

©Д. В. Литкін<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-4173-3046>  
©М. В. Халавка<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0003-4339-1681>  
©Я. Б. Лехмак<sup>3</sup> <https://orcid.org/0009-0008-3431-2201>  
©І. С. Щербаков<sup>4</sup> <https://orcid.org/0009-0009-0463-5613>  
©Є. В. Коваленко<sup>3</sup> <https://orcid.org/0009-0009-6007-5809>

<sup>1</sup>Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

<sup>2</sup>Медичний університет Любліна, Люблін, Польща

<sup>3</sup>Військово-медичний клінічний центр Північного регіону, Харків, Україна

<sup>4</sup>Командування Медичних сил, Київ, Україна

### ПОГЛЯД НА ПЕРСПЕКТИВИ МЕДИЧНОГО ВИКОРИСТАННЯ ГІПЕРТОНІЧНОГО РОЗЧИНУ НАТРІЮ ХЛОРИДУ В СИСТЕМІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я ЗБРОЙНИХ СИЛ УКРАЇНИ

**РЕЗЮМЕ.** Мета – первинний пошук систематичних оглядів та досліджень мета-аналітичного характеру, в яких висвітлено результати лікування пацієнтів із черепно-мозковою травмою (ЧМТ) на тлі гіперосмотичної терапії гіпертонічним розчином натрію хлориду в порівнянні з манітолом.

**Матеріал і методи.** Клінічне питання щодо впливу на показник смертності пацієнтів з ЧМТ гіперосмотичної терапії гіпертонічним розчином натрію хлориду в порівнянні з манітолом сформульоване користуючись принципом PICO. Пошук проводили серед мета-аналізів та систематичних оглядів в базі PubMed упродовж останніх 5 років (2019–2024 рр.) за дескрипторами: «traumatic brain injury» AND «hypertonic saline» AND «mannitol» AND («mortality» OR «survival rate»). До літературного огляду було включено 10 досліджень.

**Результати.** В усіх з десяти проаналізованих систематичних оглядів та мета-аналізів зроблено висновок, що між розчином хлориду натрію та манітолом немає вагомих відмінностей щодо впливу на смертність пацієнтів з ЧМТ та підвищеним ВЧТ. Однак ряд досліджень вказує на певні вторинні переваги ГТР перед манітолом, як то: більша частота успішного лікування ВЧТ, покращення ЦПТ протягом 30–60 хв після гіперосмолярної терапії, скорочення терміну перебування у відділенні інтенсивної терапії, тривалості терапевтичного ефекту.

**Висновки.** Впровадження застосування гіпертонічного розчину натрію хлориду для лікування пацієнтів з ЧМТ у лікарську практику є виправданим, проте фізична доступність даного лікарського засобу обмежена. На думку авторів, найперспективнішим варіантом є запровадження екстемпорального виготовлення гіпертонічного розчину натрію хлориду на базі аптек військових госпіталів та військово-медичних клінічних центрів.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** черепно-мозкова травма; гіпертонічний розчин натрію хлориду; манітол; смертність; виживання.

**Вступ.** Надання вичерпної, адекватної та своєчасної медичної допомоги на кожному етапі медичної евакуації є невід'ємною складовою процесу медичного забезпечення в Збройних Силах України. Така допомога повинна базуватися на чинних нормативно-правових актах й медико-технологічній документації та відповідати чинній Воєнно-медичній доктрині України, національній Стратегії розвитку системи охорони здоров'я, а також засадам доказової медицини. Однак іноді найкращі «інструменти» для надання допомоги можуть не відповідати умовам локального регулятора, особливостям фармацевтичної промисловості та аптечному асортименту в тому чи іншому регіоні. Також на це можуть впливати і особливості локального фармацевтичного ринку, через що реєстрація тих чи інших лікарських засобів стає просто не вигідною через наявність більш сильного конкурента або за умов регіональних та історичних особливостей надання медичної допомоги.

За даними відкритих літературних джерел, в яких узагальнена медична інформація, що стосується періоду повномасштабного вторгнення, поранення голови в загальній структурі уражень за локалізацією можуть сягати до 19,1 % від загальної кількості [1]. Також варто відзначити, що за даними архівних матеріалів висновків експертів судово-медичної експертизи щодо тіл загиблих військовослужбовців, відкриті та закриті черепно-мозкові травми спостерігалися в 15 % та 17 % випадків відповідно [2].

Будь-яка черепно-мозкова травма (ЧМТ), в свою чергу, потенційно може стати причиною розвитку набряку головного мозку [3]. Усунення набряку мозку має вирішальний вплив на прогноз виживання пацієнтів після ЧМТ, оскільки він підвищує внутрішньочерепний тиск (ВЧТ), погіршує церебральний перфузійний тиск (ЦПТ) та оксигенацію головного мозку, сприяє додатковим ішемічним ушкодженням, неврологічним порушенням, дислокаційним синдромам тощо. Набряк мозку є

основною причиною внутрішньолікарняної смертності, яка зустрічається у більше ніж 60 % пацієнтів із тяжкими травмами голови та у близько 15 % пацієнтів, що мали задовільні початкові результати комп'ютерної томографії. Крім того, протягом всього процесу лікування масивних уражень при важкій ЧМТ зберігаються ризики розвитку вторинного набряку та внутрішньочерепної гіпертензії [4]. А враховуючи те, що допомога на догоспітальних етапах медичної евакуації обмежена в силах та засобах щодо діагностики й лікування, своєчасні та адекватні заходи щодо усунення набряку головного мозку на цих ранніх етапах є вкрай важливим критерієм виживання пацієнтів із ЧМТ.

Основою медикаментозного лікування підвищеного внутрішньочерепного тиску є гіперосмолярна терапія, для якої у світовій практиці застосовують манітол або гіпертонічний розчин натрію хлориду. Протягом майже століття манітол був «золотим стандартом» осмотичного засобу. Проте за період його активного клінічного використання все більше почали викликати занепокоєння ризики небажаних побічних ефектів на тлі його застосування, зокрема гіпонатріємія, гіперкаліємія та гостре ураження нирок. Через це за останні кілька десятиліть гіпертонічний розчин натрію хлориду стали все частіше розглядати в якості кращої альтернативи, що позбавлена таких недоліків манітолу, як, наприклад, частий синдром «рикошету» при повторних інфузіях, невід'ємний осмотичний діурез та нефротоксичність [5, 6].

Перше зростання інтересу до гіпертонічного розчину натрію хлориду (далі – ГТР) під час широкомасштабного вторгнення відбулося після набуття чинності наказу Міністерства охорони здоров'я України від 16 липня 2024 року № 1237 «Про затвердження нових клінічних протоколів за темою «Бойова травма». Одним із затверджених цим наказом медико-технологічних документів був новий клінічний протокол «Нейрохірургія і тяжка травма голови (бойові поранення)», який, по суті, був перекладом клінічної настанови JOINT TRAUMA SYSTEM CLINICAL PRACTICE GUIDELINE «Neurosurgery and Severe Head Injury (CPG ID:30)». У розділі «Транспортування пацієнта» даної настанови зазначається, що у разі, якщо лікування внутрішньочерепної гіпертензії необхідно виконати до перевезення, то рекомендовано розпочати гіперосмотичну терапію або 3 % розчином натрію хлориду, або манітолом. Варто зазначити, що саме манітол в цій настанові розглядають в якості альтернативної лінії терапії [7].

**Матеріал і методи дослідження.** Метою даного дослідження був первинний пошук систематичних оглядів та досліджень мета-аналітичного характеру, в яких висвітлено результати лікуван-

ня пацієнтів з ЧМТ на тлі гіперосмотичної терапії гіпертонічним розчином натрію хлориду у порівнянні з манітолом.

Для пошуку літературних джерел щодо порівняння цих двох варіантів гіперосмотичної терапії цілком логічним було сформулювати клінічне питання, користуючись принципом PICO (population (популяція), intervention (інтервенція), comparison (порівняння), outcome (результат)). Враховуючи те, що в умовах активних бойових дій основним пріоритетом є збереження життя пораненого, саме цей аспект був покладений у формулювання клінічного питання: **«Чи зменшує смертність гіперосмотична терапія гіпертонічним розчином натрію хлориду в порівнянні з манітолом у пацієнтів з ЧМТ?»**

Пошук проводили серед мета-аналізів та систематичних оглядів в базі PubMed впродовж останніх 5 років (2019–2024 рр.) (табл. 1) за дескрипторами: «traumatic brain injury» AND «hypertonic saline» AND «mannitol» AND («mortality» OR «survival rate»). Після пошуку з отриманих 15 результатів виключили повтори (1), відкликані дослідження (1) та дослідження, які або виключно складалися з педіатричних пацієнтів (2), або включали велику частку таких (1). Дослідження, що включало незначну кількість педіатричних пацієнтів, було вирішено залишити в огляді літератури, оскільки воно не містило кількісного аналізу.

**Результати й обговорення.** З десяти проаналізованих систематичних оглядів та мета-аналізів в усіх роботах зроблено висновок, що між розчином хлориду натрію та манітолом немає вагомих відмінностей щодо впливу на смертність пацієнтів з ЧМТ та підвищеним ВЧТ. Однак, ряд досліджень вказує на певні вторинні переваги ГТР перед манітолом, як то: більша частота успішного лікування ВЧТ [8], покращення ЦПТ протягом 30–60 хв після гіперосмолярної терапії [9, 10], скорочення терміну перебування у відділенні інтенсивної терапії [10], тривалості терапевтичного ефекту [10] (табл. 1).

Також в оглядовій частині одного з досліджуваних систематичних оглядів повідомлялося, що ГТР може бути ефективнішою альтернативою щодо збільшення виживання у пацієнтів з ЧМТ, ускладненою геморагічним шоком [6]. Через свій діуретичний ефект манітол протипоказаний пацієнтам з гіповолемією, в той час як ГТР не має істотного діуретичного ефекту і, отже, сприяє підтримці гемодинамічної стабільності та цільового показника ЦПТ. Саме таку особливість пацієнтів необхідно враховувати в умовах бойових дій, оскільки травма голови має високий ризик бути поєднаною з пораненням кінцівок та інших ділянок [11].

Таблиця 1. Результати аналізу систематичних оглядів та мета-аналізів за 2019–2024 роки в базі даних Pubmed щодо порівняння впливу на показник смертності (неуточнений) від застосування гіпертонічного розчину хлориду натрію та манітолу у пацієнтів з черепно-мозковою травмою

Назва дослідження	Автор та рік публікації	Джерела інформації	Результати дослідження	Висновки	Посилання
1	2	3	4	5	6
<b>Hypertonic saline or mannitol for treating elevated intracranial pressure in traumatic brain injury: a meta-analysis of randomized controlled trials</b>	Gu J. et al., 2019	Кількісний аналіз: 12 РКД (438 пацієнтів)	<b>Смертність:</b> ГТР та манітол не мали відмінностей щодо впливу на показник смертності протягом періоду спостереження (RR = 0.78, 95 % CI [0.53; 1.16], p = 0.216; 6 досліджень, n = 317, I <sup>2</sup> = 0 %, p = 0.957). <b>Інші показники:</b> ГТР та манітол не мали відмінностей щодо впливу на показники: максимального зниження ВЧТ (MD = -0.16, 95 % CI [-0.59; 0.27], p = 0.473; 11 досліджень, n = 418, I <sup>2</sup> = 30,4 %, p = 0.149), поліпшення функціональних наслідків за шкалою наслідків Глазго (RR = 1.17, 95 % CI [0.89; 1.54], p = 0.258; 5 досліджень, n = 285, I <sup>2</sup> = 30,3 %, p = 0.220). ГТР переважав манітол за показниками: успішності контролю ВЧТ (RR = 1.06, 95 % CI [1.00; 1.13], p = 0.044; 8 досліджень, n = 218, I <sup>2</sup> = 0 %, p = 0.456), а також вірогідно збільшував вміст сироваткового натрію протягом 6 годин після інфузії (MD = 5.30, 95 % CI [4.37; 6.22], p < 0.001; 7 досліджень, n = 159, I <sup>2</sup> = 38,4 %, p = 0.123) та осмоляльність сироватки крові (MD = 3.03, 95 % CI [0.18; 5.88], p = 0.037; 5 досліджень, n = 108, I <sup>2</sup> = 58,4 %, p = 0.048)	Результати не дають конкретних рекомендацій щодо вибору ГТР або манітолу в якості препарату першої лінії для пацієнтів з ЧМТ із підвищеним ВЧТ. Однак при рефрактерній внутрішньочерепній гіпертензії використання ГТР є пріоритетним	[8]
<b>Hypertonic saline versus mannitol for the treatment of increased intracranial pressure in traumatic brain injury</b>	DeNett T. et al., 2019	Огляд: 8 досліджень, з яких 4 мета-аналізи та 3 РКД (1127 пацієнтів)	<b>Смертність:</b> Цей огляд не зміг визначити, який агент мав вищу ефективність щодо зменшення рівня смертності (та інших факторів, окрім зниження ВЧТ) через недостатній розмір вибірки досліджень та варіації методологічних факторів. <b>Інші показники:</b> ГТР та манітол не мали відмінностей щодо впливу на показник зниження ВЧТ при ЧМТ	Автори припускають ймовірність того, що ГТР може мати вищу ефективність, порівняно з манітолом. Але для підтвердження цього необхідні подальші багатоцентрові клінічні дослідження з обов'язковою оцінкою виживання пацієнтів	[12]
<b>Hypertonic saline versus other intracranial pressure-lowering agents for people with acute traumatic brain injury</b>	Chen H. et al., 2020	Огляд: 6 РКД (287 пацієнтів). Кількісний аналіз: 2 РКД (85 пацієнтів)	<b>Смертність:</b> ГТР та манітол не мали відмінностей щодо впливу на смертність протягом 6 місяців після виписки з лікарні (RR = 0.84, 95 % CI [0.46; 1.55], p = 0.58; 2 дослідження, n = 85, I <sup>2</sup> = 0 %, p = 0.40). В 2 дослідженнях повідомляли, що ГТР та манітол не мали відмінностей щодо впливу на короткострокову смертність (до виписки з лікарні). <b>Інші показники:</b> ГТР та манітол не мали відмінностей щодо впливу на неврологічні функціональні наслідки за дихотомічно перетвореною шкалою наслідків Глазго, де найгіршими наслідками вважали смерть або важку інвалідизацію впродовж 6 місяців (RR = 1.09, 95 % CI [0.82; 1.44], p = 0.57; 2 дослідження, n = 85, I <sup>2</sup> = 67 %, p = 0.007)	Базуючись на обмежених даних, є слабкі докази того, що ГТР не відрізняється від манітолу щодо ефективності та безпеки стосовно довгострокових наслідків гострої ЧМТ. Докази для всіх результатів вважаються дуже низькими за шкалою GRADE	[13]

1	2	3	4	5	6
<b>Effects of hypertonic saline versus mannitol in patients with traumatic brain injury in prehospital, emergency department, and intensive care unit settings: a systematic review and meta-analysis</b>	Miyoshi Y. et al., 2020	Кількісний аналіз: 4 РКД (125/134 пацієнтів включено до аналізу)	<b>Смертність:</b> ГТР та манітол не мали відмінностей щодо впливу на показники: смертності з усіх причин у період спостереження за пацієнтом (RR = 0.82, 95 % CI [0.49; 1.37], p = 0.44; 3 дослідження, n = 105, I <sup>2</sup> = 0 %, p=0.71), 90-денної смертності (RR = 0.54, 95 % CI [0.23; 1.27], p = 0.16; 2 дослідження, n = 58, I <sup>2</sup> = 25 %, p=0.25) та 180-денної смертності (RR = 0.82, 95 % CI [0.45; 1.52], p = 0.53; 2 дослідження, n = 85, I <sup>2</sup> = 0 %, p = 0.40). <b>Інші показники:</b> ГТР та манітол не мали відмінностей щодо впливу на показники: частоти сприятливих неврологічних функціональних наслідків (RR = 1.06, 95 % CI [0.77; 1.47], p = 0.71; 3 дослідження, n = 105, I <sup>2</sup> = 48 %, p=0.14), зниження ВЧТ (MD = -1.90, 95 % CI [-6.90; 3.10], p = 0.46; 2 дослідження, n = 58, I <sup>2</sup> = 62 %, p=0.1) та вмісту сироваткового натрію після інфузії (MD = 2.60, 95 % CI [-2.76; 7.97], p = 0.34; 3 дослідження, n = 105, I <sup>2</sup> = 85 %, p=0.001).	Мета-аналіз не показав суттєвої різниці між ГТР та манітолом у впливі на показник смертності від усіх причин у пацієнтів з ЧМТ. Доказовість результатів була визнана дуже низькою	[14]
<b>Optimal Dose and Concentration of Hypertonic Saline in Traumatic Brain Injury: A Systematic Review</b>	Susanto M. et al., 2022	Огляд: 19 досліджень, з яких 8 мета-аналізів та 7 РКД (4576 пацієнтів)	<b>Смертність:</b> Окремі дослідження не визначають відмінностей між ГТР та манітолом щодо впливу на показники короткострокової та довгострокової смертності. <b>Інші показники:</b> Вісім досліджень показали, що ГТР є більш ефективним, ніж манітол, щодо зменшення ВЧТ при ЧМТ, в той час як інші 11 досліджень прийшли до висновку, що манітол і ГТР мають однакову ефективність у еквімолярних концентраціях (в т.ч. 4 дослідження – у пацієнтів з тяжкою ЧМТ). Окремі дослідження показали, що ГТР переважав манітол за показниками: тривалості впливу на контроль ВЧТ, церебрального перфузійного тиску, частоти сприятливих наслідків післяопераційного стану за шкалою коми Глазго. Крім того, окремі дослідження зробили висновок, що ГТР може бути більш безпечним та ефективним для лікування пацієнтів з гіповолемією, гіпонатріємією, нирковою недостатністю та для лікування пацієнтів із тяжкою ЧМТ з нападами рефрактерного підвищення ВЧТ	ГТР заслуговує на розгляд в якості альтернативи манітолу. Дослідження пропонує концентрацію ГТР 3 %, як найбільш оптимальну	[6]
<b>Comparison of different concentrations of hypertonic saline in patients with traumatic brain injury: Evidence from direct and indirect comparisons</b>	Wang X. et al., 2022	Кількісний аналіз: 13 РКД (593 пацієнти)	<b>Смертність:</b> В прямому мета-аналізі ГТР переважав манітол за показником зниження смертності від усіх причин в період спостереження (RR = 0,67; 95 % CI [0.45; 0.99], p = 0.05; 6 досліджень, n = 318, I <sup>2</sup> = 1 %, p = 0.41). <b>Інші показники:</b> В прямому мета-аналізі ГТР та манітол не мали відмінностей щодо результатів зменшення ВЧТ після інфузії (MD = -0,18; 95 % CI [-0.52; 0.16], p = 0.30; 10 досліджень, n = 1549, I <sup>2</sup> = 42 %, p = 0.07)	Серед пацієнтів із ЧМТ застосування ГТН асоціювалося зі зниженням смертності від усіх причин. За результатами мережевого мета-аналізу додатково зроблені висновки, що, ймовірно, ГТР 5 %, порівняно з іншими концентраціями, найбільше асоціюється із зменшенням смертності, а ГТР 10 % і 15 % – з ефективнішим зниженням ВЧТ	[15]



1	2	3	4	5	6
<b>Hypertonic saline for traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis</b>	Gharizadeh N. et al., 2022	Огляд: 8 досліджень, 4 з яких РКД (248 пацієнтів). Кількісний аналіз: 3 дослідження, 1 з яких РКД (70 пацієнтів)	<b>Смертність:</b> В 3 дослідженнях ГТР та манітол не мали відмінностей щодо впливу на показник смертності. <b>Інші показники:</b> Після інфузії ГТР ВЧТ у пацієнтів із ЧМТ зменшувався на 35,9 % (95 % CI [15.0; 56.9], $p = 0.001$ ; 3 дослідження, $n = 70$ , $I^2 = 0$ %, $p = 0.98$ ). У 2 дослідженнях повідомляли, що ГТР та манітол не мали відмінностей щодо впливу на тривалість перебування у відділенні інтенсивної терапії або перебування в стаціонарі. В 3 дослідженнях – про відсутність різниці впливу на неврологічний статус, який було оцінено за шкалою наслідків Глазго	Згідно з наявними доказами, ГТР має відносно подібну ефективність до манітолу, який вважається золотим стандартом терапії ЧМТ, щодо зниження рівня смертності та покращення неврологічного стану пацієнтів	[16]
<b>Hypertonic Saline Versus Other Intracranial-Pressure-Lowering Agents for Patients with Acute Traumatic Brain Injury: A Systematic Review and Meta-analysis</b>	Bernhardt K. et al., 2023	Огляд: 10 РКД (760 пацієнтів). Кількісний аналіз: 6 РКД (538 пацієнтів)	<b>Смертність:</b> ГТР та манітол не мали відмінностей щодо впливу на смертність від всіх причин впродовж 6 місяців (RR = 0.96, 95 % CI [0.60; 1.55], $p = 0.87$ ; 5 досліджень, $n = 486$ , $I^2 = 41$ %, $p = 0.15$ ). <b>Інші показники:</b> ГТР та манітол не мали відмінностей щодо впливу на показники: оцінки функціональних наслідків за шкалою наслідків Глазго впродовж 6 місяців (RR = 0.82, 95 % CI [0.48; 1.40], $p = 0.47$ ; 2 дослідження, $n = 406$ , $I^2 = 45$ %, $p = 0.18$ ), частоти неконтрольованого зростання ВЧТ після інфузії (RR = 0.52, 95 % CI [0.26; 1.04], $p = 0.07$ ; 3 дослідження, $n = 423$ , $I^2 = 23$ %, $p = 0.27$ ), тривалості перебування в стаціонарі (RR = 2.36, 95 % CI [0.53; 5.25], $p = 0.11$ ; 3 дослідження, $n = 89$ , $I^2 = 0$ %, $p = 0.73$ ) або відділенні інтенсивної терапії (RR = -0.44, 95 % CI [-2.85; 1.97], $p = 0.72$ ; 3 дослідження, $n = 89$ , $I^2 = 0$ %, $p = 0.80$ ). Крім того, 2 дослідження з 4, де реєстрували цей показник, продемонстрували підвищений ризик гіпернатріємії на тлі застосування ГТР, порівняно з компаратором (RR 2.13, 95 % CI [1.09; 4.17], $p = 0.03$ ; 2 дослідження, $n = 386$ , $I^2 = 0$ %, $p = 0.82$ )	Результати не підтверджують жодних доказів щодо більшої ефективності ГТР порівняно з іншими гіперосмолярними агентами, що знижують ВЧТ (манітол). Однак цей висновок ґрунтується на доказах від дуже низького до низького рівня доказовості	[17]
<b>Effectiveness of hypertonic saline infusion in management of traumatic brain injury: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials</b>	Cai L. et al., 2024	Кількісний аналіз: 15 РКД (624 пацієнта)	<b>Смертність:</b> ГТР та манітол не мали відмінностей щодо впливу на смертність (RR = 0.70, 95 % CI [0.44; 1.12], $p = 0.14$ ; 3 дослідження, $n = 90$ , $I^2 = 0$ %, $p = 0.96$ ). <b>Інші показники:</b> ГТР та манітол не мали відмінностей щодо впливу на показники: неврологічних функціональних наслідків (RR = 1.23, 95 % CI [0.77; 1.63], $p = 0.54$ ; 5 досліджень, $n = 258$ , $I^2 = 28$ %, $p = 0.24$ ), успішності лікування ВЧТ (RR = 1.05, 95 % CI [1.00; 1.10], $p = 0.07$ ; 8 досліджень, $n = 214$ , $I^2 = 0$ %, $p = 0.47$ ), зниження ВЧТ через 30–60 хв після інфузії (MD = -0.11, 95 % CI [-0.65; 0.42], $p = 0.68$ ; 9 досліджень, $n = 1211$ , $I^2 = 29$ %, $p = 0.19$ ), зниження ВЧТ через 90–120 хв після інфузії (MD = 2.00, 95 % CI [-1.01; 5.01], $p = 0.19$ ; 3 дослідження, $n = 642$ , $I^2 = 51$ %, $p = 0.13$ ), ЦПТ через 90–120 хв після інфузії (MD = 1.61, 95 % CI [-0.18; 3.39], $p = 0.08$ ; 2 дослідження, $n = 622$ , $I^2 = 31$ %, $p = 0.23$ ), частоти не-ефективності лікування (MD = 0.50, 95 % CI [0.23; 1.11], $p = 0.09$ ; 4 дослідження, $n = 622$ , $I^2 = 48$ %, $p = 0.13$ ). ГТР переважав манітол щодо покращення ЦПТ через 30–60 хв після інфузії (MD = 4.84, 95 % CI [4.21; 5.47], $p < 0.00001$ ; 4 дослідження, $n = 455$ , $I^2 = 0$ %, $p = 0.56$ )	Результати свідчать про те, що як ГТР, так і манітол є ефективними варіантами лікування для зниження ВЧТ при ЧМТ та покращення прогнозів. Проте, необхідні подальші дослідження для більш детального порівняння та вивчення впливу на довгострокові результати	[9]

1	2	3	4	5	6
Comparing the effects of mannitol and hypertonic saline in severe traumatic brain injury patients with elevated intracranial pressure: a systematic review and meta-analysis	Karamian A. et al., 2024	Кількісний аналіз: 15 досліджень, 8 з яких РКД (637 пацієнтів)	<p><b>Смертність:</b> ГТР та манітол не мали відмінностей щодо впливу на смертність впродовж періоду до 6 місяців (RR 1.55, 95 % CI [0.98; 2.47], <math>p = 0.06</math>; 5 досліджень, <math>n = 176</math>, <math>I^2 = 0\%</math>, <math>p = 0.41</math>).</p> <p><b>Інші показники:</b> ГТР та манітол не мали відмінностей щодо впливу на показники: загального терміну перебування в стаціонарі (MD = -5.29, 95 % CI [-11.73; 1.14], <math>p = 0.11</math>; 4 дослідження, <math>n = 211</math>, <math>I^2 = 75\%</math>, <math>p &lt; 0.01</math>), частоти сприятливих функціональних наслідків (<math>\geq 4</math> за шкалою наслідків Глазго) впродовж періоду до 6 місяців (RR = 0.92, 95 % CI [0.11; 7.96], <math>p = 0.94</math>; 3 дослідження, <math>n = 105</math>, <math>I^2 = 56\%</math>, <math>p = 0.13</math>), зниження ВЧТ через 30–60 хв після інфузії (MD = 0.30, 95 % CI [-1.14; 1.75], <math>p = 0.68</math>; 6 досліджень, <math>n = 1252</math>, <math>I^2 = 62\%</math>, <math>p = 0.02</math>), зниження ВЧТ через 90–120 хв після інфузії (MD = 2.77, 95 % CI [-2.90; 8.44], <math>p = 0.34</math>; 3 дослідження, <math>n = 227</math>, <math>I^2 = 87\%</math>, <math>p &lt; 0.01</math>), ЦПТ через 90–120 після інфузії (MD = -1.35, 95 % CI [-6.54; 3.84], <math>p = 0.61</math>; 3 дослідження, <math>n = 227</math>, <math>I^2 = 45\%</math>, <math>p = 0.16</math>).</p> <p>Також повідомляється про відсутність різниці за показниками частоти неефективності лікування (3 дослідження), середнього артеріального тиску через 30 хвилин після інфузії (5 досліджень) та середнього артеріального тиску через 10 хвилин після інфузії (3 дослідження).</p> <p>ГТР переважав манітол щодо впливу на показники: покращення ЦПТ через 90–120 після інфузії (MD = -3.28, 95 % CI [-6.04; -0.51], <math>p = 0.02</math>; 5 досліджень, <math>n = 764</math>, <math>I^2 = 39\%</math>, <math>p = 0.16</math>), скорочення терміну перебування у відділенні інтенсивної терапії (MD = 1.18, 95 % CI [0.44; 1.92], <math>p &lt; 0.01</math>; 5 досліджень, <math>n = 261</math>, <math>I^2 = 0\%</math>, <math>p = 0.97</math>) та тривалості терапевтичного ефекту (MD = 0.67, 95 % CI [-1.00; -0.33], <math>p &lt; 0.01</math>; 4 дослідження, <math>n = 872</math>, <math>I^2 = 0\%</math>, <math>p = 0.99</math>)</p>	ГТР може бути більш прийнятним варіантом терапії, ніж манітол, для зниження ВЧТ у пацієнтів з ЧМТ. Однак переваги ГТР перед манітолом мають бути додатково досліджені добре спланованими багатоцентричними РКД, щоб визначити найкращу стратегію контролю ВЧТ	[10]

Примітка. В окремих дослідженнях використовували ГТР більшої концентрації ніж 3 %, манітол меншої концентрації ніж 20 % та/або додаткові розчинники. В окремих дослідженнях були включені пацієнти іншими діагнозами, окрім ЧМТ. РКД – рандомізовані клінічні дослідження. ЧМТ – черепно-мозкова травма. ВЧТ – внутрішньочерепний тиск. ЦПТ – церебральний перфузійний тиск. RR – відносний ризик. MD – середня різниця. CI – довірчий інтервал. P – рівень статистичної значущості.  $I^2$  – варіабельність. n – кількість пацієнтів, або кількість проаналізованих подій у досліджах з повторними вимірюваннями. Представлення кількісних даних за схемою – (сила ефекту; гетерогенність).

Щодо світової практики використання ГТР на догоспітальному етапі, то воно було регламентоване Tactical Combat Casualty Care (TCCC) Guidelines (від 25.01.2024). Так, на рівні допомоги TFC (Tactical Field Care) при підозрі на ЧМТ середнього або тяжкого ступеня, за наявності симптомів вклинення головного мозку на тлі високого ВЧТ рекомендовано внутрішньовенне введення 250 мл 3 %/5 % ГТР або 30 мл 23,4 % ГТР (до 2 доз) [18].

Також, наказом Міністерства оборони України від 29 червня 2024 № 436 «Про затвердження Обсягів надання домедичної допомоги, які надаються під час ведення бойових дій та підготовки сил безпеки і сил оборони за призначенням у тактич-

них умовах» гіпертонічний розчин натрію хлориду був регламентований для використання військовослужбовцями з метою надання допомоги постраждалим на середньому та вищому рівнях домедичної допомоги розширеної [19]. В рамках даного наказу не уточнено шлях введення, режим введення, доза та концентрація засобу, а також умови, за яких ГТР використовується з терапевтичною метою (рис. 1).

З метою приведення індивідуальних та групових комплектів до вимог вищезазначеного документу, трохи пізніше вийшов ще один наказ Міністерства оборони України від 24 липня 2024 року № 506 «Про затвердження Переліків лікарських

Додаток 2 до Обсягів надання домедичної допомоги, які надаються під час ведення бойових дій та підготовки сил безпеки і сил оборони за призначенням у тактичних умовах (пункт 7)

**ПЕРЕЛІК лікарських засобів, які застосовуються військовослужбовцями для надання допомоги постраждалим**

№ з/п	Лікарський засіб	Домедична допомога*	Домедична допомога розширена		
			базовий рівень*	середній рівень	вищий рівень
1	2	3	4	5	6
1	Натрію хлорид 0,9 %			+	+
2	Збалансовані кристалоїди			+	+
3	Гіпертонічний розчин натрію хлорид			+	+
4	Епінефрин			+	+
5	Дексаметазон			+	+

Рис. 1. Фрагмент Додатку 2 до Обсягів надання домедичної допомоги, які надаються під час ведення бойових дій та підготовки сил безпеки і сил оборони за призначенням у тактичних умовах (пункт 7) (наказ МОУ від 29.06.2024 №436).

**ПЕРЕЛІК лікарських засобів та медичних виробів, якими забезпечується особовий склад сил безпеки і сил оборони в складі наплічника медичного бойового медика/ старшого бойового медика (НМБМ)**

**I. Лікарські засоби<sup>1</sup>**

№ з/п	Найменування	Одиниця виміру	Кількість
1	2	3	4
6	Оральний трансмукозний фентанілу цитрат 800 мкг, у формі льодяників <sup>2</sup>	шт.	5
13	Натрію хлорид 0,9%, розчин для інфузій, 400 мл (500 мл), за виключенням скляної тари або Збалансовані кристалоїди, розчин для інфузій, 400 мл (500 мл), за виключенням скляної тари	шт.	2
22	Метоклопрамід, розчин для ін'єкцій <sup>3</sup>	мг	50
23	Гіпертонічний розчин натрію хлориду 3% або 5%, 250 мл	фл.	1
24	Атропін, розчин для ін'єкцій <sup>3</sup>	мг	4
25	Лідокаїн 2%, розчин для ін'єкцій	мг	80
26	Хлоргексидин біглоконат 0,05% / хлоргексидину глюколат 2% (4%) <sup>2</sup> 100 мл, за виключенням скляної тари	фл.	1

**Примітки:**  
<sup>1</sup> Лікарські засоби можуть комплектуватися безпосередньо перед виїздом наплічників військовослужбовцям (співробітникам).  
<sup>2</sup> Застосовується у разі державної реєстрації відповідно до статті 9 Закону України «Про лікарські засоби».  
<sup>3</sup> Комплектується лише для військовослужбовців (співробітників), які надають об'єм домедичної допомоги розширеної вищої рівня.

Рис. 2. Фрагменти Переліку лікарських засобів та медичних виробів, якими забезпечується особовий склад сил безпеки і сил оборони в складі наплічника медичного бойового медика / старшого бойового медика (НМБМ) (наказ МОУ від 24.07.2024 №506).

засобів та медичних виробів, якими забезпечується особовий склад сил безпеки і сил оборони для надання домедичної допомоги». В Переліку лікарських засобів та медичних виробів, якими забезпе-

чується особовий склад сил безпеки і сил оборони в складі наплічника медичного бойового медика / старшого бойового медика (НМБМ) до наказу зазначається гіпертонічний розчин натрію хлориду 3 % або 5 %, 250 мл (1 фл.) [20]. Варто відзначити, що дана позиція в наказі не нотована примітками, зокрема «Застосовується у разі державної реєстрації відповідно до статті 9 Закону України «Про лікарські засоби», на відміну від інших незареєстрованих лікарських засобів, або «за виключенням скляної тари», на відміну від інших рідких лікарських форм (рис. 2).

Разом з тим, згідно з даними Державного реєстру лікарських засобів України, на сьогодні можна знайти лише 1 чинне реєстраційне посвідчення на препарати гіпертонічного розчину натрію хлориду: UA/16211/01/01 з необмеженим терміном дії на розчин для інфузій, 50 мг/мл; по 200 мл у пляшках; по 200 мл, 400 мл у контейнерах полімерних виробництва ТОВ «Юрія-Фарм» (Україна) [21].

Пошук за допомогою інформаційно-пошукового ресурсу «TABLETKI.UA» демонструє повну відсутність фізичної доступності даного засобу в асортименті аптечних закладів України [22]. Аналогічну інформацію можна отримати за допомогою порталу «Ліки Контроль», де в характеристиках до зазначеного лікарського засобу відсутня інформація про ціни в аптеках [23]. На офіційному сайті виробника користуючись пошуковою системою сайту також не вдається знайти інформацію або згадування про продукт [24].

Вищенаведені факти опосередковано можуть вказувати на те, що з високою вірогідністю компанія-виробник відмовилася від виробництва та підтримки продукту. Інформація щодо наявності на складах виробника, можливих обсягів виробництва та поставок даного препарату не є публічною. Навіть припускаючи можливість екстреної мобілізації виробництва та забезпечення з боку виробника, варто вказати на неповну відповідність зареєстрованого засобу до вимог наказу МОУ від 24.07.2024 № 506 стосовно об'єму розчину в тарі (по 250 мл у флаконі – згідно наказу; по 200 мл у пляшках та по 200 мл або 400 мл у контейнерах полімерних – згідно реєстраційного посвідчення).

Таким чином, на сьогоднішній момент виконання вимог наказу МОУ від 24.07.2024 № 506 стосовно комплектування НМБМ є ускладненим. Одним з умовно простих рішень цього питання може бути екстрена державна реєстрація продуктів закордонних виробників в Україні або ввезення незареєстрованих лікарських засобів у вигляді міжнародної гуманітарної допомоги за окремим рішенням центрального органу виконавчої влади, що реалізує державну політику у сфері охорони здоров'я (рис. 3).



Рис. 3. Приклад іноземного продукту, який повністю відповідає вимогам наказу МОУ від 24.07.2024 №506 (взято з сайту: <https://www.canadamedical.net/sodium-chloride-injection-usp-baxjb1352.html>).

У Сполучених Штатах Америки як 3 %, так і 5 % гіпертонічний розчин ГРС наразі схвалені Управлінням з контролю за продуктами і ліками (FDA) для використання при гіпонатріємії та підвищеному ВЧТ [25].

Згідно з даними, що представлені на офіційній сторінці Drugs@FDA, яка містить інформацію про ліки, включаючи біологічні продукти, схвалені для використання людиною в Сполучених Шта-

тах, на даний момент декілька виробників отримали дозвіл на продаж та маркетинг 3 %, 5 % та 23, 4 % розчинів натрію хлориду цільового призначення [26]:

- 1) Sodium chloride 3 % in plastic container:
  - Sodium chloride 3 % in plastic container, BAXTER HEALTHCARE (NDA №019022);
  - Sodium chloride 3 % in plastic container, B BRAUN (NDA №019635);
  - Sodium chloride 3 % in plastic container, FRESenius KABI USA (ANDA № 209476);
- 2) Sodium chloride 5 % in plastic container:
  - Sodium chloride 5 % in plastic container, BAXTER HEALTHCARE (NDA № 019022);
  - Sodium chloride 5 % in plastic container, B BRAUN (NDA #019635);
- 3) Sodium chloride 23.4 % in plastic container:
  - Sodium chloride 23.4 % in plastic container, ABRAXIS PHARM (NDA № 019329).

Ще одним повністю логічним рішенням для розв'язання цієї проблеми може стати мобілізація вітчизняного фармацевтичного виробництва щодо випуску та реєстрації необхідних лікарських засобів.

Так, наприклад, на офіційному сайті виробництва ТОВ "Юрія-Фарм" представлена інформація щодо форм випуску ізотонічного розчину натрію хлориду 9 мг/мл, що свідчить про наявність виробничих можливостей з випуску інфузійних розчинів 250 мл у полімерному контейнері (рис. 4).

## Форма випуску

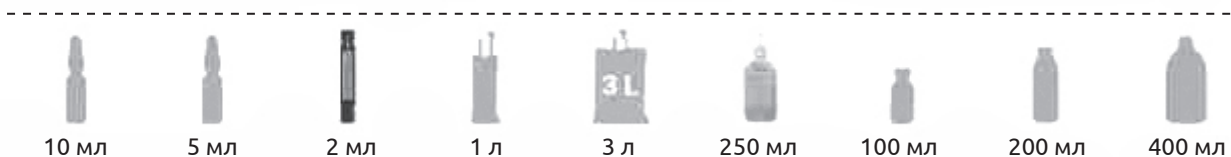


Рис. 4. Форми випуску ізотонічного розчину Натрію хлориду ТОВ "Юрія-Фарм" (взято з сайту: <https://www.uf.ua/product/natriyu-hlorid-r-n-0-9/>).

Так само, фармацевтична компанія «Дарниця» в пакеті своїх препаратів представляє щонайменше один розчин, який випускається у полімерному флаконі об'ємом 250 мл.

Окрім того, за даними офіційних сайтів виробників, українські компанії ТОВ «Новофарм-Біосинтез» та ПАТ «Інфузія» мають необхідні промислові можливості для випуску інфузійних розчинів у полімерних пакетах, які є ще більш легкими та зручними для використання в зоні Tactical Field Care (TFC) в порівнянні навіть з полімерним контейнером [27, 28].

Загалом практично будь-яка вітчизняна фармацевтична компанія, що має відповідні виробничі можливості для виготовлення інфузійних розчинів в полімерних контейнерах або полімерних

пакетах об'ємом 250 мл та має доступ до субстанції, може перевести лінію на виробництво ГРС та розпочати реєстрацію виробу.

Також існує ще одна проміжна альтернатива щодо можливості використання ГТР при наданні допомоги бойовими медиками в зоні TFC.

Так, за протоколом і розрахунками, якими користуються лікарі невідкладної допомоги в лікарні сера Чарльза Гайрднера Emergency (Physicians at Sir Charles Gairdner Hospital в Австралії [SCGHED.com]) за умови наявності 0,9 % розчину натрію хлориду об'ємом 250 мл у полімерному контейнері та 23,4 % розчину натрію хлориду в ампулі по 30 мл можливо досить швидко приготувати 3 % гіпертонічний розчин шляхом введення 26 мл гіпертонічного (23,4 %) розчину до 250 мл ізотонічного розчину (рис. 5).



### 3% Saline (Hypertonic)

**How to Prepare:** Add 26mls of Sodium Chloride 23.4% to 250mls of Sodium Chloride 0.9% IV bag.

Total volume: 276mls

Calculations:

250mL IV Bag	= 2.25g Sodium Chloride
26mL of 23.4% conc.	= 6.084g Sodium Chloride
276mL total volume	8.334g Sodium Chloride
$\frac{8.334g}{276mL} \times 100\% = 3.02\%$	

Formula done by R.Law (Clinical Pharmacist, G52)  
Document prepared by K.Hanstrum (CN, G52)  
June 2020

Рис. 5. Формула розрахунку екстреного приготування 3 % гіпертонічного розчину натрію хлориду (взято з сайту: <https://scghed.com/wp-content/uploads/2020/07/How-to-make-1.8-and-3-saline-solutions-from-hypertonic-saline-23.4.pdf>).

За умов перегляду складу НМБМ з можливістю реалізації даної маніпуляції, такий підхід дозволить покращити ергономічність вмісту наплічника, оскільки рішення готувати ГТР чи використати флакон фізіологічного розчину на інші потреби бойовий медик може приймати залежно від ситуації, а також мати опцію болюсного введення 23,4 % ГТР згідно ТССС. Однак, для реалізації цього підходу все одно необхідно забезпечення ампулами з 23,4 % ГТР, які необхідно ввозити або виготовляти.

Оскільки будь-який з вищенаведених варіантів потребує домовленості з постачальником/виробником, а також не є миттєвим рішенням, існує ще одна альтернатива, а саме екстемпоральне виробництво ГТР на базі аптек військово-медичних клінічних центрів та військових госпіталів адміністративно-територіальних зон відповідальності. Така альтернатива може зекономити час та кошти державі, а також сприяти розповсюдженню досвіду медичного використання ГТР починаючи від госпітальної ланки закінчуючи медичними підрозділами бригад, проте теж має певні обмеження.

У країнах Центральної Європи у кожній лікарні працюють виробничі або міжлікарняні аптеки, які готують ліки на вимогу. Виробництво екстемпоральних ліків здійснюється там згідно зі стандартами належної аптечної практики (Good Practices for the Preparation of medicinal products in healthcare establishments: GPP), відповідно до вимог та стандартів PIC/S, основним пріоритетом яких є безпечність, ефективність та якість отриманого лікарського засобу [29]. В Україні ж спостерігалось безперервне зменшення обсягів екстемпорального виробництва, пов'язане з розширенням ринку готових лікарських засобів, що може стати причиною недооснащеності аптек військово-медичних клінічних центрів (ВМКЦ) та військових госпіталів.

**Алгоритм для аптек ВМКЦ, що розглядають налагодження екстемпорального виробництва.** Аптечне виготовлення лікарських препаратів регулюється наказом МОЗ України від 17.10.2012 р. № 812 «Про затвердження Правил виробництва (виготовлення) та контролю якості лікарських засобів в аптеках», а також Державною Фармакопеею України другого видання (ДФУ 2.0), яка містить удосконалені фармакопейні статті стосовно екстемпоральної рецептури.

Виготовлення стерильних і асептичних лікарських засобів в аптеці потребує особливих умов, оскільки отримані препарати мають відповідати не тільки таким вимогам як терапевтична ефективність та безпечність для хворого, а й стерильність, апірогенність та відсутність механічних включень.

Найважливішою складовою технологічного процесу всіх ін'єкційних та інфузійних лікарських засобів є організація роботи в асептичних умовах і стерилізація. Тому при екстемпоральному виробництві стерильних лікарських засобів передбачаються більш жорсткі вимоги до приміщень (включаючи класи їх чистоти), обладнання, персоналу, упаковки та контролю якості. Виготовлення стерильних та асептичних лікарських засобів повинно відбуватися в Україні згідно зі СТ-Н МОЗУ 42-4.6:2015 «Вимоги до виготовлення стерильних та асептичних лікарських засобів в умовах аптек» затвердженої наказом МОЗ України від 01.07.2015 р. № 398.

Під час виробництва в лікарняній аптеці ін'єкційних та інфузійних розчинів необхідно дотримуватися відповідної процедури щодо роботи в асептичних умовах. Асептичні умови виготовлення парентеральних лікарських засобів відповідно до вимог ДФУ, наказів МОЗУ № 275, № 812, стандарту СТ-Н МОЗУ 42-4.6:2015 передбачають:

- вимоги до приміщення;
- вимоги до лікарських і допоміжних речовин;
- вимоги до виробничого устаткування, персоналу;
- вимоги до розчинників;
- вимоги до закупорювальних засобів;
- вимоги до організації і проведення технологічного процесу (розчинення, стабілізація, фільтрація, стерилізація, пакування, маркування). Крім того, аптека має бути оснащена відповідним обладнанням для приготування лікарських засобів у певній лікарській формі.

Основним обладнанням рецептурної кімнати в міжлікарняній аптеці має бути бокс для приготування ліків в асептичних умовах; лабораторний стіл; витяжна шафа; вага, автоклав; апаратура для розчинення, фільтрації та розливу стерильних ліків.

Розчини слід готувати в асептичних умовах за наступною технологією:

- **провести підготовчі роботи** (підготовка приміщення, персоналу, устаткування, допоміжних матеріалів; води та тари);
- **підготувати і відважити необхідну кількість натрію хлориду (3 г на 100 мл);**
- **розчинити його у попередньо приготовленій воді для ін'єкцій;**

**NB!** Вода для виготовлення ЛЗ має термін придатності не більше 24 годин з моменту отримання, за умови її збереження в асептичних умовах. Вода для ін'єкцій має витримувати випробування для води очищеної, а також відповідати додатковим вимогам щодо бактеріальних ендотоксинів (не більше 0,25 МО у 1 мл), питомої електропровідності та вмісту загального органічного вуглецю.

- **профільтрувати у флакон;**

**NB!** Який для екстемпорального виробництва може бути лише скляним.

**NB!** Крім того, мембранна мікрофільтрація є способом очищення ін'єкційних розчинів, що дозволяє отримати розчини, вільні від механічних домішок (розміром 0,02 мкм), видимих і невидимих при візуальному контролі, включаючи мікроорганізми.

**NB!** Слід провести маркування (шляхом напису або штампування на кришці, використання металевих жетонів або іншими методами).

- **закупорити резиновою пробкою;**

**NB!** Для закупорювання флаконів використовують пробки спеціальних сортів гуми: IP-21 (силіконова), 25п (натуральний каучук), 52-369, 52-369/І 52-369/ІІ (бутиловий каучук) IP-119, IP-119А (бутиловий каучук).

- **провести візуальний контроль на відсутність механічних домішок;**

**NB!** Необхідна наявність приладу для контролю механічних включень з двома рівнями освітленості (2.9.20 Ph.Eur./ ДФУ 2.0).

- **обкатують металевим ковпачком;**

**NB!** Пристосування (верстат) для обтиску (завальцювання) ковпачків на флаконах ПОК або пристрій для обкатки флаконів.

- **перевіряють герметичність закупорки;**
- **стерилізувати** (здійснюється не пізніше за 3-и години від початку приготування)

**NB!** Насиченою водяною парою під тиском 0,11 МПа (1,1 кгс/см<sup>2</sup>) і температурі 120 °С або 0,20 мпа (2 кгс/см<sup>2</sup>) і температурі 132 °С; текучою парою при температурі 100 °С чи сухим гарячим повітрям в повітряних стерилізаторах при температурі 180–200 °С (залежно від виробничих можливостей).

- **провести вторинний контроль якості;**

**NB!** Потрібні рН-метр, іономер. З кожної серії та кожного автоклаву принаймні 1 пляшку слід піддати дослідженням рН, бактеріологічних тестів та наявності бактеріальних ендотоксинів.

- **оформити етикетками «Для ін'єкцій» та «Стерильно».**

Якщо результати тестів є задовільними, розчини можна використовувати (передавати у відділення).

Через особливості використаної тари при екстемпоральному виготовленні ГТР, готовий продукт можна буде використовувати медичному персоналу в передових хірургічних групах, лікарсько-сестринських бригадах, зведених медичних загонах, стабілізаційних пунктах та навіть в автомобілях бригад медичної евакуації, проте це не вирішує питання щодо надання домедичної допомоги в зоні ТФС та належного комплектування НМБМ.

**Висновки.** Враховуючи зміни в регуляторних документах, забезпеченість гіпертонічним розчином натрію хлориду в Збройних Силах України може стати проблемою, до вирішення якої потрібно приступати вже зараз. Звісно, запропоновані авторами шляхи вирішення не є комплексними та мають багато лімітуючих факторів, однак вони можуть впроваджуватися не окремо, а паралельно один з одним, тим самим нівелюючи недоліки один одного та сприяючи належному рівню медичного забезпечення.

Результати проведених досліджень підкреслюють, що впровадження застосування гіпертонічного розчину натрію хлориду для лікування пацієнтів з ЧМТ в лікарську практику є виправданим, проте фізична доступність даного лікарського засобу обмежена. На думку авторів, найперспективнішим варіантом є запровадження екстемпорального виготовлення гіпертонічного розчину натрію хлориду на базі аптек військових госпіталів та військово-медичних клінічних центрів. Звісно, це не вирішить проблему, поставлену в даній статті, повністю, однак дозволить створити певний досвід застосування даного засобу медичним персоналом, дозволить сформулювати певні бази з фармаконагляду, навчить запобігати та вміти боротися з побічними ефектами та наслідками передозування.

Все ж таки, враховуючи відсутність поширеного застосування гіпертонічного розчину натрію хлориду на території України, досвід з використання лікарського засобу повинен напрацьовуватися з медичних закладів вищих етапів надання медичної допомоги і лише після цього переходити до попередніх етапів та, особливо, застосовуватися в домедичній допомозі. На нашу думку екстемпоральне виготовлення може стати таким собі пілотним етапом на шляху до більш поширеного впровадження використання даного засобу в системі охорони здоров'я Збройних Сил України.

**Джерела фінансування.** Самофінансування авторами.

**Внесок авторів:**

Д. В. Литкін – розробка ідеї дослідження і публікації, огляд літератури, опрацювання керівних

документів, аналіз та інтерпретація даних, узагальнення висновків, написання статті.

М. В. Халавка – розробка ідеї дослідження і публікації, огляд літератури, аналіз та інтерпретація даних, узагальнення висновків, написання статті.

Я. Б. Лехмак – аналіз та інтерпретація даних, опрацювання керівних документів, узагальнення висновків.

І. С. Щербаків – аналіз та інтерпретація даних, опрацювання керівних документів, узагальнення висновків.

Є. В. Коваленко – аналіз та інтерпретація даних, опрацювання керівних документів, узагальнення висновків.

**Конфлікт інтересів.** Конфлікт інтересів відсутній.

**ЛІТЕРАТУРА**

1. Особливості поранень від різних типів зброї, місцезнаходження особи на момент вибуху / Чорна В. В. та ін. *Україна. Здоров'я нації*. 2024. № 2 (76). С. 113–121. DOI: 10.32782/2077-6594/2024.2/19.

2. Тяжкість ушкоджень при мінно-вибуховій травмі залежно від місця знаходження особи на момент вибуху / Чорна В. В. та ін. *Ukrainian Journal of Military Medicine*, 2023. № 4 (3). С. 70–77. DOI: 10.46847/ujmm.2023.3(4)-070.

3. Зозуля І. С., Волосовець А. О., Зозуля А. І. Поранення черепа і головного мозку: діагностика, екстрена медична допомога на етапах евакуації. *Український медичний часопис*. 2022. № 5 (151). С. 1–7. DOI: 10.36740/wlek202405107.

4. Jha R. M., Kochanek P. M., Simard J. M. Pathophysiology and treatment of cerebral edema in traumatic brain injury. *Neuropharmacology*, 2019. No. 145(Pt B). P. 230–246. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2018.08.004.

5. Mannitol in Critical Care and Surgery Over 50+ Years: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials and Complications With Meta-Analysis / Zhang W. et al. *Journal of neurosurgical anesthesiology*. 2019. No. 31(3). P. 273–284. DOI: 10.1097/ANA.0000000000000520.

6. Susanto M., Riantri I. Optimal Dose and Concentration of Hypertonic Saline in Traumatic Brain Injury: A Systematic Review. *Medeni Med J*. 2022. No. 37(2). P. 203–211. DOI: 10.4274/MMJ.galenos.2022.75725.

7. Новий клінічний протокол нейрохірургія і тяжка травма голови (бойові поранення) (2024). URL: [https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2024/07/1237\\_22072024\\_dod\\_3.pdf](https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2024/07/1237_22072024_dod_3.pdf).

8. Hypertonic saline or mannitol for treating elevated intracranial pressure in traumatic brain injury: a meta-analysis of randomized controlled trials / Gu J. et al. *Neurosurg Rev*. 2019. No. 42(2). P. 499–509. DOI: 10.1007/s10143-018-0991-8.

9. Cai L., He W. Effectiveness of hypertonic saline infusion in management of traumatic brain injury: an

updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Brain Inj*. 2024. 10. P. 1–8. DOI: 10.1080/02699052.2024.2363340.

10. Karamian A., Seifi A., Lucke-Wold B. Comparing the effects of mannitol and hypertonic saline in severe traumatic brain injury patients with elevated intracranial pressure: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Res*. 2024. No. 46 (9). P. 883–892. DOI: 10.1080/01616412.2024.2360862.

11. Галушка А. М., Подолян Ю. В., Швець А. В., Горшков О. О. Особливості бойового травмування, що супроводжувалося акубаротравмою у військовослужбовців-учасників бойових дій. *Ukrainian Journal of Military Medicine*, 2019. № 3 (19). С. 56–66.

12. DeNett T., Feltner C. Hypertonic saline versus mannitol for the treatment of increased intracranial pressure in traumatic brain injury. *J Am Assoc Nurse Pract*. 2019. No. 33(4). P. 283–293. DOI: 10.1097/JXX.0000000000000340.

13. Chen H., Song Z., Dennis J. A. Hypertonic saline versus other intracranial pressure-lowering agents for people with acute traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020. No. 1(1). CD010904. DOI: 10.1002/14651858.CD010904.pub3.

14. Miyoshi Y. et al. Japan Resuscitation Council (JRC) Neuroresuscitation Task Force and the Guidelines Editorial Committee. Effects of hypertonic saline versus mannitol in patients with traumatic brain injury in prehospital, emergency department, and intensive care unit settings: a systematic review and meta-analysis. *J Intensive Care*. 2020. No. 8. P. 61. DOI: 10.1186/s40560-020-00476-x.

15. Wang X., He Q., Ma L., You C. Comparison of different concentrations of hypertonic saline in patients with traumatic brain injury: Evidence from direct and indirect comparisons. *Injury*. 2022. No. 53 (11). P. 3729–3735. DOI: 10.1016/j.injury.2022.08.065.

16. Hypertonic saline for traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis / Gharizadeh N. et al.

*Eur J Med Res.* 2022. No. 27(1). P. 254. DOI: 10.1186/s40001-022-00897-4. PMID: 36404350; PMCID: PMC9677698.

17. Bernhardt K., McClune W., Rowland M. J., Shah A. Hypertonic Saline Versus Other Intracranial-Pressure-Lowering Agents for Patients with Acute Traumatic Brain Injury: A Systematic Review and Meta-analysis. *Neurocrit Care.* 2024. No. 40 (2). P. 769–784. DOI: 10.1007/s12028-023-01771-9.

18. Tactical Combat Casualty Care (TCCC) Guidelines 25 January 2024. URL: <https://tccc.org.ua/files/downloads/clinical-guidelines-2024-en.pdf>.

19. Наказ Міністерства оборони України від 29 червня 2024 № 436 «Про затвердження Обсягів надання домедичної допомоги, які надаються під час ведення бойових дій та підготовки сил безпеки і сил оборони за призначенням у тактичних умовах» – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0984-24#Text>.

20. Перелік лікарських засобів та медичних виробів, якими забезпечується особовий склад сил безпеки і сил оборони в складі наплічника медичного бойового медика / старшого бойового медика (НМБМ) до наказу Міністерства оборони України від 24 липня 2024 року № 06 «Про затвердження Переліків лікарських засобів та медичних виробів, якими забезпечується особовий склад сил безпеки і сил оборони для надання домедичної допомоги». URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1174-24#n2>

21. Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlist?opendocument&atscode=B05XA03>

22. Онлайн платформа TABLETKI.UA. URL: <https://tabletki.ua/uk/%D0%9D%D0%B0%D1%82%D1%80%D0%B8%D1%8F-%D1%85%D0%BB%D0%BE%D1%80%D0%B8%D0%B4/35050/>

23. Сервіс Ліки Контроль. URL: [https://likicontrol.com.ua/%D1%96%D0%BD%D1%81%D1%82%D1%80%D1%83%D0%BA%D1%86%D1%96%D1%8F/\[40434](https://likicontrol.com.ua/%D1%96%D0%BD%D1%81%D1%82%D1%80%D1%83%D0%BA%D1%86%D1%96%D1%8F/[40434)

24. Результати пошуку препаратів натрію хлориду на офіційному сайті ТОВ «Юрія-Фарм». URL: <https://www.uf.ua/?ref=prod&s=%D0%BD%D0%B0%D1%82%D1%80%D1%96%D1%8E+%D1%85%D0%BB%D0%BE%D1%80%D0%B8%D0%B4>

25. Mason A., Malik A., Ginglen J. G. Hypertonic Fluids. [Updated 2023 Apr 17]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2024. Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542194/>.

26. FDA-Approved Drugs. URL: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>

27. Продукція ПрАТ «Інфузія». URL: <http://www.infuzia.com/products/yes>

28. Продукція ТОВ «Новофарм-Біосинтез». URL: <https://novofarm.com.ua/preparaty/>

29. PIC/S Guide to Good Manufacturing Practices of preparation of medicinal products in healthcare establishments (PIC/S PE 010-4) - ECA Academy [Internet]. www.gmp-compliance.org. Available from: <https://www.gmp-compliance.org/guidelines/gmp-guideline/pic-s-guide-to-good-manufacturing-practices-of-preparation-of-medicinal-products-in-healthcare-establishments-pic-s-pe-010-4>

## REFERENCES

1. Chorna VV, Zavodiak AYU, Plakhotniuk IM, Lypkan VM, Tomashevskiy AV, Kolomiets VV. The characteristics of injuries from various types of weapons depend on the individual's location at the moment of the explosion. 2024; (2):113–21 DOI: 10.32782/2077-6594/2024.2/19.

2. Chorna VV, Zavodiak AYU, Matviichuk MV, Ivashkevych YM, Syvak VM, Slobodian VV, et al. Tyazhkist' ushkodzen' pry minno-vybukhoviyy travmi zalezho vid mistya znakhodzhenya osoby na moment vybukhu [Severity of injuries in mine-blast trauma depending on the person's location at the time of the explosion]. *Ukrainian Journal of Military Medicine.* 2023; 4(3):70–7 DOI: 10.46847/ujmm.2023.3(4)-070. Ukrainian.

3. Horachuk VV, Krut AH, Oleksandr Ye. KonoNov. Availability of rehabilitation for victims of mine-explosive injury in the conditions of territorial community. *Wiadomości Lekarskie.* 2024; 77(5):926–31.

4. Jha RM, Kochanek PM, Simard JM. Pathophysiology and treatment of cerebral edema in traumatic brain injury. *Neuropharmacology.* 2019; 145(Pt B):230–46. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2018.08.004

5. Zhang W, Neal J, Lin L, Dai F, Hersey DP, McDonagh DL, et al. Mannitol in Critical Care and Surgery Over 50+ Years. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology.* 2019; 31(3):273–84 DOI:10.1097/ANA.0000000000000520.

6. Susanto M, Riantri I. The Optimal Dose and Concentration of Hypertonic Saline in Traumatic Brain

Injury - A Systematic Review. *Medeniyet Medical Journal.* 2022; 37(2). DOI: 10.4274/MMJ.galenos.2022.75725

7. Novyy klinichnyy protokol neyrokhirurhiya i tyazhka travma holovy (boyovi poranennya) [New clinical protocol for neurosurgery and severe head trauma (combat injuries)] 2024. URL: [https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2024/07/1237\\_22072024\\_dod\\_3.pdf](https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2024/07/1237_22072024_dod_3.pdf) Ukrainian.

8. Gu J, Huang H, Huang Y, Sun H, Xu H. Hypertonic saline or mannitol for treating elevated intracranial pressure in traumatic brain injury: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Neurosurgical Review.* 2018; 42(2):499–509. DOI: 10.1007/s10143-018-0991-8

9. Cai L, He W. Effectiveness of hypertonic saline infusion in management of traumatic brain injury: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Brain injury.* 2024; 10:1–8. DOI: 10.1080/02699052.2024.2363340

10. Armin Karamian, Seifi A, Lucke-Wold B. Comparing the effects of mannitol and hypertonic saline in severe traumatic brain injury patients with elevated intracranial pressure: a systematic review and meta-analysis. *Neurological research.* 2024; 1–10. DOI: 10.1080/01616412.2024.2360862

11. Galushka AN, Podolyan YuV, Shvets AV, Gorshkov OO. Osoblyvosti boyovoho travmuвання, shcho suprovodzhualosya akubarotravmoyu u viys'kovosluzhbovtstv-uchasnykiv boyovykh diy [Features of combat



trauma accompanied by acubarotrauma in military personnel participating in hostilities]. *Ukrainian Journal of Military Medicine*. 2019; 19(3). URL: <https://doaj.org/article/6ffe3499c8bf4611aa4e208164ac3d5e> Ukrainian.

12. DeNett, T, Feltner, C. Hypertonic saline versus mannitol for the treatment of increased intracranial pressure in traumatic brain injury. *Journal of the American Association of Nurse Practitioners*. 2019; 4(33). DOI: 10.1097/JXX.0000000000000340

13. Chen H, Song Z, Dennis JA. Hypertonic saline versus other intracranial pressure-lowering agents for people with acute traumatic brain injury. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020; 1(1). DOI: 10.1002/14651858.CD010904.pub3

14. Miyoshi Y, Kondo Y, Suzuki H, Fukuda T, Yasuda H, Yokobori S. Effects of hypertonic saline versus mannitol in patients with traumatic brain injury in prehospital, emergency department, and intensive care unit settings: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Intensive Care*. 2020; 8(61). DOI: 10.1186/s40560-020-00476-x

15. Wang X, He Q, Ma L, You C. Comparison of different concentrations of hypertonic saline in patients with traumatic brain injury: Evidence from direct and indirect comparisons. *Injury*. 2022; 53(11):3729–35. DOI: 10.1016/j.injury.2022.08.065

16. Gharizadeh N, Ghojzadeh M, Naseri A, Dolati S, Tarighat F, Soleimanpour H. Hypertonic saline for traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Medical Research*. 2022; 27(1):254. DOI: 10.1186/s40001-022-00897-4

17. Bernhardt K, McClune W, Rowland M, Shah A. Hypertonic Saline Versus Other Intracranial-Pressure-Lowering Agents for Patients with Acute Traumatic Brain Injury: A Systematic Review and Meta-analysis. 2024; 40(2):769-784. DOI: 10.1007/s12028-023-01771-9

18. Tactical Combat Casualty Care (TCCC) Guidelines Basic Management Plan for Care Under Fire/Threat. 2024. Available from: <https://tccc.org.ua/files/downloads/clinical-guidelines-2024-en.pdf>

19. Pro zatverdzhennya Obsyahiv nadannya domedychnoyi dopomohy, yaki nadayut'sya pid chas vedennya boyovykh diy ta pidhotovky syl bezpeky i syl oborony za pryznachennyam u taktychnykh umovakh. Ofitsiynyy vebportal parlamentu Ukrayiny [On approval of the Scope of provision of home medical care provided during combat operations and training of security forces and defense forces for their intended purpose in tactical conditions. Official web portal of the Parliament of Ukraine]. 2024. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0984-24#Text>

20. Perelik likars'kykh zasobiv ta medychnykh vyrobiv, yakymy zabezpechuyet'sya osobovyy sklad syl bezpeky i syl oborony v skladi naplichnyka medychnoho boyovoho medyka/starshoho boyovoho medyka (NMBM). Ofitsiynyy vebportal parlamentu Ukrayiny [List of medicines and medical devices provided to the personnel of the security forces and defense forces as part of the backpack of a combat medical officer/senior combat medical officer (CMME). Official web portal of the Parliament of Ukraine]. 2024. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1174-24#n2> Ukrainian.

21. Derzhavnyy reyestr likars'kykh zasobiv Ukrayiny [State Register of Medicinal Products of Ukraine]. Drlz.com.ua. 2017. URL: <http://www.drlz.com.ua/> Ukrainian.

22. Onlayn platforma [Online platform] TABLETKI.UA URL: <https://tabletki.ua/uk/>. Ukrainian

23. Liky Kontrol' CTO. Instruktsiya do preparata – Liky Kontrol'. [Medicines Control CTO. Instructions for the drug - Medicines Control]. 2016. URL: [https://likicontrol.com.ua/%D1%96%D0%BD%D1%81%D1%82%D1%80%D1%83%D0%BA%D1%86%D1%96%D1%8F/?\[40434\]](https://likicontrol.com.ua/%D1%96%D0%BD%D1%81%D1%82%D1%80%D1%83%D0%BA%D1%86%D1%96%D1%8F/?[40434]). Ukrainian.

24. Rezul'taty poshuku preparativ natriyu khloroydu na ofitsiynomu sayti TOV «Yuriya-Farm» [Search results for sodium chloride preparations on the official website of Yuria-Pharm LLC.] URL: <https://www.uf.ua/?ref=prod&s=%D0%BD%D0%B0%D1%82%D1%80%D1%96%D1%8E+%D1%85%D0%BB%D0%BE%D1%80%D0%B8%D0%B4>. Ukrainian.

25. Mason AK, Malik A, Ginglen JG. Hypertonic fluids. PubMed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542194/>

26. FDA. Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs [Internet]. www.accessdata.fda.gov. URL: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>

27. Produktsiya PrAT «Infuziya» Infuzia.com [Products of PrJSC "Infuzia" Infuzia.com]. 2019. URL: <http://www.infuzia.com/products/yes>. Ukrainian.

28. Preparaty – TOV firma “Novofarm-BiosynteZ” [Internet]. TOV firma “Novofarm-BiosynteZ.” [Drugs – Novopharm-BiosynteZ LLC [Internet]. Novopharm-BiosynteZ LLC.] 2024. URL: <https://novofarm.com.ua/preparaty/> Ukrainian.

29. PIC/S Guide to Good Manufacturing Practices of preparation of medicinal products in healthcare establishments (PIC/S PE 010-4) - ECA Academy. URL: <https://www.gmp-compliance.org/guidelines/gmp-guideline/pic-s-guide-to-good-manufacturing-practices-of-preparation-of-medicinal-products-in-healthcare-establishments-pic-s-pe-010-4>

**D. V. Lytkin<sup>1</sup>, M. V. Khalavka<sup>2</sup>, Ya. B. Lekhmak<sup>3</sup>, I. S. Shcherbakov<sup>4</sup>, Ye. V. Kovalenko<sup>3</sup>**

*<sup>1</sup>National Pharmaceutical University, Kharkiv, Ukraine;*

*<sup>2</sup>Medical University of Lublin, Lublin, Poland;*

*<sup>3</sup>Military Medical Clinical Center of the Northern Region, Kharkiv, Ukraine;*

*<sup>4</sup>Medical Forces Command, Kyiv, Ukraine*

## **A LOOK AT THE PROSPECTS OF MEDICAL USE OF HYPERTONIC SODIUM CHLORIDE SOLUTION IN THE HEALTHCARE SYSTEM OF THE ARMED FORCES OF UKRAINE**

**SUMMARY. The aim** – to search for systematic reviews and meta-analytic studies examining the treatment outcomes of patients with traumatic brain injury (TBI) undergoing hyperosmotic therapy with hypertonic sodium chloride solution compared to mannitol.

**Material and Methods.** The clinical question regarding the impact of hyperosmotic therapy with hypertonic sodium chloride solution on mortality rates of TBI patients, as compared to mannitol, was formulated using the PICO principle. A search was conducted among meta-analyses and systematic reviews in the PubMed database over the past five years (2019-2024) using the descriptors: “traumatic brain injury” AND “hypertonic saline” AND “mannitol” AND (“mortality” OR “survival rate”). Ten studies were included in the literature review.

**Results.** In all ten analyzed systematic reviews and meta-analyses, it was concluded that there are no significant differences between sodium chloride solution and mannitol regarding their effect on mortality in TBI patients with elevated ICP. However, several studies indicate certain secondary advantages of hypertonic saline over mannitol, such as a higher rate of successful ICP management, improvement in CPP within 30–60 minutes after hyperosmolar therapy, a shorter ICU stay, and prolonged therapeutic effects.

**Conclusions.** The implementation of hypertonic sodium chloride solution for the treatment of TBI patients in medical practice is justified, though the physical availability of this drug remains limited. The authors consider the most promising option to be the establishment of extemporaneous preparation of hypertonic sodium chloride solution in military hospital and military medical clinic pharmacies.

**KEY WORDS:** traumatic brain injury; hypertonic saline; mannitol; mortality; survival.

Отримано 07.01.2025

Електронна адреса для листування: [maryna.khalavka@gmail.com](mailto:maryna.khalavka@gmail.com)