

С. С. Кузьмініх, О. В. Макаренко

Клініко-економічна ефективність застосування N-хлортаурину для детоксикаційної терапії за умов гострого перитоніту

Дніпровський державний медичний університет
Міністерства охорони здоров'я України, м. Дніпро

Ключові слова: клінічна ефективність, N-хлортаурин, гострий перитоніт, детоксикація

Проблема підвищення ефективності лікування інфекційно-запальних ускладнень в абдомінальній хірургії залишається актуальною у зв'язку з швидким розвитком резистентності мікрофлори до застосовуваних антибіотиків і низькими темпами розробки нових груп антибактеріальних препаратів. Тому особливу увагу слід приділяти природній здатності макроорганізму протистояти інфекції, можливостям управління його реактивністю та системами регуляції сталості внутрішнього середовища. Може йтися про моделювання, повне заміщення або посилення функціональної активності основних систем детоксикації: монооксигеназної функції печінки, імунної та екскреторної систем. Одним з сучасних видів трансфузіологічного пособництва є метод непрямого електрохімічного окиснення крові розчином гіпохлориту натрію. Метод цікавий не тільки як модель детоксикаційної функції печінки, а й як фактор, який змінює реактивність макроорганізму на вже існуючий інфекційний процес, послаблює інтенсивність неспецифічного імунітету та стресорної катаболічної реакції, прискорює реалізацію механізмів набутого імунітету й репаративних здібностей [1, 2].

Отже, при перитоніті шлунково-кишковий тракт стає джерелом ендогенної інтоксикації бактеріальної та дисметаболічної природи, що створює умови для неконтрольованої транслокації умовно-патогенної мікрофлори в черевну порожнину та системний кровотік з розвитком абдомінального сепсису.

Такий розвиток захворювання вимагає застосування комбінованого лікування, яке включає хірургічне втручання, спрямоване на усунення джерела перитоніту, санацію черевної порожнини, антибактеріальну, імунну й еферентну терапію [3–5].

Еферентна терапія є важливим компонентом комплексного лікування перитоніту, одним з найперспективніших і ефективних методів якої є непряме електрохімічне окиснення крові – спосіб детоксикації організму шляхом внутрішньосудинного (або внутрішньолімфатичного) введення розчину гіпохлориту натрію – сильного окиснювача.

Пріоритетами натрію гіпохлориту визнається широкий спектр проти-мікробної дії, практична відсутність резистентності мікроорганізмів, потенціювання дії антибактеріальних препаратів на бактеріальну клітину та низька собівартість [5]. Недоліком препарату вважають недостатню тривалість ефекту в результаті його інактивації, необхідність катетеризації центральних вен у разі внутрішньосудинного введення та можливість

пошкодження мезотелію очеревини за умов аплікаційного застосування для санації черевної порожнини.

Підтримка концентрації активного хлору в межах його терапевтичної дії протягом періоду, достатнього для використання в клінічній практиці, забезпечується розчином N-хлортаурину – фіксованої комбінації гіпохлориту та хлориду натрію, а також аміноетансульфонової кислоти (таурину). Таурин є кінцевим продуктом обміну сірковмісних амінокислот, що виявляє осморегуляторну, цитопротекторну, антиоксидантну, протизапальну та нейромедіаторну дію. Таурин ослаблює пероксидацію ненасичених ліпідів мембрани як за рахунок інгібування утворення активних форм кисню, зв'язування Fe^{2+} , а також шляхом індукування глутатіонпероксидази та супероксиддисмутази [6].

Мета дослідження – оцінка клініко-економічної ефективності детоксикаційної терапії N-хлортаурином у хворих на гострий перитоніт (ГП) та тлі базової терапії.

Матеріали та методи. У клінічне дослідження було включено 104 пацієнти з ГП. Пацієнти на основі методу простої рандомізації в співвідношенні 1:1 були розподілені в основну групу – 52 хворих і контрольну – 52 хворих.

Усі дослідження відповідали основним положенням International Ethical Guidelines for Health-related Research Involving Humans, Fourth Edition [7, 8].

Критеріями включення пацієнтів у дослідження були:

- пацієнти обох статей віком від 18 до 65 років;
- пацієнти з ГП;
- тяжкість перитоніту за шкалою MPI (Мангеймський індекс перитоніту) становить менше 25 балів (I–II ступінь);

– для жінок репродуктивного віку – негативний результат тесту на наявність вагітності;

– інформована письмова згода пацієнта на участь у чинній стадії клінічного випробування.

Критерії виключення з дослідження:

- вагітність, лактація;
- індивідуальна непереносимість компонентів досліджуваного препарату;
- перитоніт з високим ризиком летальності;
- післяопераційні ускладнення (нестабільний гемостаз, нестабільна гемодинаміка, септичний шок), що вимагають проведення невідкладних заходів в умовах відділення реанімації та інтенсивної терапії (ВРІТ);
- гіповолемічний синдром;
- афібриногенемічні, паренхіматозні та інші кровотечі, гемофілія, капіляротоксикоз, тромбоцитопенічна пурпура;
- респіраторний дистрес-синдром;
- передменструальний і менструальний період;
- будь-які супутні декомпенсовані захворювання або гострі стани, наявність яких, на думку дослідника, здатна суттєво вплинути на результати дослідження;
- необхідність у супутньому призначенні nereкомендованих лікарських засобів під час проведення дослідження;
- участь у будь-якому іншому клінічному випробуванні.

Підставами для встановлення діагнозу ГП (після виключення іншої хірургічної патології) було виявлення в приймальному відділенні хірургічного стаціонару ознак клінічної картини (скарги на біль у животі, як у спокої, так і при пальпації, позитивні перитонеальні симптоми), а також

дані лабораторного дослідження (лейкоцитоз, можливо зі зрушенням лейкоформули вліво), інтраопераційної ревізії органів черевної порожнини (гіперемії) та (або) парістальної очеревини, виявлення фібрину та (або) патологічного випоту в черевну порожнину.

Серед залучених у дослідження 104 осіб усі процедури за Протоколом фази II клінічних випробувань пройшли 52 випробовуваних основної групи та 50 пацієнтів контрольної групи. Із дослідження вибули 2 пацієнти групи контролю (один пацієнт був переведений до відділення реанімації та інтенсивної терапії) з явищами наростаючої поліорганної недостатності, а іншому проведена релапаротомія в зв'язку з наявністю гнійного ускладнення). У решті випадків післяопераційний процес характеризувався стабільним перебігом.

Пацієнти контрольної групи отримували виключно базисну терапію захворювання згідно з Уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги при ГП. Як засоби базисної терапії всім випробовуваним парентерально призначалися антибактеріальні препарати з урахуванням чутливості мікрофлори, аналгетики, антикоагулянти, за необхідності – прокінетики, а як засоби дезінтоксикаційної терапії – кристалоїди, реамберин 400 мл внутрішньовенно 1 раз на добу, ГЕК 400 мл у вену 1 раз на

добу, лотрен 200 мл 1 раз на добу. Крім цього, пацієнти, які були включені в основну групу, отримували розчин досліджуваної фіксованої комбінації гіпохлориту натрію з таурином (N-хлортаурин) у концентрації 600 мг/л (у перерахунку на NaClO). Препарат вводили внутрішньовенно, крапельно, повільно зі швидкістю 20–40 крап./хв (близько 3–3,5 мл/хв) по 400 мл 2 рази на добу (кожні 12 год) протягом 3 діб.

Оцінку однорідності груп за віковими параметрами проведено після перевірки нормальності розподілу зазначених даних кожної групи з використанням критерію Шапіро-Уїлка, з урахуванням результатів якої для порівняння значень показників віку застосований критерій Стьюдента за рівня значимості 0,05 (табл. 1).

Виходячи з результатів порівняння груп за віком (табл. 1), можна стверджувати, що за цим показником основна та контрольна групи були сформовані статистично однорідними.

Для аналізу однорідності груп за статтю використаний критерій χ^2 -квадрат Пірсона з урахуванням поправки на безперервність. Як свідчать отримані зі застосуванням названого критерію результати ($\chi^2 = 0,140$), порівнювані групи за гендерною ознакою статистично значимо не відрізнялися ($p = 0,7087$).

Стан ендотоксикозу оцінювали за показниками вмісту молекул середньої маси (МСМ) у крові спектрофотометрично (при 254 нм і 280 нм) [9].

Таблиця 1

Порівняння значень показників віку з використанням критерію Стьюдента для незалежних вибірок

Показник	t-статистика	Число ступенів свободи	p-значення (двостор.)	Різниця середніх	Результат порівняння
Вік	1,181	100	0,239	2,59	Групи однорідні

Джерелом даних щодо клінічної ефективності використання N-хлор-таурину в хворих на перитоніт є дані чинного дослідження; СНМОЗУ 42-9.1, 2021 «Державна оцінка медичних технологій»; інформація щодо роздрібних цін на життєво необхідні та важливі лікарські засоби (<https://www.apteka.ua/ceny-na-lekarstvennyesredstva-i-izdeliya-mednaznacheniya>).

Результати та їх обговорення. До фази II клінічного дослідження були залучені пацієнти як ургентно доставлені в клініку з явищами гострого живота, так і з перитонітом, який розвинувся згодом після попередньо виконаного в плановому порядку оперативного втручання. Розподіл досліджуваних за характером основної причини перитоніту методами описової статистики наведено в таблиці 2.

Нами показано, що тривалість симптомів перитоніту до надходження пацієнта в клініку становила від 3 до 35 год. Також продемонстровано,

що післяопераційний перитоніт (основні причини – неспроможність анастомозів, недостатня санація черевної порожнини, поганий гемостаз, інтраопераційна травма тканин) розвивався в строки від 24 до 72 год після проведення хірургічного втручання.

Для оцінки однорідності груп за стадіями перитоніту використаний критерій χ -квадрат Пірсона з урахуванням поправки на безперервність. Як свідчать отримані зі застосуванням названого критерію результати ($\chi^2 = 0,035$), порівнювані групи за стадіями перитоніту статистично значимо не відрізнялися ($p = 0,8522$).

На етапі скринінгу оцінювали МРІ, а також критерії шкали АРАСНЕ II, результати яких методами описової статистики наведено в таблиці 3.

Для оцінки однорідності основної та контрольної груп за даними оцінки шкал МРІ і АРАСНЕ II була виконана перевірка гіпотези про нормальність розподілу відповідних даних у кожній

Таблиця 2

Розподіл пацієнтів II фази клінічних випробувань за характером основного захворювання

Захворювання	Основна група		Контрольна група		Усього	
	п	відсоток	п	відсоток	п	відсоток
Деструктивний апендицит	24	46,2	25	48,1	49	47,1
Деструктивний холецистит	9	17,3	10	19,2	19	18,3
Перфорація шлунка та дванадцятипалої кишки	6	11,5	7	13,5	13	12,5
Перфорація тонкої кишки	2	3,8	-	-	2	1,9
Післяопераційний перитоніт	5	9,6	4	7,7	9	8,7
Проникаючі рани живота	2	3,8	3	5,8	5	4,8
Гнійно-запальні захворювання матки та придатків	1	1,9	2	3,8	3	2,9
Гнійно-запальні ускладнення панкреонекрозу	2	3,8	1	1,9	3	2,9
Перфорація товстої кишки	1	1,0	-	-	1	1,0
Усього	52	100,0	52	100,0	104	100,0

Аналіз початкової однорідності груп за даними оцінки шкал
MPI та APACHE II

Показник	Група	N	Середнє арифметичне	Медіана	Стандартне відхилення	Мін	Макс
MPI, бал	Основна	52	19,31	20	3,519	12	24
	Контрольна	52	18,67	20	3,798	11	23
APACHE II, бал	Основна	52	12,21	11	2,251	5	15
	Контрольна	52	12,04	10,5	2,165	6	14

групі за допомогою критерію Шапіро-Уїлка. Оскільки показники для даних оцінки шкал MPI і APACHE II не були розподілені нормально, то порівняння груп за названим параметром виконувалося за допомогою критерію Манна-Уїтні (табл. 4).

Грунтуючись на результатах статистичного аналізу (табл. 4), можна стверджувати, що за початковими даними оцінки шкал MPI та APACHE II основна та контрольна групи статистично значимо не відрізнялися.

Оцінку ступеня ендогенної інтоксикації проводили шляхом визначення вмісту МСМ при спектрометрії в різних режимах – 254 нм і 280 нм. Результати визначення вмісту МСМ

на етапі скринінгу наведено в таблиці 5.

Так як за результатами перевірки за критерієм Шапіро-Уїлка дані в групах не були розподілені нормально, то для аналізу відмінностей між групами за даними оцінки вмісту МСМ був використаний критерій Манна-Уїтні за рівня значимості 0,05, результати застосування якого наведено в таблиці 6.

Встановлено, що пацієнти обох груп за вихідними даними оцінки рівня МСМ статистично значимих відмінностей не мали.

Встановлено, що пацієнти основної та контрольної груп за вихідними даними оцінки показників загального

Таблиця 4

Порівняння груп з використанням критерію Манна-Уїтні за початковими даними оцінки шкал MPI та APACHE II

Показник	U Манна-Уїтні	Wilcoxon W	Z-статистика	p-значення (двостороннє)	Однорідність груп*
MPI	1590,000	3360,000	-0,818	0,413	Однорідні
APACHE II	1625,500	3395,500	-0,640	0,522	Однорідні

Примітка. *При рівні значимості 0,05.

Таблиця 5

Аналіз вихідної однорідності груп пацієнтів II фази клінічних випробувань за даними оцінки вмісту молекул середньої маси

Показник	Група	N	Середнє арифметичне	Медіана	Стандартне відхилення	Мін	Макс
МСМ (254 нм)	Основна	52	0,635	0,629	0,019	0,600	0,670
	Контрольна	52	0,651	0,633	0,022	0,610	0,680
МСМ (280 нм)	Основна	52	0,879	0,867	0,019	0,840	0,910
	Контрольна	52	0,890	0,892	0,026	0,830	0,920

Порівняння груп з використанням критерію Манна-Уїтні за даними оцінки вмісту молекул середньої маси

Показник	U Манна-Уїтні	Wilcoxon W	Z-статистика	p-значення (двостороннє)	Однорідність груп*
MCM (254 нм)	2264,0	4965,0	-1,585	0,113	Так
MCM (280 нм)	1962,0	4663,0	-1,432	0,225	Так

Примітка. *У разі рівня значимості 0,05.

та біохімічного аналізу крові, аналізу сечі та коагулограми статистично значимих відмінностей не мали.

Водночас слід зазначити, що в обох групах випробовуваних спостерігався виражений лейкоцитоз і підвищена швидкість осідання еритроцитів, а також реєструвалося значне збільшення рівня С-реактивного білка, креатиніну, сечовини, активності трансаміназ та альфа-амілази порівняно з нормативними значеннями. Виявлена в ряді випадків гіперглікемія була зумовлена наявністю в хворих супутнього цукрового діабету II типу.

Таким чином, у клінічне дослідження були включені дві групи пацієнтів по 52 особи з ГП, які відповідали критеріям відбору відповідно до Протоколу фази II клінічних випробувань і були порівняними за основними досліджуваними показниками.

Серед залучених у дослідження 104 осіб усі процедури за Протоколом фази II клінічних випробувань пройшли 52 випробовуваних основної групи та 50 пацієнтів контрольної групи. Із дослідження вибули 2 пацієнти групи контролю (один пацієнт був переведений до ВРІТ з явищами наростаючої поліорганної недостатності, а іншому проведена релапаротомія в зв'язку з наявністю гнійного ускладнення). У решті випадків післяопераційний процес характеризував-

ся стабільним перебігом. Згідно з вимогами Протоколу фази II клінічних випробувань, після одноденного відбіркового періоду (скринінгу, $T_{скр}$) проводився курс лікування протягом 3 днів, який завершався контрольним періодом. Протягом першого, другого та третього дня курсу лікування ($T_{лік1}$, $T_{лік2}$ і $T_{лік3}$ відповідно) усі випробовувані отримували призначену терапію та проходили обстеження. У контрольний період ($T_{контр}$ – перший день після закінчення курсу лікування) пацієнти мали можливість повідомити дослідника про розвиток побічних реакцій. Паралельно проводився повторний огляд випробовуваних і лабораторне обстеження.

У процесі кожного подальшого післяскринінгового дослідження ($T_{лік1}$, $T_{лік2}$, $T_{лік3}$, $T_{контр}$) як в основній, так і в контрольній групах проводили оцінку ефективності терапії насамперед за динамікою змін рівня MCM, що дозволило визначити наявність детоксикуючих властивостей дослідного інфузійного розчину.

Отримані дані порівнювалися з відповідними показниками відбіркового періоду ($T_{скр}$). Результати оцінки рівня MCM у динаміці методами описової статистики наведено в таблиці 7.

Нами також встановлено, що протягом проведення клінічного дослідження не було зареєстровано побічних реакцій, які були б обумовлені призначенням розчину фіксованої

*Аналіз показників ендогенної інтоксикації в пацієнтів дослідних груп
за динамікою вмісту молекул середньої маси*

Показник	Етап	n	Середнє	Медіана	Стандартне відхилення	Мін	Макс
<i>Основна група</i>							
МСМ (254 нм)	T _{скр}	52	0,635	0,629	0,019	0,600	0,670
	T _{контр}	52	0,354	0,370	0,025	0,290	0,430
МСМ (280 нм)	T _{скр}	52	0,879	0,890	0,019	0,840	0,910
	T _{контр}	52	0,474	0,485	0,030	0,430	0,550
<i>Контрольна група</i>							
МСМ (254 нм)	T _{скр}	52	0,651	0,633	0,022	0,610	0,680
	T _{контр}	50	0,468	0,470	0,029	0,380	0,510
МСМ (280 нм)	T _{скр}	52	0,890	0,892	0,026	0,830	0,920
	T _{контр}	50	0,603	0,610	0,039	0,570	0,690

комбінації гіпохлориту натрію з таурином. При щодобовому огляді шкірних покривів не відзначалося місцевих і загальних реакцій як безпосередньо після введення досліджуваного детоксиканта, так і в наступний період спостережень. Шкіра та видимі слизові залишалися чистими, алергічних проявів не спостерігалось. Не реєстрували випадки розвитку постінфузійного флєбіту та периферичних набряків. У ряді випадків відзначалася гіпертермія, яка була зумовлена посттравматичною запальною реакцією, однак жодного разу не реєструвалося температурної реакції на введення досліджуваного тест-зразка. При аускультатії легень у всіх пацієнтів, включених у дослідження, визначалося везикулярне дихання, а його прискорений і поверхневий характер на 2–3 день після початку терапії поступово нормалізувався до нормативних значень.

У ході дослідження не відмічено негативний вплив внутрішньовенного введення розчину фіксованої комбінації гіпохлориту натрію з таурином на артеріальний тиск, частоту серцевих скорочень і частоту дихання. Лабораторні показники жодного разу

не зазнали негативних змін. Не було відзначено ні одного випадку загострення наявних хронічних захворювань. Слід зазначити декілька епізодів нудоти та блювання, які найімовірніше могли бути пов'язані з супутніми захворюваннями та використанням антибактеріальних засобів. Переносимість лікування досліджуванним препаратом у всіх випадках розцінили як добру.

Вважаємо, що отримані нами результати фаз I і II клінічних випробувань інфузійного розчину гіпохлориту натрію з таурином дають змогу рекомендувати новий детоксикант для реалізації комплексної програми усунення ендотоксикозу в хворих на ГП.

У результаті сумації вартості діагностики, лікування, фармакотерапії, перебування в стаціонарі та детоксикаційної терапії були отримані дані щодо витрат на одного пацієнта з ГП (табл. 8).

Таким чином, не зважаючи на більш високу вартість інфузійної терапії N-хлортаурином, витрати на лікування перитоніту є більш доступними, ніж у разі використання референтних засобів.

Результати аналізу витрат на діагностику та лікування пацієнтів з гострим перитонітом, грн

Структура витрат	Н-хлортаурин	Розчин Рінгера	Реополіглюкін
Діагностика	5500	5500	5500
Медичні маніпуляції	57 590	70 488	62 965
Вартість інфузійної терапії	6744	2662	2787
Вартість перебування в стаціонарі	24 000	32 000	27 000
Сума витрат	93 834	110 650	98 252

Аналіз «витрати – ефективність» – це метод фармакоекономічного дослідження, при якому проводять порівняльну оцінку результатів і витрат у разі використання двох і більше медичних технологій, при цьому ефективність є різною, але результати вимірюються в одних і тих самих одиницях. Із метою визначення вартості одиниці ефективності при порівнянні визначених технологій використано результати проведених раніше аналізів ефективності та витрат і розраховано коефіцієнт «витрати – ефективність» медичної технології:

$$CER = Cost/Ef,$$

де CER – коефіцієнт «витрати-ефективність», Cost – витрати на медичну технологію (у гривнях), Ef – показник ефективності медичної технології.

Із позиції аналізу «витрати – ефективність» має переваги та технологія, при якій коефіцієнт «витрати – ефективність» є нижчим (табл. 9).

Згідно з отриманими результатами, найменшим є показник розрахунків

«витрати – ефективність» при медичній технології з використанням інфузійного розчину N-хлортаурину в хворих на ГП. Тим самим за наявної клінічної ефективності було визначено також вірогідні ($p \leq 0,05$) економічні переваги використання нового інфузійного розчину в комплексній дезінтоксикаційній терапії в хворих на ГП порівняно з розчином Рінгера в 1,3 разу та Реополіглюкіном у 1,2 разу [10, 11].

Висновки

1. У режимі дворазового внутрішньовенного введення досліджуваного детоксиканта розчину N-хлортаурину протягом 3 діб у пацієнтів основної групи спостерігається статистично значиме зниження рівня МСМ як при 280 нм, так і при 254 нм. Наступного дня по завершенню курсу терапії рівні зазначених показників в основній групі випробовуваних були статистично значимо нижчими порівняно з відповідними показниками групи контролю.

Оцінка аналізу «витрати – ефективність»

Показник	Н-хлортаурин	Розчин Рінгера	Реополіглюкін
Загальні витрати, грн	93 834	110 650	98 252
Ефективність (частка пацієнтів, що вижили)	0,902	0,835	0,793
Коефіцієнт «витрати – ефективність»	104 028	132 514	123 899

2. У процесі лікування пацієнтів з ГП не відзначалося побічних реакцій, що дозволило розцінити переносимість лікування розчином фіксованої комбінації гіпохлориту натрію з таурином як добру.

3. Новий вітчизняний інфузійний розчин N-хлортаурин, фіксована комбінація гіпохлориту та хлори-

ду натрію, а також таурину проявляє виразні детоксикаційні властивості в комплексній терапії хворих на ГП і має вірогідні економічні переваги в грошовому еквіваленті порівняно з референтними засобами (у 1,3 разу з розчином Рінгера та в 1,2 разу з Реополіглюкіном).

1. Біленький Г. З. Фармакологічні аспекти парентерального застосування розчину «Неореодезу» в якості антимікробного та детоксикаційного засобу. *Медичний форум*. 2015. № 6 (06). С. 25–28.
2. Мамчур В. Й., Дронов С. М., Біленький Г. З. Вплив внутрішньовенного введення розчину «Неореодезу» на перебіг експериментального ендотоксикозу та оцінка регенеративних властивостей засобу за умов аплікаційного застосування. *Медичні перспективи*. 2016. № 3. С. 15–20.
3. Systemic review and network meta-analysis: prophylactic antibiotic therapy for spontaneous bacterial peritonitis. N. Faust, A. Yamada, H. Haider et al. *World J. Hepatol.* 2020. V. 12 (5). P. 239–252. <https://doi.org/10.4254/wjh.v12.i5.239>.
4. New antimicrobial options for the management of complicated intra-abdominal infections. S. Leone, G. Damiani, I. Pezone et al. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2019. V. 38 (5). P. 819–827. <https://doi.org/10.1007/s10096-019-03533-y>.
5. De-escalation as part of a global strategy of empiric antibiotherapy management. A retrospective study in a medico-surgical intensive care unit. J. Morel, J. Casoetto, R. Jospé et al. *Crit. Care*. 2010. V. 14 (6). P. R225. <https://doi.org/10.1186/cc9373>.
6. Мамчур В. Й., Макаренко О. В., Біленький Г. З. Особливості використання фіксованої комбінації низькоконцентрованого розчину гіпохлориду натрію з таурином за умов ендотоксикозу (експериментальне дослідження). Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я № 183 – 2015.
7. Клінічні випробування лікарських засобів та фармнагляд в Україні (нормативні документи). Київ : ВД «Авіцена», 2001. 60 с.
8. Лук'янчук Є. Клінічні дослідження в Україні: реалії сьогодення та перспективи на майбутнє [Інтернет]. *Аптека*. UA. 2014. № 41 (962). URL: <https://www.apteka.ua/article/309911/>.
9. Systemic inflammation and liver injury following hemorrhagic shock and peripheral tissue trauma involve functional TLR9 signaling on bone marrow-derived cells and parenchymal cells. R. Gill, X. Ruan, C. L. Menzel et al. *Shock*. 2011. V. 35, № 2. P. 164–170. <https://doi.org/10.1097/SNK.0b013e3181eddcb>.
10. Кузьмініх С. С., Макаренко О. В. Клінічна ефективність та переносимість «Неореодезу» на фоні базисної терапії у пацієнтів з гострим перитонітом. *Вісник проблем біології та медицини*. 2018. Вип. 2 (144). С. 173–176. <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2018-2-144-173-176>.
11. Кузьмініх С. С., Макаренко О. В. Фармакоекономічний аналіз інфузійної терапії N-хлортаурином в лікуванні пацієнтів з перитонітом. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2022. Т. 7, № 5. С. 114–118. <https://doi.org/10.26693/jmbs07.05.114>.

С. С. Кузьмініх, О. В. Макаренко

Клініко-економічна ефективність застосування N-хлортаурину для детоксикаційної терапії за умов гострого перитоніту

Відомо, що при перитоніті шлунково-кишковий тракт стає джерелом ендогенної інтоксикації бактеріальної та дисметаболічної природи, що створює умови для неконтрольованої транслокації умовно-патогенної мікрофлори в черевну порожнину та системний кровотік з розвитком абдомінального сепсису. Такий розвиток захворювання вимагає застосування комбінованого лікування, яке включає хірургічне втручання, спрямоване на усунення джерела перитоніту, санацію черевної порожнини, антибактеріальну, імунно- й еферентну терапію.

Мета дослідження – оцінка клініко-економічної ефективності детоксикаційної терапії N-хлортаурином у хворих на гострий перитоніт та тлі базової терапії.

Серед залучених у дослідження 104 осіб усі процедури за Протоколом фази II клінічних випробувань пройшли 52 випробовуваних основної групи та 50 пацієнтів контрольної групи. Із дослідження вибули 2 пацієнти групи контролю (один пацієнт був переведений до відділення реанімації та інтенсивної терапії) з явищами наростаючої поліорганної недостатності, а іншому проведена

релaparотомія в зв'язку з наявністю гнійного ускладнення). У решті випадків післяопераційний процес характеризувався стабільним перебігом.

Як засоби базисної терапії всім випробовуваним парентерально призначалися антибактеріальні препарати з урахуванням чутливості мікрофлори, анальгетики, антикоагулянти, за необхідності – прокінетики, а як засоби дезінтоксикаційної терапії – кристалоїди, реамберин 400 мл внутрішньовенно 1 раз на добу, ГЕК 400 мл у вену 1 раз на добу, лотрен 200 мл 1 раз на добу. Крім цього, пацієнти, які були включені в основну групу, отримували розчин досліджуваної фіксованої комбінації гіпохлориту натрію з таурином (N-хлортаурин) у концентрації 600 мг/л (у перерахунку на NaClO). Препарат вводили внутрішньовенно, крапельно, повільно зі швидкістю 20–40 крап./хв (близько 3–3,5 мл/хв) по 400 мл 2 рази на добу (кожні 12 год) протягом 3 діб.

Згідно з вимогами Протоколу фази II клінічних випробувань, після одноденного відбіркового періоду (скринінгу, $T_{\text{ср}}$) проводився курс лікування протягом 3 діб, який завершувався контрольним періодом. Протягом першого, другого та третього дня курсу лікування ($T_{\text{лік1}}$, $T_{\text{лік2}}$ і $T_{\text{лік3}}$ відповідно) усі випробовувані отримували призначену терапію та проходили обстеження. У контрольний період ($T_{\text{контр}}$ – перший день після закінчення курсу лікування) пацієнти мали можливість повідомити дослідника про розвиток побічних реакцій. Паралельно проводили повторний огляд випробовуваних і лабораторне обстеження.

Встановлено, що в режимі дворазового внутрішньовенного введення досліджуваного детоксиканта протягом 3 діб у пацієнтів основної групи спостерігається статистично значиме зниження рівня молекул середньої маси як при 280 нм, так і при 254 нм, а також активності АсАТ, АлАТ, амілази та вмісту креатиніну й загального білірубіну. Наступного дня після завершення курсу терапії рівні зазначених показників в основній групі випробовуваних були статистично значимо нижчими порівняно з відповідними показниками групи контролю.

Новий вітчизняний інфузійний розчин N-хлортаурин, що є фіксованою комбінацією гіпохлориту та хлориду натрію, а також аміноетансульфонові кислоти, проявляє виразні детоксикаційні властивості в комплексній терапії хворих на гострий перитоніт і також має економічні переваги в грошовому еквіваленті порівняно з референтними засобами.

Ключові слова: клінічна ефективність, N-хлортаурин, гострий перитоніт, детоксикація

S. S. Kuzminykh, O. V. Makarenko

Clinical and economic effectiveness of N-chlorthaurine for detoxification therapy in acute peritonitis

It is known that in peritonitis, the gastrointestinal tract becomes a source of endogenous intoxication of bacterial and dysmetabolic nature, which creates conditions for uncontrolled translocation of opportunistic microflora into the abdominal cavity and systemic bloodstream with the development of abdominal sepsis. Such development of the disease requires the use of combined treatment, which includes surgical intervention aimed at eliminating the source of peritonitis, sanitation of the abdominal cavity, antibacterial, immune and efferent therapy.

The aim of the study was to evaluate the clinical and economic effectiveness of N-chlorthaurine detoxification therapy in patients with acute peritonitis and in the setting of basic therapy.

Of the 104 patients enrolled in the study, 52 patients in the main group and 50 patients in the control group underwent all procedures under the Phase II clinical trial protocol. Two patients in the control group were excluded from study (one patient was transferred to the ICU with increasing multiorgan failure, and the other underwent a relaparotomy due to purulent complications). In other cases, the postoperative process was characterized by a stable course.

As a baseline therapy, all subjects were prescribed antibacterial drugs taking into account the sensitivity of the microflora, analgesics, anticoagulants, if necessary, prokinetics, and crystalloids as detoxification therapy, reamberine 400 ml intravenously once a day, HES 400 ml in a vein once a day, lotren 200 ml once a day. In addition, patients included in the main group received a solution of the studied fixed combination of sodium hypochlorite with taurine (N-chlorthaurine) at a concentration of 600 mg/L (in terms of NaClO). The drug was administered intravenously, drip, slowly at a rate of 20–40 drops/min (about 3–3.5 ml/min), 400 ml twice daily (every 12 hours) for 3 days.

According to the requirements of the Phase II clinical trial protocol, after a one-day screening period (screening, $T_{\text{сп}}$), a course of treatment was conducted for three days, which ended with a control period. On the first, second, and third day of the treatment course (T_{reatmC1} , T_{reatmC2} , and T_{reatmC3} , respectively), all subjects received the prescribed therapy and underwent examinations. During the control period (ContrP – the first day after the end of the treatment course), patients had the opportunity to inform the researcher about the development of adverse reactions. At the same time, the subjects were re-examined and underwent laboratory tests.

It was found that in the regimen of twice-daily intravenous administration of the studied detoxifier for 3 days in patients of the main group, a statistically significant decrease in the level of MCP both at 280 nm and at 254 nm, as well as AST, ALT, amylase activities and creatinine and total bilirubin contents. The next day after the completion of the therapy course, the levels of these indicators in the main group of subjects were statistically significantly lower compared to the corresponding indicators of the control group.

Also, the new Ukrainian infusion solution N-chlorthaurin, which is a fixed combination of sodium hypochlorite and sodium chloride, as well as aminoethanesulfonic acid, shows distinct detoxification properties in complex therapy in patients with acute peritonitis and also has economic advantages in monetary terms compared to the reference products.

Key words: clinical efficacy, N-chlorthaurine, acute peritonitis, detoxification

ORCID ID авторів:

Кузьмініх С. С. – ORCID ID 0000-0002-3809-663X;

Макаренко О. В. – ORCID ID 0000-0001-8730-1081.

Надійшла: 30 листопада 2022 р.

Прийнята до друку: 21 грудня 2022 р.

Контактна особа: Кузьмініх Семен Сергійович, спеціаліст по проведенню клінічних досліджень, лікар-хірург, аспірант, кафедра фармакології, Дніпровський державний медичний університет МОЗ України, буд. 9, вул. Володимира Вернадського, м. Дніпро, 49044. Тел.: + 38 0 56 766 48 48. Електронна пошта: kuzminykh.semyon@gmail.com