

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

Дзяк Л.А., Сірко А.Г.

Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна

## Метааналіз результатів клінічних досліджень ефективності й переносимості L-лізину есцинату при лікуванні черепно-мозкової травми та гострих порушень мозкового кровообігу

**Резюме.** У статті розглядаються питання лікування пацієнтів із черепно-мозковою травмою та гострими порушеннями мозкового кровообігу. Наведено метааналіз клінічних досліджень ефективності й безпеки препарату L-лізину есцинат у даній категорії хворих. У метааналіз були включені результати 12 досліджень за участю 1728 хворих усіх вікових груп, з яких 727 осіб додатково до базисної терапії отримували L-лізину есцинат, розчин для ін'єкцій. Оцінювалися такі параметри: зміни внутрішньочерепного тиску (ВЧТ); зміни за шкалою NIHSS; зміни за шкалою коми Глазго (ШКГ); шкалою результатів Глазго; летальність. Було встановлено, що в пацієнтів, які отримували L-лізину есцинат, ВЧТ зменшився в середньому на 21,87 %, у той час як у хворих, які отримували тільки базисну терапію, даний показник зменшився тільки на 6,63 %. Показники ШКГ у групі застосування L-лізину есцинату збільшилися на 66,89 %, у той час як у групі, у якій призначалася тільки базисна терапія, збільшення становило 40,61 %. Значення NIHSS зменшилися на 47,10 % при застосуванні L-лізину есцинату, а при отриманні тільки базисної терапії — на 30,15 %. У групі L-лізину есцинату летальність була на 10,75 % менше, ніж у групі пацієнтів, які отримували тільки базисну терапію.

**Ключові слова:** черепно-мозкова травма; лікування; базисна терапія; L-лізину есцинат

Черепно-мозкова травма (ЧМТ) і гострі порушення мозкового кровообігу (ГПМК) є одними з найпоширеніших причин смерті й інвалідизації населення. Згідно з епідеміологічними дослідженнями, інсульт посідає чільне місце в структурі смертності й інвалідизації населення, становлячи собою значну медичну й соціально-економічну проблему [3–5, 9]. Також значною проблемою є травматичні ушкодження черепа й головного мозку, які становлять 30–40 % усіх травм. ЧМТ є головною причиною летальності й інвалідизації серед осіб працездатного віку. Щороку у світі понад 10 млн осіб одержують ЧМТ, 250–300 тис. з яких закінчуються летально (відповідно до даних ВООЗ). Частота ЧМТ в Україні становить у середньому 4–4,2 випадку на 1000 населення, що щорічно призводить до летального кінця в 10–11 тис. осіб [22, 24]. Високий рівень смертності пацієнтів і недостатньо ефективні результати лікуван-

ня ЧМТ і ГПМК свідчать про необхідність подальшого вивчення різних аспектів лікування з використанням принципів доказової медицини.

Найважливішим фактором, що безпосередньо впливає на прогноз при ГПМК і ЧМТ, є гіпоксія нейронів [30]. У патогенезі мозкової ішемії, як показали результати багатьох досліджень, важливу роль відіграє набряк головного мозку, що призводить до вторинного пошкодження нейронів. Це, у свою чергу, диктує необхідність включення до комплексної терапії ішемічного інсульту і ЧМТ протинабрякових препаратів уже на ранніх етапах захворювання. Набряк тканин, що розвинувся в зоні ушкодження, призводить до подальших ішемічних і гіпоксичних порушень і зрештою — до некрозу й апоптозу клітинних структур [10]. У зв'язку зі значним впливом внутрішньочерепного тиску (ВЧТ) на прогноз при ураженні головного мозку велика кількість прото-

колів ведення хворих з ГПМК і ЧМТ акцентують увагу саме на цьому клінічному показнику [33].

Іншим клінічним і прогностичним критерієм, що використовується як при ЧМТ, так і при ГПМК, є шкала коми Глазго (ШКГ), яка об'єктивно відображає рівень свідомості пацієнта. ШКГ, розроблена 1974 року, є найпоширенішим клінічним критерієм для оцінки ураження мозку. У численних дослідженнях було показано, що при пошкодженні головного мозку показник ШКГ вірогідно корелював з рівнем смертності та шкалою результатів Глазго [28, 31].

Специфічним маркером тяжкості неврологічної симптоматики в гострому періоді ГПМК є шкала NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale). Показник шкали NIHSS  $\leq 6$  балів є предиктором сприятливого результату, тоді як показник  $\geq 11$  з високою імовірністю визначає негативний прогноз захворювання (тяжку інвалідизацію та смерть) [25, 27]. Слід зазначити, що шкала NIHSS вважається більш точним предиктором негативного неврологічного результату при ГПМК, ніж ШКГ [31].

Як уже зазначалося, у клінічній практиці набряковий синдром є одним із провідних патологічних синдромів, характерних для різних захворювань та ушкоджень головного мозку. У переважній більшості випадків він не тільки є симптомом, але й значно обтяжує перебіг патологічного процесу. Набряковий синдром призводить до так званого синдрому невідновленого кровотоку і, як наслідок, обтяжує перебіг захворювання або пошкодження; з іншого боку, тривалий період невідновленого кровотоку сприяє виникненню важкого реперфузійного пошкодження органів і тканин і дуже часто є причиною посилення або рецидиву патологічного процесу. Тому своєчасне лікування набрякового синдрому і запобігання йому при критичних станах і локальних ушкодженнях є важливим завданням і має включатися до комплексу інтенсивної терапії гострого захворювання або ушкодження [10].

У зв'язку з цим стає актуальним питання вибору адекватних, безпечних та ефективних протинабрякових лікарських засобів. Одним з таких препаратів є L-лізину есцинат, розчин для ін'єкцій, виробництва ПАТ «Галичфарм» Корпорації «Артеріум». Цей препарат застосовується в складі комплексної терапії при посттравматичних, інтра- і післяопераційних набряках будь-якої локалізації: тяжких набряках головного і спинного мозку, у тому числі з внутрішньочерепними крововиливами, підвищенням внутрішньочерепного тиску і явищами набряку-набухання; лікворно-венозних порушеннях при хронічних порушеннях мозкового кровообігу і вегетосудинній дистонії; набряках м'яких тканин із залученням опорно-рухового апарату, що супроводжуються локальними розладами кровопостачання і больовим синдромом; набряково-больових синдромах з боку хребта, кінцівок; тяжких порушеннях венозного кровообігу нижніх кінцівок при гострому тромбоемболії, що супроводжуються набряково-запальним синдромом.

L-лізину есцинат виявляє виражену і швидку протинабрякову дію, усуває або істотно зменшує на-

бряк-набухання головного і спинного мозку, а також мозкових оболонок, усуває стиснення і дислокацію структур мозку, знижує внутрішньочерепну гіпертензію. Препарат поліпшує еластичність вен, підвищує тонус венозних судин, нормалізує реологічні властивості крові, поліпшує мікроциркуляцію, дозозалежно знижує судинно-тканинну проникність і проникність плазмолімфатичного бар'єра, зменшує активність лізосомальних ферментів і перешкоджає виникненню ексудативної реакції на простагландини, у зв'язку з чим препарат має також протизапальну і знеболювальну дію. Венотонізуючий ефект має суттєве значення для поліпшення венозного кровообігу і запобігання венозному рефлюксу. L-лізину есцинат має також імунорегулюючий ефект, усуває стресову гіперглікемію в пацієнтів з пошкодженням мозку і нормалізує рівень глюкози в крові, запобігаючи розвитку або усуваючи явища ацидозу мозкової тканини й посилення церебрального пошкодження [19].

**Мета** даної роботи — систематизувати дані клінічних досліджень ефективності й безпеки лікарського засобу (ЛЗ) L-лізину есцинат (вплив на показники летальності, ВЧТ, ШКГ і NIHSS).

## Матеріали та методи

### Стратегія пошуку

Було проведено літературний пошук за ключовими словами: «L-лізину есцинат», «ЧМТ», «ГПМК», «черепно-мозкова травма», «інсульт» у різних комбінаціях для ідентифікації контрольованих клінічних досліджень. Пошук проводили в таких електронних джерелах: Embase, Medline, PubMed, US Food and Drug Administration, NICE, The European Medicines Agency і каталоги Національної наукової медичної бібліотеки. Крім того, виробник ЛЗ L-лізину есцинат (ПАТ «Галичфарм» Корпорації «Артеріум») надав звіти про результати клінічних випробувань препарату при ЧМТ і ГПМК.

### Критерії пошуку

Критерії відбору публікацій включали застосування ЛЗ L-лізину есцинат у пацієнтів з ГПМК і ЧМТ, мови публікації — українська, російська або англійська, дизайн дослідження — проспективне клінічне дослідження серед пацієнтів усіх вікових груп з наявністю контрольної групи.

Критеріями виключення були:

- дослідження з відсутністю контрольної групи;
- застосування ЛЗ у дозах, що перевищують рекомендовані в інструкції з медичного застосування;
- використання клінічно незначущих критеріїв ефективності.

### Відбір літературних джерел

Проведено аналіз за назвами й резюме для виключення статей, які однозначно не належать до предмета огляду. Публікації, що залишилися, вивчалися повністю для відбору необхідних досліджень (табл. 1). Включення досліджень в аналіз узгоджено з усіма авторами метааналізу.

Публікації, відібрані при початковому пошуку, аналізувалися незалежно двома членами авторської групи. Усі розбіжності вирішувалися консенсусом.

## Результати та обговорення

Під час пошуку у відкритих базах даних було ідентифіковано 21 літературне джерело. Виробник ЛЗ L-лізину есцинат додатково надав 4 звіти про проведені клінічні дослідження (КД), результати яких публікувалися не в повному обсязі; таким чином було опрацьовано 25 літературних джерел. Надалі, після виключення літературних джерел, що не задовольняють критеріям включення, а також після видалення дублюючих літературних джерел в метааналіз були включені результати 12 досліджень (рис. 1). Загальна кількість пацієнтів, які оцінюються, становила 1728. Згідно з аналізованими джерелами, L-лізину есцинат, розчин для ін'єкцій, додатково до базисної терапії приймали 727 пацієнтів. До аналізу були включені пацієнти всіх вікових груп з діагнозом ЧМТ і ГПМК з оцінкою таких параметрів: зміна ВЧТ; зміна за шкалою NIHSS; шкалою коми Глазго; шкалою результатів Глазго; летальність.

### Аналіз зміни оцінок ВЧТ

У даній аналіз зміни ВЧТ було включено 82 пацієнти, які отримували додатково до базисної терапії L-лізину есцинат, і 60 пацієнтів, які проходили курс

базисної терапії. Інформацію було отримано з 3 літературних джерел [6, 13, 14].

Відносна оцінка зміни ВЧТ обчислювалася за такою формулою:

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

Узагальнена оцінка відносної зміни аналізованих параметрів за публікаціями, у яких були присутні дані параметри, подана у вигляді арифметичного середнього зваженого, що обчислюється за формулою:

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

де  $w_i$  — ваговий коефіцієнт (кількість пацієнтів) для  $x_i$ , яке є середнім арифметичним для даної кількості пацієнтів.

Відповідно до розрахунків ВЧТ унаслідок застосування L-лізину есцинату зменшився загалом на 21,87 %. У пацієнтів, які отримували лише базисну терапію, ВЧТ знизився на 6,63 %.

Тому можна констатувати, що зменшення ВЧТ у пацієнтів, які приймали L-лізину есцинат, було більш вираженим, ніж у пацієнтів, які приймали лише базисну терапію.

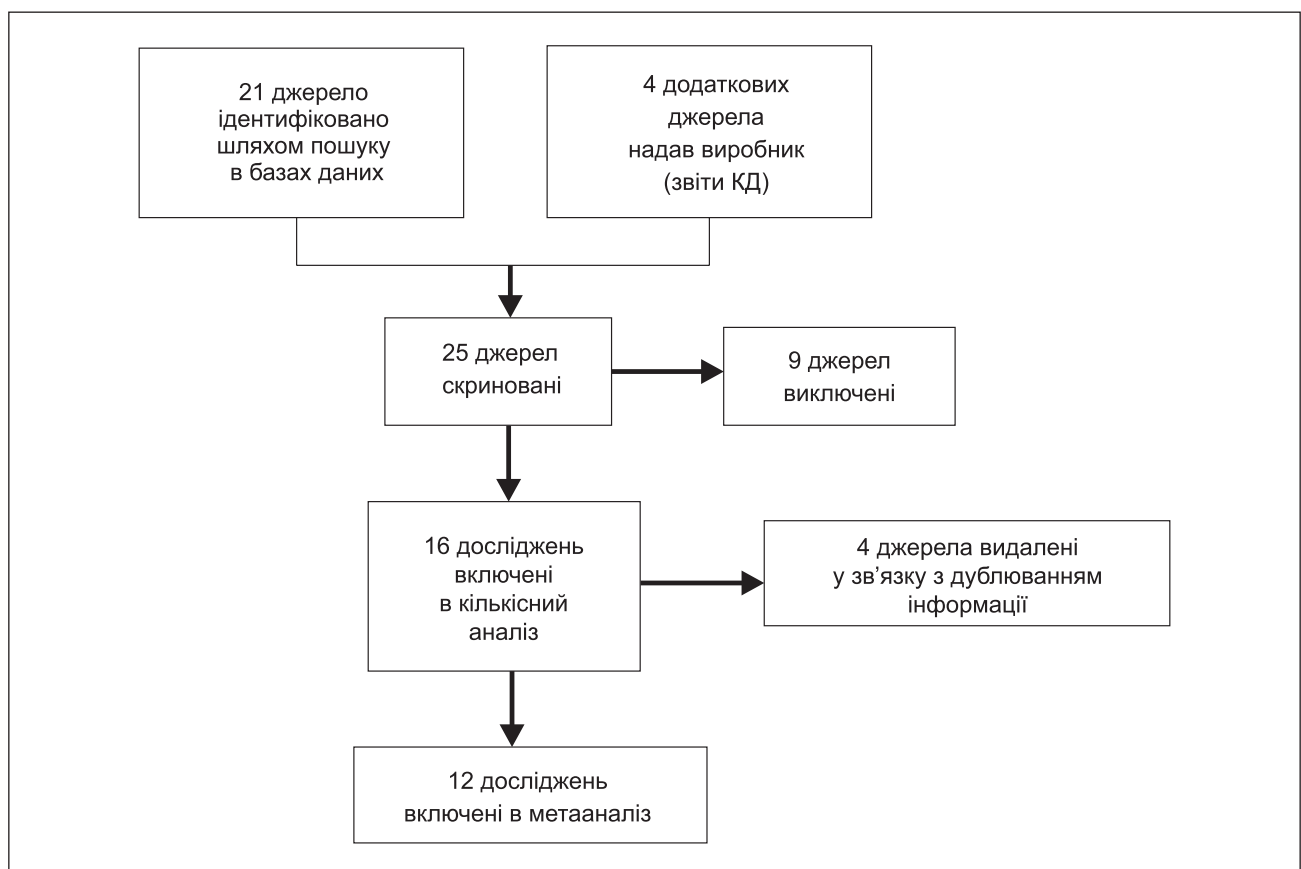
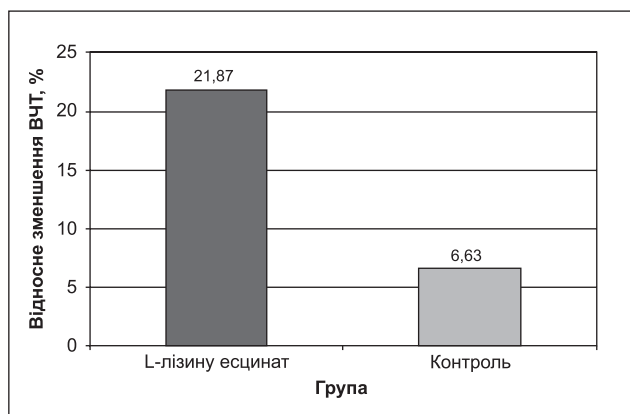


Рисунок 1. Схема відбору клінічних досліджень у метааналіз ефективності застосування ЛЗ L-лізину есцинат при ГПМК і ЧМТ

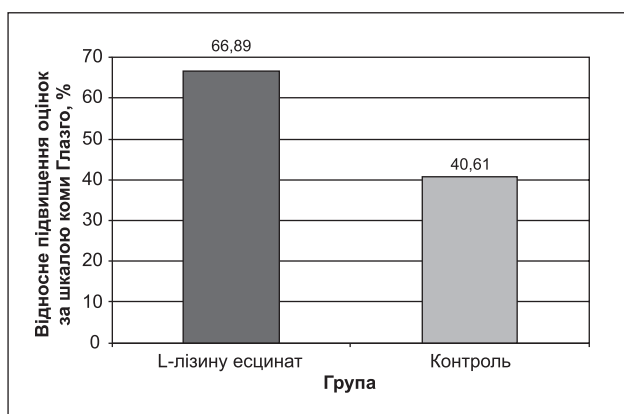
Таблиця 1. Дослідження, включені до метааналізу застосування ЛЗ L-лізину есцинат при ГПМК і ЧМТ

| №  | Автор                                       | Кількість пацієнтів | Тривалість курсу досліджуваного ЛЗ | Доза  | Параметри клінічної ефективності   |
|----|---|---------------------|------------------------------------|---|--|
| 1  | Спасіченко П.В., 1996 [13]                  | 60                  | 6–10 діб                           | По 5 мл 0,1% р-ну 1–2 рази/добу в/в краплинно                                     | Зміни ВЧТ, ШКГ, шкали результатів Глазго. Об'єм патологічного вогнища за даними АКТ, величина поперечної дислокації структур мозку за даними АКТ   |
| 2  | Спасіченко П.В., 1996 [13]                  | 60                  | 6–10 діб                           | По 10 мл 0,1% р-ну 2 рази/добу (у рідкісних випадках до 25 мл/добу) в/в краплинно | Зміни ВЧТ, ШКГ, шкали результатів Глазго. Об'єм патологічного вогнища за даними АКТ, величина поперечної дислокації структур мозку за даними АКТ   |
| 3  | Слива В.І., Новицька-Усенко Л.В., 2007 [15] | 563                 | 7 діб                              | 2 рази/добу в/в краплинно у вікових дозах   | Зміни ШКГ, летальність   |
| 4  | Постернак Г.І. та співавт., 2007 [18]       | 70                  | 7 діб                              | 1–2 рази/добу в/в краплинно у вікових дозах                                       | Летальність  |
| 5  | Ніконов В.В., 2009* [11, 16]                | 390                 | 8–10 діб                           | По 10 мл 0,1% р-ну 2 рази/добу в/в повільно                                       | Динаміка стану за шкалою коми Глазго; NIHSS; динаміка набряку мозку за даними МРТ і офтальмоскопії; динаміка об'єму вогнища ураження за даними МРТ; тривалість перебування хворого на ШВЛ; кількість випадків виникнення ВАЛ; динаміка загальноомозкової і вогнищевої неврологічної симптоматики |
| 6  | Черній Т.В., 2010* [12, 23]                 | 160                 | 14 діб                             | По 10 мл 0,1% р-ну 2 рази/добу в/в повільно                                       | Клінічні форми розладів свідомості (Коновалов О.М. і співавт., 1994), ШКГ, тяжкість інсульту — за Скандинавською шкалою інсультів (скорочений варіант), ЕЕГ  |
| 7  | Дзяк Л.А., 2010 [7]                         | 38                  | 7 діб                              | По 10 мл 0,1% р-ну 2 рази/добу в/в повільно                                       | ВЧТ, ШКГ, транскраніальна доплерографія, КТ  |
| 8  | Гафуров Б.Г., 2012 [6]                      | 49                  | 12 діб                             | По 5–10 мл 0,1% р-ну 2 рази/добу в/в краплинно                                    | ШКГ, шкала неврологічного дефіциту (оригінальна шкала Є.І. Гусевої і В.І. Скворцової), ЕЕГ   |
| 9  | Єлісеєв Є.В., 2012 [8]                      | 20                  | 3 доби                             | По 10 мл 0,1% р-ну 1 раз/добу в/в краплинно                                       | NIHSS, ШКГ   |
| 10 | Рахімбаєва Г.С., 2013 [19]                  | 40                  | 10 діб                             | По 10 мл 0,1% р-ну 2 рази/добу в/в краплинно                                      | NIHSS, транскраніальна доплерографія, КТ, Скандинавська шкала інсультів  |
| 11 | Філінов С.В., 2013 [20]                     | 178                 | 7 діб                              | По 10 мл 0,1% р-ну 2 рази/добу в/в повільно                                       | Летальність, ШКГ, КТ   |
| 12 | Аваков В.Є., 2015 [1]                       | 100                 | 8 діб                              | По 10 мл 0,1% р-ну 2 рази/добу в/в краплинно                                      | NIHSS, шкала Бартел, MMSE (Mini-mental state examination)  |

Примітка: \* — аналіз результатів проводили на підставі публікації та звіту про клінічні дослідження у зв'язку з неповним викладом інформації в опублікованих статтях.



**Рисунок 2. Порівняльна діаграма оцінки відносного зниження ВЧТ за період лікування**



**Рисунок 3. Порівняльна діаграма аналізу відносного підвищення оцінок стану пацієнтів за шкалою коми Глазго**

### Аналіз зміни оцінок стану пацієнтів за шкалою коми Глазго за період до 12 діб

В аналіз зміни оцінок стану пацієнтів за шкалою коми Глазго було включено 535 пацієнтів, які приймали додатково до базисної терапії L-лізину есцинат, і 459 пацієнтів, які проходили курс базисної терапії. При аналізі було взято оцінки, отримані за період до 12 діб. Наявні в деяких публікаціях значення оцінок ШКГ на 30-ту й 14-ту добу не аналізувалися. Інформація була отримана із 9 джерел [6, 7, 11–16, 23].

Відносна оцінка зміни стану пацієнтів за шкалою коми Глазго обчислювалася за формулою (1).

Узагальнена оцінка відносної зміни аналізованих параметрів за даними джерел, у яких ці параметри були присутні, надана у вигляді арифметичного середнього зваженого, що обчислюється за формулою (2). Графічно результати аналізу подані на рис. 3.

Згідно з виконаними розрахунками оцінки за шкалою коми Глазго стану пацієнтів, які додатково отримували L-лізину есцинат, підвищилися на 66,89 %.

У пацієнтів, які приймали лише базисну терапію, оцінки стану за шкалою коми Глазго підвищилися на 40,61 %.

Це дозволяє дійти висновку, що підвищення оцінок стану за шкалою коми Глазго в пацієнтів, які приймали

L-лізину есцинат, було більш вираженим, ніж у пацієнтів, які приймали тільки базисну терапію.

### Оцінка ефективності за зміною оцінок стану пацієнтів за шкалою результатів Глазго з 10-го по 30-й день

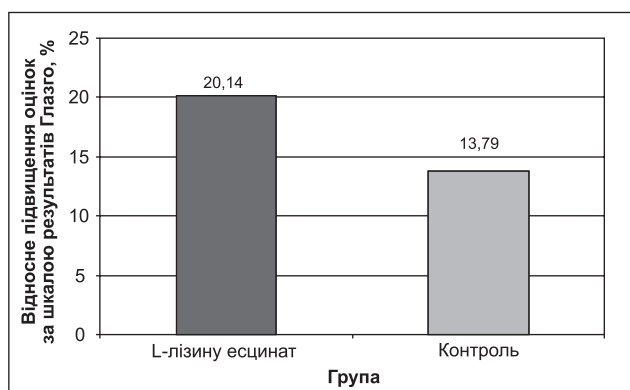
У даний аналіз зміни оцінок стану пацієнтів за шкалою результатів Глазго було включено 70 пацієнтів, які отримували додатково до базисної терапії L-лізину есцинат, і 50 пацієнтів, які отримували лише базисну терапію. Інформація була отримана з двох літературних джерел [13, 14].

Відносна оцінка зміни оцінок стану пацієнтів за шкалою результатів Глазго з 10-го по 30-й день обчислювалася за формулою (1).

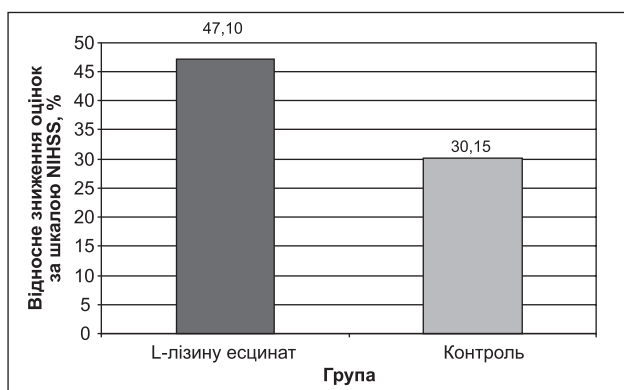
Узагальнена оцінка відносної зміни аналізованих параметрів за публікаціями, у яких ці параметри були наявні, наведена у вигляді арифметичного середнього зваженого, що обчислюється за формулою (2). Графічно результати розрахунків подані на рис. 4.

Згідно з виконаними розрахунками, оцінка за шкалою результатів Глазго в пацієнтів, які додатково отримували L-лізину есцинат, підвищилася на 20,14 %.

У пацієнтів, які отримували лише базисну терапію, оцінка за шкалою результатів Глазго зросла на 13,79 %.



**Рисунок 4. Порівняльна діаграма зміни оцінок за шкалою результатів Глазго**



**Рисунок 5. Порівняльна діаграма зміни оцінок за шкалою NIHSS**

Це дозволяє дійти висновку, що підвищення оцінок за шкалою результатів Глазго в пацієнтів, які отримували L-лізину есцинат на додаток до базисної терапії, було більш вираженим, ніж у пацієнтів, які приймали тільки базисну терапію.

### Оцінка ефективності за зміною оцінок за шкалою NIHSS

У даній аналіз зміни оцінок за шкалою NIHSS було включено 70 пацієнтів, які отримували додатково до

базисної терапії L-лізину есцинат, і 70 пацієнтів, які отримували лише базисну терапію. Інформація була отримана із 3 джерел [8, 16, 19]. Період спостереження за динамікою за шкалою NIHSS — до 21 доби.

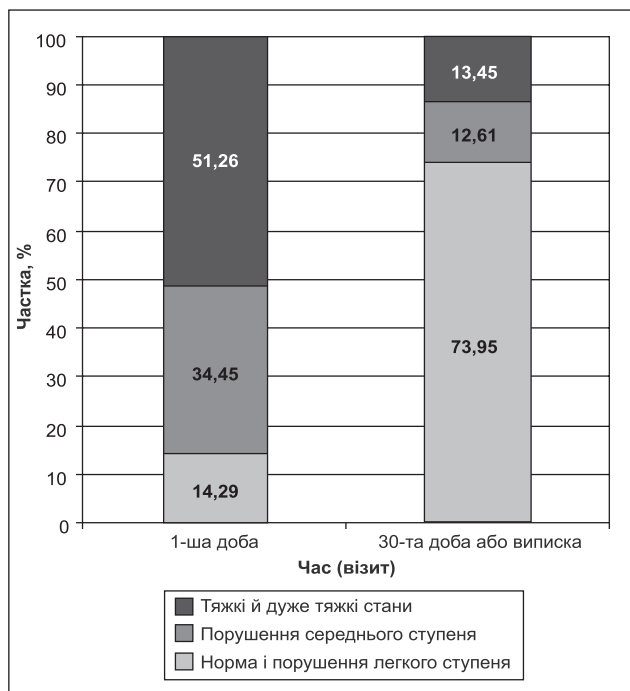
Відносна оцінка зміни за шкалою NIHSS обчислювалася за формулою (1).

Узагальнена оцінка відносної зміни аналізованих параметрів за джерелами (публікаціями або звітами), у яких були наявні дані параметри, подана у вигляді арифметичного середнього зваженого, що обчислю-

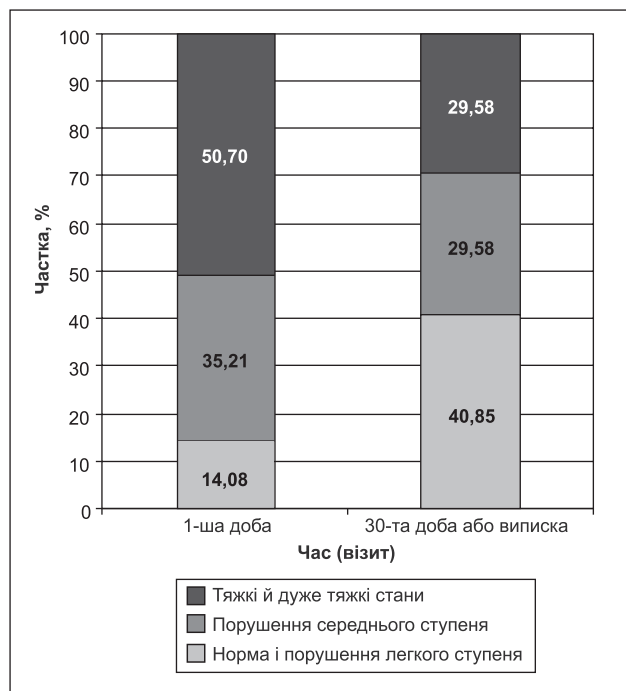
**Таблиця 2. Вихідні дані та результати аналізу методами описової статистики**

| Група                              | Категорія                          | 1-ша доба |       | 30-та доба або заключний візит |       | Р-значення* |
|------------------------------------|------------------------------------|-----------|-------|--------------------------------|-------|-------------|
|                                    |                                    | n         | %     | n                              | %     |             |
| L-лізину есцинат + базисна терапія | Норма і порушення легко-го ступеня | 17        | 14,29 | 88                             | 73,95 | < 0,001     |
|                                    | Порушення середнього ступеня       | 41        | 34,45 | 15                             | 12,61 |             |
|                                    | Тяжкі й дуже тяжкі стани           | 61        | 51,26 | 16                             | 13,45 |             |
|                                    | Усього                             | 119       | 100   | 119                            | 100   |             |
| Базисна терапія                    | Норма і порушення легко-го ступеня | 10        | 14,08 | 29                             | 40,85 | < 0,001     |
|                                    | Порушення середнього ступеня       | 25        | 35,21 | 21                             | 29,58 |             |
|                                    | Тяжкі й дуже тяжкі стани           | 36        | 50,70 | 21                             | 29,58 |             |
|                                    | Усього                             | 71        | 100   | 71                             | 100   |             |

**Примітка:** \* — оцінка значущості динаміки часток у кожній групі виконана за допомогою критерію маргінальних частот (розширеного критерію Мак-Немара).



**Рисунок 6. Аналіз динаміки неврологічного статусу пацієнтів, оціненого за допомогою шкали NIHSS, в об'єднаній групі пацієнтів, які отримували L-лізину есцинат додатково до базисної терапії**



**Рисунок 7. Аналіз динаміки неврологічного статусу пацієнтів, оціненого за допомогою шкали NIHSS, в об'єднаній групі пацієнтів, які отримували лише базисну терапію**

ється за формулою (2). Графічно результати розрахунків подані на рис. 5.

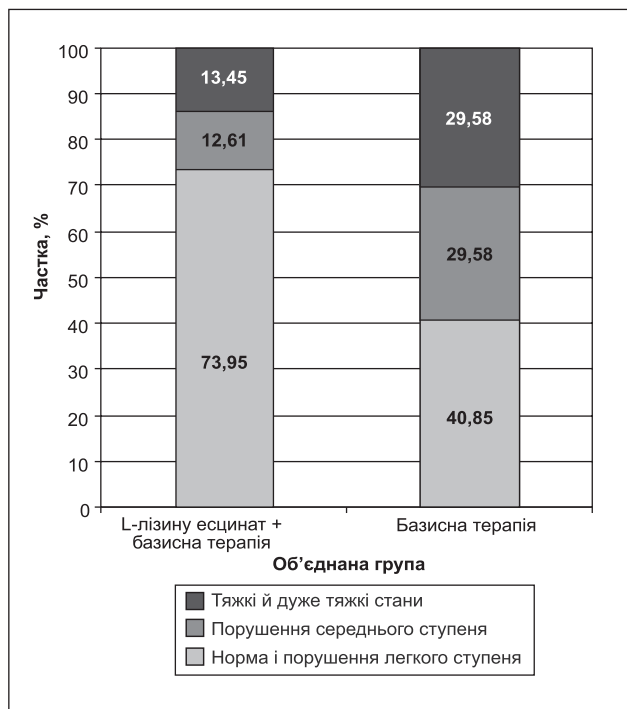
Згідно з виконаними розрахунками, оцінки за шкалою NIHSS у пацієнтів, які додатково до базисної терапії отримували L-лізину есцинат, знизилися на 47,10 %.

У пацієнтів, які отримували лише базисну терапію, оцінки за шкалою NIHSS знизилися на 30,15 %.

Це дозволяє дійти висновку, що зниження оцінок за шкалою NIHSS у пацієнтів, які отримували L-лізину есцинат на додаток до базисної терапії, було більш вираженим, ніж у пацієнтів, які приймали лише базисну терапію.

### Аналіз зміни категоріальних оцінок за шкалою NIHSS

У двох джерелах [1, 11] було наведено динаміку оцінок неврологічного статусу пацієнтів за шкалою NIHSS у категоріальній інтерпретації. Загальновідомо, що для



**Рисунок 8. Графічна інтерпретація результатів порівняння об'єднаних груп за категоріями NIHSS на 30-ту добу або момент виписки**

інтерпретації дані, отримані за шкалою NIHSS, перетворюють на категоріальні за такою категоріальною шкалою:

- 0–2 бали — нормальний стан;
- 3–8 балів — порушення легкого ступеня;
- 9–12 балів — порушення середнього ступеня;
- 13–15 балів — порушення важкого ступеня;
- понад 15 балів — дуже важкий стан;
- 34 бали — коматозний стан.

У статті В.В. Ніконова (2009) «Сучасні підходи до ведення пацієнтів з гострою церебральною недостатністю на догоспітальному та госпітальному етапах» [11] категорії були подані так: нормальний стан, легкі порушення, середні порушення, важкі порушення і вкрай важкі порушення, а в статті В.Є. Авакова (2015) «Застосування L-лізину есцинату у пацієнтів з черепно-мозковою травмою та гострим ішемічним інсультом» [1] — 0–8 балів, 9–12 балів і понад 12 балів; дані з джерела [5] також були адаптовані до цієї шкали, яка була інтерпретована таким чином:

- 0–8 балів — нормальний стан і порушення легкого ступеня;
- 9–12 балів — порушення середнього ступеня;
- > 12 балів — порушення важкого ступеня і дуже важкий стан.

Крім того, у джерелі [16] дані були подані на 1-шу добу, 7-му добу і день виписки, а в джерелі [1] — на 1-шу, 15-ту і 30-ту добу. Тому для аналізу було взято такі дані: вихідний стан на 1-шу добу і дані завершального візиту на день виписки або 30-ту добу. Усі пацієнти, які на додаток до базисної терапії приймали L-лізину есцинат, були об'єднані в одну групу, а пацієнти, які отримували тільки базисну терапію, — в іншу групу. Результати аналізу методами описової статистики наведено в табл. 2.

В аналіз було включено 119 пацієнтів, які отримували додатково до базисної терапії L-лізину есцинат, і 71 пацієнт, який отримував лише базисну терапію.

Графічно динаміка оцінок в об'єднаних групах наведена на рис. 6 і 7.

Для порівняння груп у вихідному стані й на 30-ту добу (або день виписки) був застосований критерій хі-квадрат Пірсона. Для оцінки значущості динаміки в групах був застосований критерій маргінальних частот (розширений критерій Мак-Немара для випадку, коли кількість категорій понад 2) [29, 26]. Розрахунки виконувались за допомогою програми SPSS 13.0.

**Таблиця 3. Порівняльний аналіз груп у вихідному стані**

| Час       | Категорія                         | L-лізину есцинат + БТ |       | БТ |       | Р-значення* |
|-----------|-----------------------------------|-----------------------|-------|----|-------|-------------|
|           |                                   | п                     | %     | п  | %     |             |
| 1-ша доба | Норма і порушення легкого ступеня | 17                    | 14,29 | 10 | 14,08 | 0,994       |
|           | Порушення середнього ступеня      | 41                    | 34,45 | 25 | 35,21 |             |
|           | Тяжкі й дуже важкі стани          | 61                    | 51,26 | 36 | 50,70 |             |
|           | Усього                            | 119                   | 100   | 71 | 100   |             |

**Примітки: тут і табл. 4: \* — значущість відмінностей між групами оцінена за допомогою критерію хі-квадрат Пірсона; БТ — базисна терапія.**

Результати порівняльного аналізу об'єднаних груп методами описової статистики у вихідному стані наведено у табл. 3, а на момент завершення лікування (30-та доба або виписки) — у табл. 4.

Як видно з результатів аналізу (табл. 3), на 1-шу добу відмінності між групами за категоріальними оцінками за NIHSS були статистично незначними ( $p = 0,994$ ).

На 30-ту добу або на момент виписки групи статистично значуще відрізнялися ( $p < 0,001$ ) на користь групи пацієнтів, які додатково до базисної терапії отримували L-лізину есцинат, що свідчить про значний вплив даного препарату на відновлення неврологічного статусу пацієнтів. Графічно різницю між групами на заключному візиті (30-та доба чи виписки) наведено на рис. 8.

### Оцінка летальності

В аналіз летальності було включено 518 пацієнтів, які отримували додатково до базисної терапії L-лізину есцинат, і 360 пацієнтів, які отримували лише базисну терапію. Оцінка летальності проводилася на підставі наявних в аналізованих джерелах даних про кількість померлих пацієнтів. Інформація була отримана із 8 джерел [1, 12–14, 16, 18, 20, 23]. Період спостереження для оцінки летальності — до 14 діб.

Оцінка статистичної значущості відмінностей летальності в об'єднаних групах (група L-лізину есцинат + базисна терапія та група базисної терапії) була виконана за допомогою критерію  $\chi^2$ -квадрат Пірсона. Результати аналізу подані в табл. 5 і на рис. 9.

На підставі отриманих результатів можна констатувати, що летальність у групі пацієнтів, які додатково до базисної терапії отримували L-лізину есцинат, була меншою на 10,75 %, ніж у групі пацієнтів, які отримували тільки базисну терапію. Відмінність між групами була статистично значущою ( $p < 0,001$ ). Отже, можна стверджувати, що застосування на додаток до базис-

ної терапії L-лізину есцинату дозволяє значно знизити летальність пацієнтів при гострій церебральній недостатності.

Додатково на підставі наявних даних було виконано аналіз шансів імовірності виникнення летального результату або шансів імовірності виживання залежно від застосування L-лізину есцинату як доповнення до базисної терапії або застосування тільки базисної терапії. Для цього було обчислено співвідношення шансів за методикою, викладеною в літературі [2, 17, 21]. Згідно з отриманими результатами (табл. 5), застосування додатково до базисної терапії препарату L-лізину есцинат значно знижувало шанси виникнення летальних випадків (співвідношення шансів (СШ) = 0,45; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,31–0,65). При визначенні зворотного співвідношення шансів було встановлено, що застосування додатково до базисної терапії препарату L-лізину есцинат збільшувало виживання пацієнтів (СШ = 2,22; 95% ДІ 1,54–3,21) порівняно з тими хворими, які отримували лише базисну терапію.

Графічно як пряме співвідношення шансів (шанси імовірності летального випадку), так і зворотне спів-

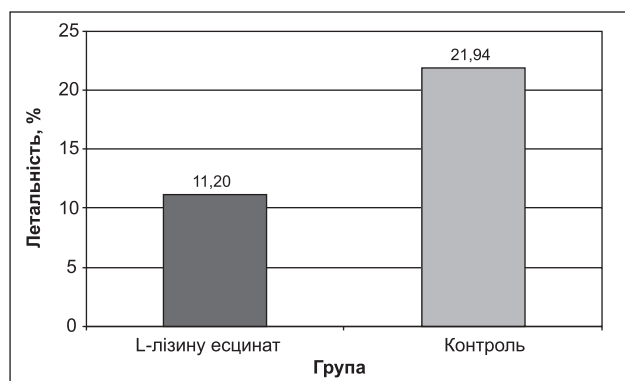


Рисунок 9. Графічна інтерпретація летальності в групах

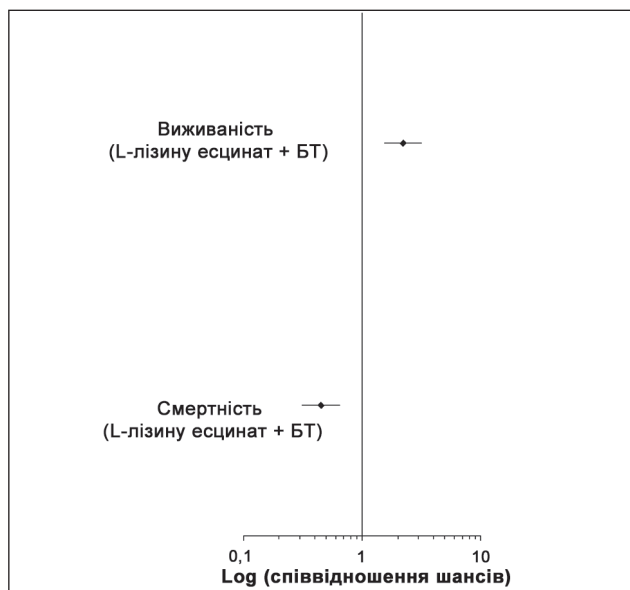
Таблиця 4. Порівняльний аналіз груп на 30-ту добу або при виписці

| Час                    | Категорія                         | L-лізину есцинат + БТ |       | БТ |       | P-значення* |
|------------------------|-----------------------------------|-----------------------|-------|----|-------|-------------|
|                        |                                   | n                     | %     | n  | %     |             |
| 30-та доба або виписка | Норма і порушення легкого ступеня | 88                    | 73,95 | 29 | 40,85 | < 0,001     |
|                        | Порушення середнього ступеня      | 15                    | 12,61 | 21 | 29,58 |             |
|                        | Тяжкі й дуже тяжкі стани          | 16                    | 13,45 | 21 | 29,58 |             |
|                        | Усього                            | 119                   | 100   | 71 | 100   |             |

Таблиця 5. Узагальнені дані щодо летальності в об'єднаних групах

| Категорія | L-лізину есцинат + базисна терапія |       | Базисна терапія |       | Досягнутий рівень значущості |
|-----------|------------------------------------|-------|-----------------|-------|------------------------------|
|           | n                                  | %     | n               | %     |                              |
| Вижило    | 460                                | 88,80 | 281             | 78,06 | p < 0,001                    |
| Померло   | 58                                 | 11,20 | 79              | 21,94 |                              |
| Усього    | 518                                | 100   | 360             | 100   |                              |





**Рисунок 10. Графічна інтерпретація співвідношення шансів**

відношення шансів (шанси ймовірності виживання) подані на рис. 10.

### Узагальнення оцінок переносимості

При оцінці 12 досліджень, у яких брали участь 727 пацієнтів, які отримували ЛЗ L-лізину есцинат, розчину для ін'єкцій, не було виявлено непередбачених побічних реакцій/побічних явищ, пов'язаних із застосуванням препарату L-лізину есцинат, які вимагали відміни препарату.

За даними постреєстраційного нагляду, за період з 18.11.2004 до 25.12.2008 при застосуванні L-лізину есцинату, розчину для ін'єкцій, частота побічних реакцій становила 0,005 %, а за період з 26.12.2008 по 25.07.2013 — 0,0093 %. Реальна частота побічних реакцій при застосуванні ЛЗ L-лізину есцинат класифікується ВООЗ як рідкісний показник.

### Висновки

1. При оцінці динаміки ВЧТ у 142 пацієнтів було показано, що в результаті застосування в складі комплексної терапії L-лізину есцинату, розчину для ін'єкцій, ВЧТ зменшився в середньому на 21,87 %, тоді як при застосуванні лише базисної терапії цей показник зменшився тільки на 6,63 %.

2. Оцінка стану пацієнтів за шкалою коми Глазго у 994 пацієнтів показала, що в тих, хто отримував додатково L-лізину есцинат, показники ШКГ збільшилися на 66,89 %, у той час як у групі пацієнтів, які приймали тільки базисну терапію, збільшення становило 40,61 %.

3. Оцінка за шкалою результатів Глазго у 120 пацієнтів показала, що у хворих, які додатково до базисної терапії отримували L-лізину есцинат, показники збільшилися на 20,14 %, тоді як у пацієнтів, які отримували лише базисну терапію, збільшення становило 13,79 %.

4. Динаміка оцінок за шкалою NIHSS у 140 пацієнтів у період до 21 доби спостереження показала, що в пацієнтів, які додатково отримували до базисної терапії L-лізину есцинат, значення NIHSS зменшилися на 47,10 %, у той час як у пацієнтів, які одержували лише базисну терапію, зменшення становило 30,15 %.

5. Дані, отримані за участю 190 пацієнтів, показали, що на 30-ту добу або на момент виписки категоризовані оцінки за шкалою NIHSS у групах статистично значуще відрізнялися ( $p < 0,001$ ) на користь групи пацієнтів, які отримували додатково до базисної терапії L-лізину есцинат, що свідчить про значний вплив даного препарату на відновлення неврологічного статусу.

6. При оцінці загальної летальності пацієнтів у період до 14 діб за участю 878 пацієнтів одержано дані, що показують, що летальність у групі пацієнтів, які отримували додатково до базисної терапії L-лізину есцинат, була меншою на 10,75 %, ніж у групі пацієнтів, які отримували лише базисну терапію. Відмінність між групами була статистично вірогідною ( $p < 0,001$ ).

7. Застосування додатково до базисної терапії ЛЗ L-лізину есцинат значно зменшувало ймовірність виникнення летальних випадків (СШ = 0,45; 95% ДІ 0,31–0,65) і збільшувало шанси пацієнтів вижити (СШ = 2,22; 95% ДІ 1,54–3,21).

8. Реальна частота побічних реакцій при застосуванні ЛЗ L-лізину есцинат класифікується ВООЗ як рідкісний показник.

### Список літератури

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. Сайилов, 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 // Украинский медицинский часопис. — 2005. — № 2. — С. 113–119.
3. Верещагин 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 внутримозговой 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., Румянцева 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. В.П. 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. Загородний // *Медицина неотложных состояний*. — 2007. — № 1 (8). — С. 53-55.

19. Рахимбаева Г.С. Применение противоотечного препарата L-лизина эсцината 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., Волошенко 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. Педаченко, 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 и Тиоцетама в свете современной стратегии нейропротекции / Черный Т.В., Андропова И.А., Черный В.И., Городник Г.А., Билошапка В.А. // *Международный неврологический журнал*. — 2010. — № 1 (31). — С. 29-37.

24. Шлапак І.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. Glennly 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. — [https://www.braintrauma.org/pdf/protected/prognosis\\_guidelines.pdf](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. ■

Dziak L.A., Sirko A.H.

Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

**A meta-analysis of the results of clinical studies on the efficacy and tolerability of L-Lysine Aescinat in the treatment of traumatic brain injury and acute cerebrovascular diseases**

**Abstract.** The article deals with the treatment of patients with traumatic brain injury and acute cerebrovascular accidents. A meta-analysis of clinical studies on the efficacy and safety of L-Lysine Aescinat in these patients is provided. The meta-analysis included results of 12 studies involving 1,728 patients of all age groups, of which 727 persons received L-Lysine Aescinat, solution for injection, in addition to the basic therapy. The following parameters were evaluated: changes in intracranial pressure (ICP); changes by the NIHSS; changes according to Glasgow Coma Scale (GCS); Glasgow Outcome Scale; mortality. It has been found that in patients treated with

L-Lysine Aescinat, ICP decreased by an average of 21.87 %, while in patients receiving basic therapy alone, this index decreased only by 6.63 %. Indicators of GCS in the group of L-Lysine Aescinat increased by 66.89 %, while in the group where only basic therapy was administered — by 40.61 %. NIHSS values decreased by 47.10 % when using L-Lysine Aescinat, and when receiving only basic treatment — by 30.15 %. In the group of L-Lysine Aescinat, mortality was 10.75 % less than in patients receiving basic therapy alone.

**Keywords:** traumatic brain injury; treatment; basic therapy; L-Lysine Aescinat



# ПЕРША ДОПОМОГА

## В ПРОФІЛАКТИЦІ ТА ЛІКУВАННІ НАБРЯКОВО-БОЛЬОВОГО СИНДРОМУ ПРИ<sup>1-3</sup>:

- черепно-мозкових травмах
- мозкових інсультах
- травмах кінцівок, хребта та при остеохондрозі
- лікворно-венозних порушеннях при ХПМК

**Склад:** діюча речовина: 1 мл розчину містить есцинової солі 2,6-діаміногексанової кислоти у перерахуванні на 100 % речовину 1 мг; допоміжні речовини: етанол 96 %, пропіленгліколь, вода для ін'єкцій.  
**Фармакотерапевтична група.** Вазопротектори. Капіляростабілізуючі засоби. Код АТХ С05С Х.  
**Показання.** У складі комплексної терапії набряків головного мозку травматичного, нетравматичного і постопераційного генезу, в тому числі з внутрішньочерепними крововиливами, підвищенням внутрішньочерепного тиску і явищами набряку-набухання. Набряки спинного мозку травматичного, нетравматичного, післяопераційного генезу. Лікворно-венозні порушення при хронічних порушеннях мозкового кровообігу (ХПМК) і вегетосудинній дистонії. Набряки м'яких тканин із залученням опорно-рухового апарату, що супроводжуються локальними розладами їх кровопостачання і больовим синдромом; набряково-больові син-

дроми хребта, кінцівок; тяжкі порушення венозного кровообігу нижніх кінцівок при гострому тромбозі, що супроводжуються набряково-запальним синдромом.

**Протипоказання.** Підвищена чутливість до есцинової солі 2,6-діаміногексанової кислоти та/або інших компонентів препарату; активне продовження кровотечі, що супроводжується нестабільною гемодинамікою; тяжкі порушення функції нирок; тяжкі порушення функції печінки.

**Побічні реакції.** При індивідуальній підвищеній чутливості до есцинату в окремих хворих можливі: алергічні реакції: шкірний висип (папульозний, петехіальний, еритематозний), свербіж, гіперемія шкіри, гіпертермія, кропив'янка, у поодиноких випадках – набряк Квінке, анафілактичний шок та інші побічні реакції (див. інструкцію для мед. застосування).

1. Проф. Дзяк Л.А. // Відкрите рандомізоване дослідження із вивчення ефективності препарату L-лізину есцинат, Корпорація «Артеріум», Україна, у пацієнтів з важкою ЧМТ з метою профілактики та лікування внутрішньочерепної гіпертензії / 2010 р., м. Київ.
  2. Проф. Мищенко Т.С. // Відкрите рандомізоване дослідження із вивчення ефективності препарату L-лізину есцинат, Корпорація «Артеріум», Україна, в лікуванні лікворно-венозних порушень у пацієнтів з хронічною ішемією мозку / 2010 р., м. Харків.
  3. Проф. Черний В.І. // Відкрите порівняльне дослідження ефективності та безпеки препаратів L-лізину есцинат та Тіоцетам, Корпорація «Артеріум», Україна, в комплексному лікуванні гострої церебральної недостатності, обумовленої гострим ішемічним інсультом або черепно-мозковою травмою на ранньому госпітальному етапі. / 2010 р., м. Донецьк.
- Інформація наведено в скороченому вигляді, повна інформація викладена в Інструкції для медичного застосування ЛЗ L-лізину есцинат®, розчин для ін'єкцій. ВІДПУСКАЄТЬСЯ ЗА РЕЦЕПТОМ ЛІКАРЯ. Інформація виключно для медичних та фармацевтичних працівників. Для використання в професійній діяльності. Виробник АТ «Галічфарм» (Україна, 79024, м. Львів, вул. Опришківська, 6/8). Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 14.12.2023 р.



Р. П.: UA/2131/01/01 несоблужен з 17.07.2019