

УДК 616.714+618.831]-001-005.1-036-092.6-08:615.225:615.015.5

ДЗЯК Л.А., СІРКО А.Г.

Днепропетровская государственная медицинская академия

МЕТААНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ И ПЕРЕНОСИМОСТИ L-ЛИЗИНА ЭСЦИНАТА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ И ОСТРЫХ НАРУШЕНИЙ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Резюме. В статье рассматриваются вопросы лечения пациентов с черепно-мозговой травмой и острыми нарушениями мозгового кровообращения. Представлен метаанализ клинических исследований эффективности и безопасности препарата L-лизина эсцинат у данной категории больных. В метаанализ были включены результаты 12 исследований с участием 1728 больных всех возрастных групп, из которых 727 человек дополнительно к базисной терапии получали L-лизина эсцинат, раствор для инъекций. Оценивались следующие параметры: изменение внутричерепного давления (ВЧД); изменение по шкале NIHSS; изменение по шкале комы Глазго (ШКГ); шкале исходов Глазго; летальность. Было установлено, что у пациентов, получавших L-лизина эсцинат, ВЧД уменьшилось в среднем на 21,87 %, в то время как у больных, получающих только базисную терапию, данный показатель уменьшился только на 6,63 %. Показатели ШКГ в группе применения L-лизина эсцината увеличились на 66,89 %, в то время как в группе, где назначалась только базисная терапия, увеличение составило 40,61 %. Значения NIHSS уменьшились на 47,10 % при применении L-лизина эсцината, а при получении только базисной терапии — на 30,15 %. В группе L-лизина эсцината летальность была на 10,75 % меньше, чем в группе пациентов, получавших только базисную терапию.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, лечение, базисная терапия, L-лизина эсцинат.

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) и острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) являются одними из самых распространенных причин смерти и инвалидизации населения. Согласно эпидемиологическим исследованиям, инсульт занимает ведущее место в структуре смертности и инвалидизации населения, представляя собой значительную медицинскую и социально-экономическую проблему [3–5, 9]. Также значительной проблемой являются травматические повреждения черепа и головного мозга, которые составляют 30–40 % всех травм. ЧМТ является главной причиной летальности и инвалидизации среди лиц трудоспособного возраста. Ежегодно в мире более 10 млн человек получают ЧМТ, 250–300 тыс. из которых заканчиваются летально (согласно данным ВОЗ). Частота ЧМТ в Украине составляет в среднем 4–4,2 случая на 1000 населения, что ежегодно приводит к летальным исходам у 10–11 тыс. человек [22, 24]. Высокий уровень смертности пациентов и недостаточно эффективные результаты лечения ЧМТ и ОНМК свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения различных аспектов лечения с использованием принципов доказательной медицины.

Важнейшим фактором, непосредственно влияющим на прогноз при ОНМК и ЧМТ, является гипоксия нейронов [30]. В патогенезе мозговой ишемии, как показали результаты многих исследований, немаловажную роль играет отек головного мозга, приводящий к вторичному повреждению нейронов. Это, в свою очередь, диктует необходимость включения в комплексную терапию ишемического инсульта и ЧМТ противоотечных препаратов уже на ранних этапах заболевания. Отек тканей, развившийся в зоне повреждения, приводит к дальнейшим ишемическим и гипоксическим нарушениям и в конечном итоге — к некрозу и апоптозу клеточных структур [10]. В связи со значительным влиянием внутричерепного давления (ВЧД) на прогноз при поражении головного мозга большое количество протоколов ведения больных с ОНМК и ЧМТ

акцентируют внимание именно на данном клиническом показателе [33].

Другим клиническим и прогностическим критерием, используемым как при ЧМТ, так и при ОНМК, является шкала комы Глазго (ШКГ), которая объективно отображает уровень сознания пациента. ШКГ, разработанная в 1974 году, является наиболее распространенным клиническим критерием для оценки поражения головного мозга. В многочисленных исследованиях было показано, что при повреждении головного мозга показатель ШКГ достоверно коррелировал с уровнем смертности и шкалой исходов Глазго [28, 31].

Специфическим маркером тяжести неврологической симптоматики в остром периоде ОНМК является шкала NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale). Показатель шкалы NIHSS ≤ 6 баллов является предиктором благоприятного исхода, в то время как показатель ≥ 11 с высокой вероятностью определяет негативный прогноз заболевания (тяжелую инвалидизацию и смерть) [25, 27]. Следует отметить, что шкала NIHSS считается более точным предиктором негативного неврологического исхода при ОНМК, чем ШКГ [31].

Как уже отмечалось, в клинической практике отечный синдром является одним из ведущих патологических синдромов, характерных для различных заболеваний и повреждений головного мозга. В подавляющем большинстве случаев он не только является симптомом, но и значительно отягощает течение патологического процесса. Отечный синдром приводит к так называемому синдрому невосстановленного кровотока и, как следствие, отягощает течение заболевания или повреждения; с другой стороны, длительный период невосстановленного кровотока способствует возникновению тяжелого реперфузионного повреждения органов и тканей и очень часто является причиной усугубления или рецидива патологического процесса. Поэтому своевременное лечение и предупреждение отечного синдрома при критических состояниях

и при локальных повреждениях является важной задачей и должно включаться в комплекс интенсивной терапии острого заболевания или повреждения [10].

В связи с этим становится актуальным вопрос подбора адекватных, безопасных и эффективных противоотечных лекарственных средств. Одним из таких препаратов является L-лизина эсцинат, раствор для инъекций, производства ПАО «Галичфарм» Корпорации «Артериум». Этот препарат применяется при посттравматических, интра- и послеоперационных отеках любой локализации: тяжелых отеках головного и спинного мозга, в том числе с внутримозжечковыми кровоизлияниями, повышением внутричерепного давления и явлениями отека-набухания; ликворно-венозных нарушениях при хронических нарушениях мозгового кровообращения и вегетососудистой дистонии; отеках мягких тканей с вовлечением опорно-двигательного аппарата, сопровождающихся локальными расстройствами кровоснабжения и болевым синдромом; отечно-болевыми синдромами со стороны позвоночника, конечностей; тяжелых нарушениях венозного кровообращения нижних конечностей при остром тромбозе, сопровождающихся отечно-воспалительным синдромом.

L-лизина эсцинат оказывает выраженное и быстрое противоотечное действие, устраняет или существенно уменьшает отек-набухание головного и спинного мозга, а также мозговых оболочек, устраняет сжатие и дислокацию структур мозга, снижает внутричерепную гипертензию. Препарат улучшает эластичность вен, повышает тонус венозных сосудов, нормализует реологические свойства крови, улучшает микроциркуляцию, дозозависимо снижает сосудисто-тканевую проницаемость и проницаемость плазмолимфатического барьера, уменьшает активность лизосомальных ферментов и препятствует возникновению эксудативной реакции на простагландины, в связи с чем препарат оказывает также противовоспалительное и обезболивающее действие. Венотонизирующий эффект имеет существенное значение для улучшения венозного кровообращения и предупреждения венозного рефлюкса. L-лизина эсцинат оказывает также иммунокорригирующий эффект, устраняет стрессовую гипергликемию у пациентов с повреждением мозга и нормализует уровень глюкозы в крови, предотвращая развитие или устраняя явления ацидоза мозговой ткани и усугубление церебрального повреждения [19].

Цель данной работы — систематизировать данные клинических исследований эффективности и безопасности лекарственного средства (ЛС) L-лизина эсцинат (влияние на показатели летальности, ВЧД, ШКГ и NIHSS).

Материалы и методы

Стратегия поиска

Был проведен литературный поиск по ключевым словам: «L-лизина эсцинат», «ЧМТ», «ОНМК», «черепно-мозговая травма», «инсульт» в различных комбинациях для идентификации контролируемых клинических исследований. Поиск проводили в следующих электронных источниках: Embase, Medline, PubMed, US Food and Drug Administration, NICE, The European Medicines Agency и каталогах Национальной научной медицинской библиотеки. Кроме того, производитель ЛС L-лизина эсцинат (ПАО «Галичфарм» Корпорации «Артериум») предоставил отчеты о результатах клинических испытаний препарата при ЧМТ и ОНМК.

Критерии поиска

Критерии отбора публикаций включали: применение ЛС L-лизина эсцинат у пациентов с ОНМК и ЧМТ, языки публикации — украинский, русский или английский, дизайн исследования — проспективное клиническое исследование среди пациентов всех возрастных групп с наличием контрольной группы.

Критериями исключения были:

- исследования с отсутствием контрольной группы;
- применение ЛС в дозировках, превышающих рекомендуемые в инструкции по медицинскому применению;
- использование клинически незначимых критериев эффективности.

Отбор литературных источников

Проведен анализ по названиям и резюме для исключения статей, однозначно не относящихся к предмету обзора. Оставшиеся публикации изучались полностью для отбора необходимых исследований (табл. 1). Включение исследований в анализ согласовано со всеми авторами метаанализа.

Публикации, отобранные при первоначальном поиске, анализировались независимо двумя членами авторской группы. Все разногласия разрешались консенсусом.

Результаты и обсуждение

При проведении поиска в открытых базах данных был идентифицирован 21 литературный источник. Производитель ЛС L-лизина эсцинат дополнительно предоставил 4 отчета о проведенных клинических исследованиях, результаты которых публиковались не в полном объеме; таким образом, было скринировано 25 литературных источников. В дальнейшем, после исключения литературных источников, не удовлетворяющих критериям включения, а также после удаления дублирующих литературных источников, в метаанализ были включены результаты 12 исследований (рис. 1). Общее количество оцениваемых пациентов составило 1728. Согласно анализируемым источникам, L-лизина эсцинат, раствор для инъекций, дополнительно к базисной терапии принимали 727 пациентов. В анализ были включены пациенты всех возрастных групп с диагнозом ЧМТ и ОНМК, с оценкой следующих параметров:

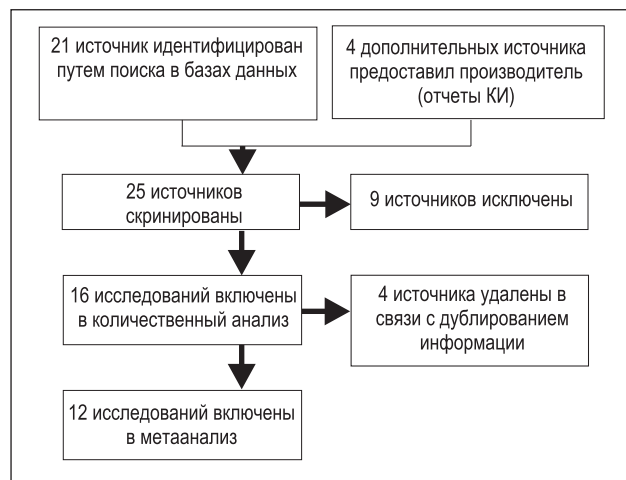


Рисунок 1. Схема отбора клинических исследований в метаанализ эффективности применения ЛС L-лизина эсцинат при ОНМК и ЧМТ

изменение ВЧД; изменение по шкале NIHSS; изменение по шкале комы Глазго; шкале исходов Глазго; летальность.

Анализ изменения оценок ВЧД

В данный анализ изменения ВЧД были включены 82 пациента, которые получали дополнительно к базисной терапии L-лизина эсцинат, и 60 пациентов, которые проходили курс базисной терапии. Информация была получена из 3 литературных источников [6, 13, 14].

Относительная оценка изменения ВЧД вычислялась по формуле:

$$X = \frac{T_{\text{до лечения}} - T_{\text{после лечения}}}{T_{\text{до лечения}}} \cdot 100 \% \quad (1)$$

Обобщенная оценка относительного изменения анализируемых параметров по публикациям, в которых данные параметры присутствовали, дана в виде арифметического среднего взвешенного, вычисляемого по формуле:

$$\bar{x}_{\text{взвешенное}} = \frac{\sum_{i=1}^n w_i \cdot x_i}{\sum_{i=1}^n w_i} \quad (2)$$

где w_i — весовой коэффициент (количество пациентов) для x_i , которое является средним арифметическим для данного количества пациентов.

Согласно расчетам, ВЧД в результате применения L-лизина эсцината уменьшилось в среднем на 21,87 %. У пациентов, которые получали только базисную терапию, ВЧД снизилось на 6,63 %.

Поэтому можно констатировать, что уменьшение ВЧД у пациентов, принимавших L-лизина эсцинат, было более выраженным, чем у пациентов, принимавших только базисную терапию.

Анализ изменения оценок состояния пациентов по шкале комы Глазго

В анализ изменения оценок состояния пациентов по шкале комы Глазго были включены 535 пациентов, которые принимали дополнительно к базисной терапии L-лизина эсцинат, и 459 пациентов, которые проходили курс базисной терапии. При анализе были взяты оценки, полученные за период до 12 суток. Присутствующие в некоторых публикациях значения оценок ШКГ на 30-е и 14-е сутки не анализировались. Информация была получена из 6 источников [6, 7, 11–16, 23].

Относительная оценка изменения оценок состояния пациентов по шкале комы Глазго вычислялась по формуле (1).

Обобщенная оценка относительного изменения анализируемых параметров по данным из источников, в которых данные параметры присутствовали, дана в виде арифметического среднего взвешенного, вычисляемого по формуле (2). Графически результаты анализа представлены на рис. 3.

Согласно выполненным расчетам, оценки по шкале комы Глазго состояния пациентов, получавших дополнительно L-лизина эсцинат, повысились на 66,89 %.

У пациентов, которые принимали только базисную терапию, оценки состояния по шкале комы Глазго повысились на 40,61 %.

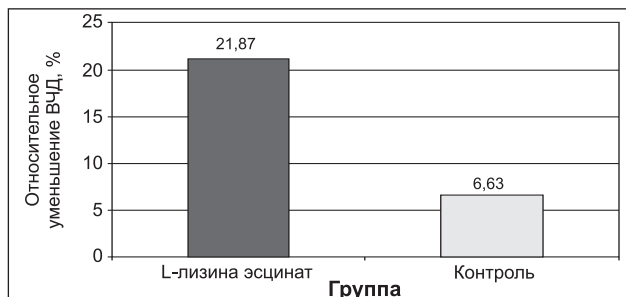


Рисунок 2. Сравнительная диаграмма оценки относительного снижения ВЧД за период лечения

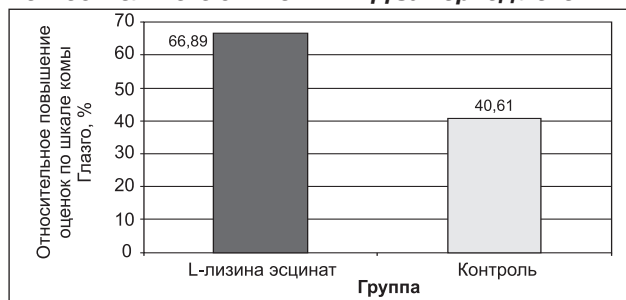


Рисунок 3. Сравнительная диаграмма анализа относительного повышения оценок состояния пациентов по шкале комы Глазго

Это позволяет сделать вывод, что повышение оценок состояния по шкале комы Глазго у пациентов, принимавших L-лизина эсцинат, было более выраженным, чем у пациентов, принимавших только базисную терапию.

Оценка эффективности по изменению оценок состояния пациентов по шкале исходов Глазго

В данный анализ изменения оценок состояния пациентов по шкале исходов Глазго были включены 70 пациентов, которые получали дополнительно к базисной терапии L-лизина эсцинат, и 50 пациентов, которые получали только базисную терапию. Информация была получена из 2 литературных источников [13, 14].

Относительная оценка изменения оценок состояния пациентов по шкале исходов Глазго с 10-го по 30-й день вычислялась по формуле (1).

Обобщенная оценка относительного изменения анализируемых параметров по публикациям, в которых данные параметры присутствовали, дана в виде арифметического среднего взвешенного, вычисляемого по формуле (2). Графически результаты расчетов представлены на рис. 4.

Согласно выполненным расчетам, оценка по шкале исходов Глазго у пациентов, получавших дополнительно L-лизина эсцинат, повысилась на 20,14 %.

У пациентов, которые получали только базисную терапию, оценка по шкале исходов Глазго повысилась на 13,79 %.

Это позволяет сделать вывод, что повышение оценок по шкале исходов Глазго у пациентов, получавших L-лизина эсцинат в дополнение к базисной терапии, было более выраженным, чем у пациентов, принимавших только базисную терапию.

Оценка эффективности по изменению оценок по шкале NIHSS

В данный анализ изменения оценок по шкале NIHSS были включены 70 пациентов, которые получали до-

полнительно к базисной терапии L-лизина эсцинат, и 70 пациентов, которые получали только базисную терапию. Информация была получена из 3 источников [8, 16, 19]. Период наблюдения за динамикой по шкале NIHSS — до 21 суток.

Относительная оценка изменения по шкале NIHSS вычислялась по формуле (1).

Обобщенная оценка относительного изменения анализируемых параметров по источникам (публикациям или отчетам), в которых данные параметры присутствовали, дана в виде арифметического среднего взвешенного, вычисляемого по формуле (2). Графически результаты расчетов представлены на рис. 5.

Согласно выполненным расчетам, оценки по шкале NIHSS у пациентов, получавших дополнительно к базисной терапии L-лизина эсцинат, понизились на 47,10 %.

У пациентов, которые получали только базисную терапию, оценки по шкале NIHSS понизились на 30,15 %.

Это позволяет сделать вывод, что понижение оценок по шкале NIHSS у пациентов, получавших L-лизина

эсцинат в дополнение к базисной терапии, было более выраженным, чем у пациентов, принимавших только базисную терапию.

Анализ изменения категориальных оценок по шкале NIHSS

В двух источниках [1, 11] была приведена динамика оценок неврологического статуса пациентов по шкале NIHSS в категориальной интерпретации. Общеизвестно, что для интерпретации данные, полученные по шкале NIHSS, преобразуют в категориальные по следующей категориальной шкале:

- 0–2 балла — нормальное состояние;
- 3–8 баллов — нарушения легкой степени;
- 9–12 баллов — нарушения средней степени;
- 13–15 баллов — нарушения тяжелой степени;
- больше 15 баллов — очень тяжелое состояние;
- 34 балла — коматозное состояние.

В статье В.В. Никонова (2009) «Современные подходы к ведению пациентов с острой церебральной недостаточностью на догоспитальном и госпитальном этапах» [11]

Таблица 1. Исследования, включенные в метаанализ применения ЛС L-лизина эсцинат при ОНМК и ЧМТ

№	Автор	К-во пациентов	Продолжительность курса исследуемого ЛС	Доза	Параметры клинической эффективности
1	Спасиченко П.В., 1996 [13]	60	6–10 сут.	По 5 мл 0,1% р-ра 1–2 раза/сут в/в капельно	Изменения ВЧД, ШКГ, шкалы исходов Глазго. Объем патологического очага по данным АКТ, величина поперечной дислокации структур мозга по данным АКТ
2	Спасиченко П.В., 1996 [13]	60	6–10 сут.	По 10 мл 0,1% р-ра 2 раза/сут (в редких случаях до 25 мл/сут) в/в капельно	Изменения ВЧД, ШКГ, шкалы исходов Глазго. Объем патологического очага по данным АКТ, величина поперечной дислокации структур мозга по данным АКТ
3	Слива В.И., Новицкая-Усенко Л.В., 2007 [15]	563	7 сут.	2 раза/сут в/в капельно в возрастных дозах	Изменения ШКГ, летальность
4	Постернак Г.И. и др., 2007 [18]	70	7 сут.	1–2 раза/сут в/в капельно в возрастных дозах	Летальность
5	Никонов В.В., 2009* [11, 16]	390	8–10 сут.	По 10 мл 0,1% р-ра 2 раза/сут в/в медленно	Динамика состояния по шкале комы Глазго; NIHSS; динамика отека мозга по данным МРТ и офтальмоскопии; динамика объема очага поражения по данным МРТ; длительность пребывания больного на ИВЛ; количество случаев возникновения ВАЛ; динамика общемозговой и очаговой неврологической симптоматики
6	Черний Т.В., 2010* [12, 23]	160	14 сут.	По 10 мл 0,1% р-ра 2 раза/сут в/в медленно	Клинические формы расстройств сознания (А.Н. Коновалов и соавт., 1994), ШКГ, тяжесть инсульта — по Скандинавской шкале инсультов (укороченный вариант), ЭЭГ
7	Дзяк Л.А., 2010 [7]	38	7 сут.	По 10 мл 0,1% р-ра 2 раза/сут в/в медленно	ВЧД, ШКГ, транскраниальная доплерография, КТ
8	Гафуров Б.Г., 2012 [6]	49	12 сут.	По 5–10 мл 0,1% р-ра 2 раза/сут в/в капельно	ШКГ, шкала неврологического дефицита (оригинальная шкала Е.И. Гусева и В.И. Скворцовой), ЭЭГ
9	Елисеев Е.В., 2012 [8]	20	3 сут.	По 10 мл 0,1% р-ра 1 раз/сут в/в капельно	NIHSS, ШКГ
10	Рахимбаева Г.С., 2013 [19]	40	10 сут.	По 10 мл 0,1% р-ра 2 раза/сут в/в капельно	NIHSS, транскраниальная доплерография, КТ, Скандинавская шкала инсультов
11	Филинов С.В., 2013 [20]	178	7 сут.	По 10 мл 0,1% р-ра 2 раза/сут в/в медленно	Летальность, ШКГ, КТ
12	Аваков В.Е., 2015 [1]	100	8 сут.	По 10 мл 0,1% р-ра 2 раза/сут в/в капельно	NIHSS, шкала Бартел, MMSE (Minimal state examination)

Примечание: * — анализ результатов проводили на основании публикации и отчета о клинических исследованиях в связи с неполным изложением информации в опубликованных статьях.

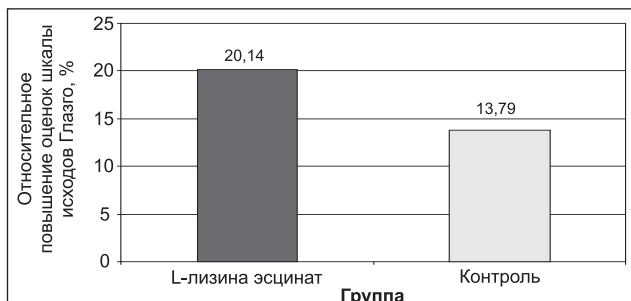


Рисунок 4. Сравнительная диаграмма изменения оценок по шкале исходов Глазго

категории были представлены так: нормальное состояние, легкие нарушения, средние нарушения, тяжелые нарушения и крайне тяжелые нарушения, а в статье В.Е. Авакова (2015) «Применение L-лизина эсцината у пациентов с черепно-мозговой травмой и острым ишемическим инсультом» [1] — 0–8 баллов, 9–12 баллов и более 12 баллов; данные из источника [5] также были адаптированы к этой шкале, которая была интерпретирована следующим образом:

- 0–8 баллов — нормальное состояние и нарушения легкой степени;
- 9–12 баллов — нарушения средней степени;
- > 12 баллов — нарушения тяжелой степени и очень тяжелое состояние.

Кроме того, в источнике [16] данные были представлены на 1-е сутки, 7-е сутки и день выписки, а в источнике [1] — на 1, 15 и 30-е сутки. Поэтому для анализа были взяты следующие данные: исходное состояние на 1-е сутки и данные завершающего визита на день выписки или 30-е сутки. Все пациенты, получавшие в дополнение к базисной терапии L-лизина эсцинат, были объединены в одну группу, а пациенты, получавшие только базисную терапию, в другую группу. Результаты анализа методами описательной статистики приведены в табл. 2.

В анализ было включено 119 пациентов, получавших дополнительно к базисной терапии L-лизина эсцинат, и 71 пациент, получавший только базисную терапию.

Графически динамика оценок в объединенных группах приведена на рис. 6 и 7.

Для сравнения групп в исходном состоянии и на 30-е сутки (или день выписки) был применен критерий хи-квадрат Пирсона. Для оценки значимости динамики в группах был применен критерий маргинальных частот (расширенный критерий Мак-Нимара для случая, когда количество категорий более 2) [29, 26]. Расчеты выполнялись при помощи программы SPSS 13.0.

Результаты сравнительного анализа объединенных групп методами описательной статистики в исходном состоянии приведены в табл. 3, а на момент завершения лечения (30-е сутки или выписка) — в табл. 4.

Как видно из результатов анализа (табл. 3), на 1-е сутки различия между группами по категориальным оценкам NIHSS были статистически незначимыми ($p = 0,994$).

На 30-е сутки или на момент выписки группы статистически значимо различались ($p < 0,001$) в пользу группы пациентов, получавших дополнительно к базисной терапии L-лизина эсцинат, что свидетельствует о значимом влиянии данного препарата на восстановление неврологического статуса пациентов. Графически различия между группами на заключительном визите (30-е сутки или выписка) приведены на рис. 8.

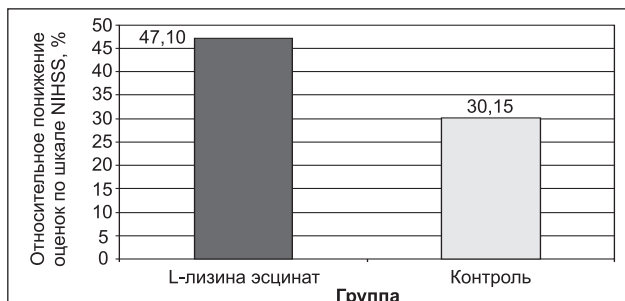


Рисунок 5. Сравнительная диаграмма изменения оценок по шкале NIHSS

Оценка летальности

В анализ летальности были включены 518 пациентов, которые получали дополнительно к базисной терапии L-лизина эсцинат, и 360 пациентов, которые получали только базисную терапию. Оценка летальности проводилась на основании имеющихся в анализируемых источниках данных о количестве умерших пациентов. Информация была получена из 6 источников [1, 12–14, 16, 18, 20, 23]. Период наблюдения для оценки летальности — до 14 суток.

Оценка статистической значимости различий летальности в объединенных группах (группа L-лизина эсцинат + базисная терапия и группа базисной терапии) была выполнена при помощи критерия хи-квадрат Пирсона. Результаты анализа представлены в табл. 5 и на рис. 9.

На основании полученных результатов можно констатировать, что летальность в группе пациентов, получавших дополнительно к базисной терапии L-лизина эсцинат, была меньше на 10,75 %, чем в группе пациентов, получавших только базисную терапию. Различие между группами было статистически значимым ($p < 0,001$). Таким образом, можно утверждать, что применение в дополнение к базисной терапии L-лизина эсцината позволяет значимо снизить летальность пациентов при острой церебральной недостаточности.

Дополнительно, на основании имеющихся данных был выполнен анализ шансов вероятности возникновения летального исхода или шансов вероятности выживаемости в зависимости от применения L-лизина эсцината в качестве дополнения к базисной терапии или применения только базисной терапии. Для этого было вычислено отношение шансов по методике, изложенной в литературе [2, 17, 21]. Согласно полученным результатам (табл. 5), применение дополнительно к базисной терапии препарата L-лизина эсцинат значительно снижало шансы возникновения летальных случаев (ОШ = 0,45; 95% ДИ 0,31–0,65). При определении обратного отношения шансов было установлено, что применение дополнительно к базисной терапии препарата L-лизина эсцинат увеличивало выживаемость пациентов (ОШ = 2,22; 95% ДИ 1,54–3,21) по сравнению с теми больными, которые получали только базисную терапию.

Графически как прямое отношение шансов (шансы вероятности летального случая), так и обратное отношение шансов (шансы вероятности выживаемости) представлены на рис. 10.

Обобщение оценок переносимости

При оценке 12 исследований, в которых участвовало 727 пациентов, получавших ЛС L-лизина эсцинат, не было выявлено непредвиденных побочных реакций/побочных

Таблица 2. Исходные данные и результаты анализа методами описательной статистики

Группа	Категория	1-е сутки		30-е сутки или заключительный визит		Р-значение*
		п	%	п	%	
L-лизина эсцинат + базисная терапия	Норма и нарушения легкой степени	17	14,29	88	73,95	< 0,001
	Нарушения средней степени	41	34,45	15	12,61	
	Тяжелые и очень тяжелые состояния	61	51,26	16	13,45	
	Всего	119	100	119	100	
Базисная терапия	Норма и нарушения легкой степени	10	14,08	29	40,85	< 0,001
	Нарушения средней степени	25	35,21	21	29,58	
	Тяжелые и очень тяжелые состояния	36	50,70	21	29,58	
	Всего	71	100	71	100	

Примечание: * — оценка значимости динамики долей в каждой группе выполнена при помощи критерия маргинальных частот (расширенного критерия Мак-Нимара).

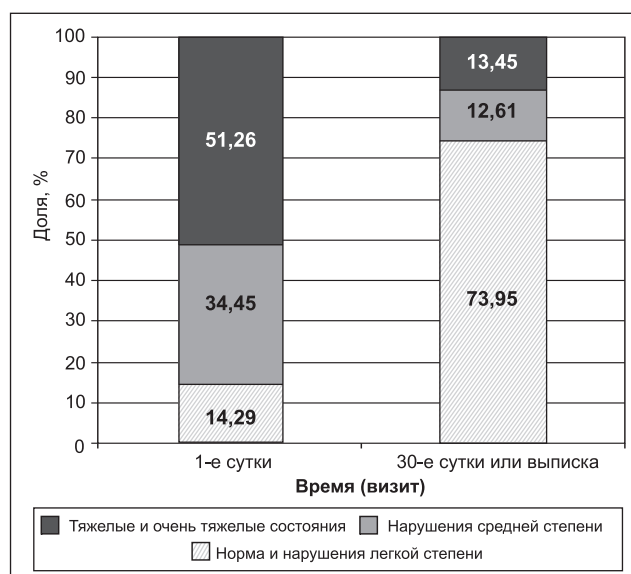


Рисунок 6. Анализ динамики неврологического статуса пациентов, оцененного при помощи шкалы NIHSS, в объединенной группе пациентов, получавших L-лизина эсцинат дополнительно к базисной терапии

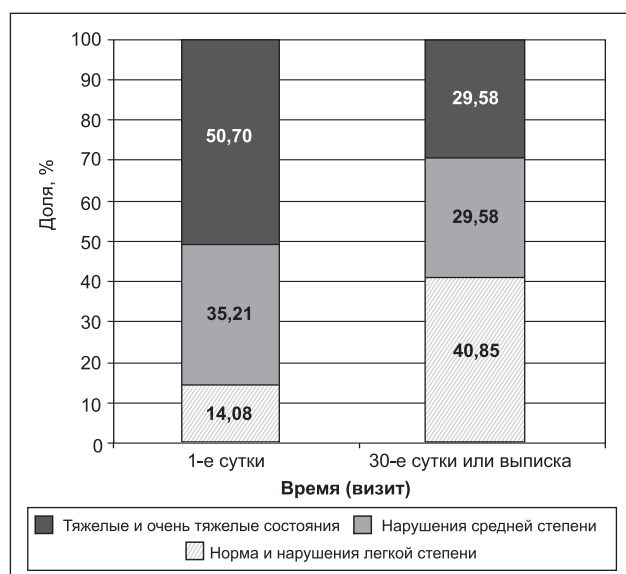


Рисунок 7. Анализ динамики неврологического статуса пациентов, оцененного при помощи шкалы NIHSS, в объединенной группе пациентов, получавших только базисную терапию



Рисунок 8. Графическая интерпретация результатов сравнения объединенных групп по категориям NIHSS на 30-е сутки или момент выписки

явлений, связанных с применением препарата L-лизина эсцинат, которые требовали бы отмены препарата.

По данным пострегистрационного надзора, за период с 18.11.04 по 25.12.08 при применении L-лизина эсцината, раствор для инъекций, частота побочных реакций (ЧПР) составила 0,005 %, а за период с 26.12.08 по 25.07.13 — 0,0093 %. Реальная частота побочных реакций при применении ЛС L-лизина эсцинат классифицируется ВОЗ как редкий показатель.

Выводы

1. При оценке динамики ВЧД у 142 пациентов было показано, что в результате применения L-лизина эсцината ВЧД уменьшилось в среднем на 21,87 %, в то время как при применении только базисной терапии данный показатель уменьшился только на 6,63 %.

2. Оценка состояния пациентов по шкале комы Глазго у 994 пациентов показала, что у получавших дополнительно L-лизина эсцинат показатели ШКГ увеличились на 66,89 %, в то время как в группе пациентов, принимавших только базисную терапию, увеличение составило 40,61 %.

Таблица 3. Сравнительный анализ групп в исходном состоянии

Время	Категория	L-лизина эсцинат + БТ		БТ		Р-значение*
		п	%	п	%	
1-е сутки	Норма и нарушения легкой степени	17	14,29	10	14,08	0,994
	Нарушения средней степени	41	34,45	25	35,21	
	Тяжелые и очень тяжелые состояния	61	51,26	36	50,70	
	Всего	119	100	71	100	

Примечания: * — значимость различий между группами оценена посредством критерия хи-квадрат Пирсона; БТ — базисная терапия.

Таблица 4. Сравнительный анализ групп на 30-е сутки или при выписке

Время	Категория	L-лизина эсцинат + БТ		БТ		Р-значение*
		п	%	п	%	
30-е сутки или выписка	Норма и нарушения легкой степени	88	73,95	29	40,85	< 0,001
	Нарушения средней степени	15	12,61	21	29,58	
	Тяжелые и очень тяжелые состояния	16	13,45	21	29,58	
	Всего	119	100	71	100	

Таблица 5. Обобщенные данные относительно летальности в объединенных группах

Категория	L-лизина эсцинат + базисная терапия		Базисная терапия		Достигнутый уровень значимости
	п	%	п	%	
Выжило	460	88,80	281	78,06	p < 0,001
Умерло	58	11,20	79	21,94	
Всего	518	100	360	100	

3. Оценка по шкале исходов Глазго у 120 пациентов показала, что у больных, получавших дополнительно к базисной терапии L-лизина эсцинат, показатели увеличились на 20,14 %, в то время как у пациентов, получавших только базисную терапию, увеличение составило 13,79 %.

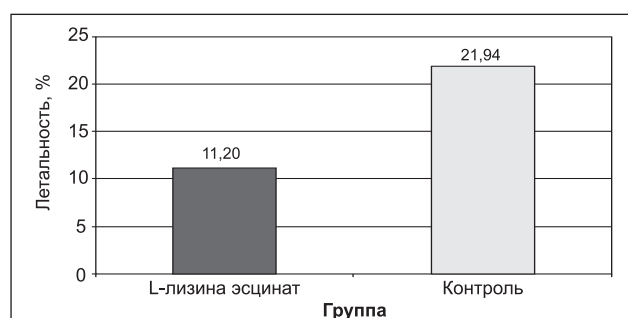
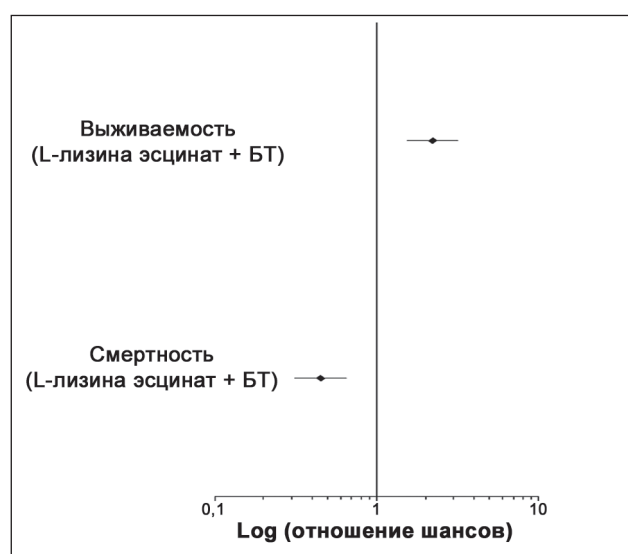
4. Динамика оценок по шкале NIHSS у 140 пациентов в период до 21 суток наблюдения показала, что у пациентов, получавших дополнительно к базисной терапии L-лизина эсцинат, значения NIHSS уменьшились на 47,10 %, в то время как у пациентов, получавших только базисную терапию, уменьшение составило 30,15 %.

5. Данные, полученные с участием 190 пациентов, показали, что на 30-е сутки или на момент выписки категоризированные оценки по шкале NIHSS в группах статистически значимо различались ($p < 0,001$) в пользу группы пациентов, получавших дополнительно к базисной терапии L-лизина эсцинат, что свидетельствует о значимом влиянии данного препарата на восстановление неврологического статуса.

6. При оценке общей летальности пациентов в период до 14 суток с участием 878 пациентов получены данные, показывающие, что летальность в группе пациентов, получавших дополнительно к базисной терапии L-лизина эсцинат, была меньше на 10,75 %, чем в группе пациентов, получавших только базисную терапию. Различие между группами было статистически достоверным ($p < 0,001$).

7. Применение дополнительно к базисной терапии ЛС L-лизина эсцинат значительно уменьшало вероятность возникновения летальных исходов (ОШ = 0,45; 95% ДИ 0,31–0,65) и увеличивало шансы пациентов выжить (ОШ = 2,22; 95% ДИ 1,54–3,21).

8. Реальная частота побочных реакций при применении ЛС L-лизина эсцинат классифицируется ВОЗ как редкий показатель.


Рисунок 9. Графическая интерпретация летальности в группах

Рисунок 10. Графическая интерпретация отношения шансов

Список литературы

1. Аваков В.Е. Применение L-лизина эсцината у пациентов с черепно-мозговой травмой и острым ишемическим инсультом / В.Е. Аваков, Т.М. Исомов, Р.М. Сайипов, Б.З. Турсун // Укр. мед. часопис. — 2015. — № 3-4. — С. 56-58.
2. Бабич П.Н., Чубенко А.В., Лапач С.Н. Применение современных статистических методов в практике клинических исследований. Сообщение третье. Отношение шансов: понятие, вычисление и интерпретация // Український медичний часопис. — 2005. — № 2. — С. 113-119.
3. Верецагин Н.В., Варакин Ю.Я. Регистры инсульта в России: результаты и методологические аспекты проблемы // Инсульт (Приложение к журналу неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова). — 2001. — № 1. — С. 34-40.
4. Виленский Б.С. Осложнения инсульта: профилактика и лечение / Б.С. Виленский. — СПб.: Фолиант, 2000. — 128 с.
5. Гафуров Б.Г. Клинико-эпидемиологическая характеристика мозговых инсультов в Узбекистане // Материалы Республиканской научно-практической конференции «Актуальные проблемы неврологии и психиатрии». — Андижан, 2004. — С. 82-83.
6. Гафуров Б.Г. Эффективность противоотечного препарата L-лизина эсцината при церебральном инсульте / Б.Г. Гафуров // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2012. — № 12, вып. 2. — С. 31-34.
7. Дзяк Л.А. Роль препарата L-лизина эсцинат в комплексной коррекции внутрисердечной гипертензии у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой / Дзяк Л.А., Сирко А.Г., Сук В.М. // Международный неврологический журнал. — 2010. — № 5 (35). — С. 29-34.
8. Елисеев Е.В. Опыт коррекции отека мозга при церебральных инфарктах / Недоросткова Т.Ю., Румянцев С.А., Афанасьев В.В. // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. — 2012. — № 3. — С. 65-69.
9. Ковальчук В.В., Скоромец А.А. Инсульт: эпидемиология, факторы риска и организация медицинской помощи // Неврол. журн. — 2006. — № 6. — С. 46-50.
10. Никонов В.В. Клинические аспекты лечения отека мозга / В.В. Никонов, И.Б. Савицкая, А.Ю. Павленко // Международный неврологический журнал. — 2007. — № 4 (11).
11. Никонов В.В. Современные подходы к ведению пациентов с острой церебральной недостаточностью на догоспитальном и госпитальном этапах / Никонов В.В., Меркулова Г.П., Савицкая И.Б. // Медицина неотложных состояний. — 2009. — № 3-4 (22-23). — С. 53-56.
12. Открытое двухэтапное сравнительное постмаркетинговое исследование эффективности и безопасности препаратов L-лизина эсцинат 0,1% раствор для инъекций и Тиоцетам раствор для инъекций (корпорация «Артериум», Украина) в комплексном лечении острой церебральной недостаточности, обусловленной острым ишемическим инсультом или черепно-мозговой травмой, на раннем госпитальном этапе / Черный Т.В. — Донецк, 2010.
13. Отчет о клиническом испытании препарата «Раствор L-лизина эсцинат 0,1% для инъекций». 2-я фаза клинических испытаний / Спасиченко П.В. — К., 1996.
14. Отчет о проведении II фазы клинических испытаний «Открытое исследование по подбору доз, изучению терапевтической эффективности и безопасности препарата L-лизина эсцинат, 0,1% раствор для инъекций производства АО «Галичфарм», Украина, у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой» / Спасиченко П.В. — К., 1997.
15. Отчет о проведенном открытом, сравнительном, параллельном клиническом исследовании лекарственного средства L-лизина эсцинат, раствор для инъекций, производства АО «Галичфарм» Корпорации «Артериум» в сравнении со стандартной противоотечной терапией при проведении интенсивной терапии у больных с критическими состояниями, сопровождающимися локальными отеками / Слива В.И., Новицкая-Усенко Л.В. — Днепрпетровск, 2007.
16. Отчет об открытом постмаркетинговом многоцентровом исследовании по изучению влияния L-лизина эсцината на течение острого нарушения мозгового кровообращения и черепно-мозговой травмы на догоспитальном и госпитальном этапах / Никонов В.В. — Харьков, 2009.
17. Петри А., Сэбин К. Наглядная статистика в медицине: Пер. с англ. Леонова. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. — 144 с.
18. Постернак Г.И. Нейропротекторная терапия на догоспитальном этапе у пациентов с черепно-мозговой травмой / Г.И. Постернак, М.Ю. Ткачева, Ю.В. Збаражский, В.Л. Загородный // Медицина неотложных состояний. — 2007. — № 1 (8). — С. 53-55.
19. Рахимбаева Г.С. Применение противоотечного препарата L-лизина эсцинат в острый период ишемического инсульта и его вторичные гемодинамические эффекты / Г.С. Рахимбаева, Ф.С. Саидвалиев, Р.Р. Умаров // Укр. мед. часопис. — 2013. — № 4 (96). — С. 59-62.
20. Филинов С.В. Применение L-лизина эсцината у пострадавших с сочетанной травмой на догоспитальном этапе / Филинов С.В., Волошенюк А.Н., Удот П.С., Липатова А.А. // Медицинские новости. — 2013. — № 12. — С. 61-64.
21. Флейс Дж. Статистические методы для изучения таблиц долей и пропорций: Пер. с англ. / Под ред. и с предисл. Ю.Н. Благовещенского. — М.: Финансы и статистика, 1989. — 319 с.
22. Черепно-мозговая травма: современные принципы неотложной помощи: Уч.-метод. пособие / Е.Г. Педченко, И.П. Шлапак, А.П. Гук, М.Н. Пилипенко. — К.: Випол, 2009. — 216 с.
23. Черный Т.В. Оценка эффективности комплексного применения L-лизина эсцината в свете современной стратегии нейропротекции / Черный Т.В., Андропова И.А., Черный В.И., Городник Г.А., Билошанка В.А. // Международный неврологический журнал. — 2010. — № 1 (31). — С. 29-37.
24. Шлапак И.П. Епідеміологічне дослідження смертності від ЧМТ в Україні / І.П. Шлапак, В.Г. Бурчинський, М.М. Пилипенко // Український нейрохірургічний журнал. — 2005. — № 3. — С. 14-16.
25. Adams H.P. Baseline NIH Stroke Scale score strongly predicts outcome after stroke: A report of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) / Adams H.P., Davis P.H., Leira E.C., Chang K.C., Bendixen B.H., Clarke W.R., Woolson R.F., Hansen M.D. // Neurology. — 1999. — Vol. 1 (53). — P. 126-131.
26. Glenny A.M., Altman D.G., Song F., Sakarovich C., Deeks J.J., D'Amico R., Bradburn M. and Eastwood A.J. Indirect comparisons of competing interventions // Health Technology Assessment. — 2005. — Vol. 9, № 26.
27. De Haan R., Horn J., Limburg M., Van Der M.J., Bossuyt P. A comparison of five stroke scales with measures of disability, handicap, and quality of life // Stroke. — 1993. — 24. — 1178-1181.
28. Early indicators of prognosis in Severe Traumatic TBI Guidelines. Brain Injury Brain Trauma Foundation. — 2000. — Режим docmyny https://www.braintrauma.org/pdf/protected/prognosis_guidelines.pdf
29. Jamie DeCoster. Meta-Analysis Notes, 2004. — <http://www.stat-help.com>
30. Kohi Y.M. Extracranial insults and outcome in patients with acute head injury- relationship to the Glasgow Coma Scale / Y.M. Kohi, A.D. Mendelow, G.M. Teasdale and G.M. Allardice // Injury. — 1984. — 16. — 25-29.
31. Mansour O.Y. Acute ischemic stroke prognostication, comparison between Glasgow Coma Score, NIHSS Scale and Full Outline of UnResponsiveness Score in intensive care unit / Ossama Y. Mansour, Mohamed M. Megahed, Eman H.S. Abd Elghany // Alexandria Journal of Medicine. — 2015. — Vol. 51, Issue 3. — P. 247-253.
32. Norris J.W., Hachinski V.C., 1986; Desai P., Prasad K., 1998; Ogun S.A., Odusote K.A., 2001.
33. Steine L.A. Monitoring the injured brain: ICP and CBF / L.A. Steiner, P.J.D. Andrews // British Journal of Anaesthesia. — 2006. — 97 (1). — 26-38.

Получено 26.10.15 ■