www.academic.oup.com