

УДК 616.71-007.5-611.738.1

МАКАРЕНКО О.В.

Кафедра социальной медицины, организации и управления здравоохранения
Днепропетровской медицинской академии

L-ЛИЗИНА ЭСЦИНАТ®: ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ ЧМТ

Актуальность проблемы

Последствия повреждений головного мозга являются одной из важнейших проблем современной медицины, интерес к которой неуклонно возрастает во всем мире. Это объясняется устойчивой тенденцией к росту как частоты (достигает 30–50 % всех видов травм в мирное время), так и тяжести черепно-мозговых травм (ЧМТ). Более чем актуальной остается проблема реабилитации последствий ЧМТ, особенно боевого происхождения, требующая разработки новых методов лечения данных больных с учетом специфики поражения и индивидуальных психофизиологических особенностей пострадавшего, что имеет большое практическое значение [1].

Актуальность проблемы лечения больных с последствиями закрытой черепно-мозговой травмы определяется и тем, что отдаленный период травматической болезни представляет собой динамический процесс, сопровождающийся при неблагоприятных условиях наступлением декомпенсации состояния больных. Длительность периода декомпенсации и степень нарушения функций при этом связывают с влиянием большого количества факторов, среди которых важнейшая роль отводится степени тяжести перенесенной травмы, а также качеству и месту проводимого восстановительного лечения [2].

В то же время для ЧМТ характерен вазогенный отек мозга, в основе которого лежит нарушение (повышение) сосудистой проницаемости, в результате чего происходит как отек самой сосудистой стенки, так и выход жидкости перивазально с отеком тканей, в том числе и ткани мозга, в результате скопления жидкости, прежде всего в межклеточном пространстве [3]. Это приводит к нарушению мозгового кровообращения на микроциркуляторном уровне. Таким образом, мозговой кровоток нарушается в результате как отека стенки сосудов, так и экстравазальных воздействий. Кроме того, нарушается и отток крови из полости черепа с развитием так называемой венозной гипертензии. При этом страдает и гематоэнцефалический барьер. В связи с этим целесообразным было создание препарата, нормализующего сосудистую проницаемость и предотвращающего пре-

жде всего развитие вазогенного отека мозга. Такой препарат был создан в виде раствора препарата L-лизина эсцинат® 0,1% для инъекций. Это новый противоотечный препарат, применяемый с целью профилактики и лечения отека и набухания головного мозга.

Показания к применению с точки зрения жизненной необходимости и важности препарата L-лизина эсцинат®:

- посттравматические, интра- и послеоперационные отеки любой локализации;
- тяжелые отеки головного и спинного мозга тяжелой степени, в том числе с внутримозговыми кровоизлияниями, повышением внутричерепного давления, а также явлениями отека-набухания;
- ликворно-венозные нарушения при хронических нарушениях мозгового кровообращения и вегетососудистой дистонии;
- отеки мягких тканей с вовлечением опорно-двигательного аппарата, сопровождающиеся локальными нарушениями кровообращения и болевым синдромом;
- отечно-болевым синдром при поражении позвоночника, туловища, конечностей;
- тяжелые нарушения венозного кровообращения нижних конечностей при остром тромбозе, сопровождающиеся отечно-воспалительным синдромом [4].

Целью исследования было проведение фармакоэкономической оценки курсового назначения препарата L-лизина эсцинат® в комплексном лечении ЧМТ.

Материалы и методы исследования

Проведение метаанализа фармакологической активности препарата L-лизина эсцинат® (ретроспективный и аналитический методы). Клинико-экономическая оценка по методологии «затраты/эффективность», «минимизация затрат» и моделиро-

Адрес для переписки с автором:

Макаренко О.В.

E-mail: makarenko011@rambler.ru

© Макаренко О.В., 2014

© «Травма», 2014

© Заславский А.Ю., 2014

вание «Дерево решений». Для определения стоимости курса лечения исследуемыми средствами использовали показатели средней цены в исследуемый период в аптечной сети Украины с помощью информационной системы «Лекарственные средства» компании «Морион» (на 2013 год) [5–7].

Результаты исследования

Клинические испытания препарата, проводившиеся на базе Института нейрохирургии АМН Украины (г. Киев), подтвердили высокую эффективность применения препарата L-лизина эсцинат® у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой.

I фаза клинических испытаний раствора препарата L-лизина эсцинат® была проведена у 10 больных с тяжелой ЧМТ: у 2 больных — с закрытой, у 8 — с открытой, с переломом костей свода и основания черепа, массивным субарахноидальным кровоизлиянием. У 3 больных отмечалось острое эпи- и/или субдуральное кровоизлияние, а у 1 — внутримозговая гематома, ушиб головного мозга тяжелой степени и сопутствующий травматический отек головного мозга. У 2 больных травма была сочетанной: у одного сочеталась с ушибом сердца и легких, у другого — с ушибом позвоночника и почек.

Все больные мужского пола, возраст — от 28 до 58 лет. Их состояние было тяжелым и по шкале комы Глазго (ШКГ) оценивалось в 5–7 баллов [8].

Схема назначения препарата: 0,1% раствор препарата вводили внутривенно (в подключичный катетер) по 5 мл 2 раза в сутки на протяжении 2–8 дней. У 3 больных, находившихся в тяжелом состоянии, с нарушением сознания по типу комы (по ШКГ — 5–7 баллов), через 16–18 часов после введения второй дозы отмечено отчетливое улучшение общего состояния: значительно уменьшилась глубина нарушения сознания — от глубокого сопора и комы до незначительно выраженного оглушения, восстановилось полноценное самостоятельное глотание, снизилась степень проводниковых нарушений. Это сочеталось с уменьшением явлений отека и смещения структур головного мозга, выявляемым при аксиальной компьютерной томографии (АКТ) и эхоэнцефалографии (ЭхоЭГ).

II фаза клинических испытаний раствора препарата L-лизина эсцинат® была проведена в комплексе мероприятий интенсивной терапии у 30 больных с острой тяжелой ЧМТ. Для лечения препаратом отбирались пациенты, у которых клинично-инструментальные методы обследования указывали на наличие явлений отека головного мозга. У 9 больных травма была открытой, у остальных — закрытой, с переломом костей свода (10 пациентов, из них у 5 — многооскольчатый вдавленный перелом) и основания черепа (11 больных, из них у 3 линия перелома проходила через дно турецкого седла). Кроме того, имели место массивные субарахноидальные кровоизлияния, а также внутричерепные гематомы [8].

На данном этапе исследования применяли дозу 10 мл (8,8 мг) 2 раза в сутки строго внутривенно в подключичную вену через катетер. Лечение препаратом

начинали на 1–2-е послеоперационные и посттравматические сутки. Продолжительность лечения составила 6–10 дней, до получения стойкого терапевтического эффекта. В процессе лечения препаратом другие противоотечные средства не применялись.

У всех больных получен отчетливый разносторонний положительный клинический эффект, который отмечался уже через 16–18 часов от начала лечения и четко проявлялся через 24–48 часов. Препарат способствует быстрому регрессу клинической симптоматики и восстановлению функциональной активности головного мозга. Это проявляется быстрым и значительным улучшением общего состояния больных (на 5–8 баллов по ШКГ), уменьшением степени нарушения сознания, двигательных, психоэмоциональных и интеллектуальных функций, ориентировки, выраженности менингеального синдрома и неврологических нарушений. Препарат обладает значительным анальгетическим эффектом при наличии болевого синдрома травматического генеза, включая головную боль.

Лечебные свойства препарата L-лизина эсцинат® изучены также у 140 больных с тяжелой ЧМТ и сопутствующим травматическим отеком, которые составили основную группу. В контрольную группу вошли 20 больных, у которых L-лизина эсцинат® в комплексе интенсивной терапии не применяли.

Терапевтическую эффективность и переносимость препарата оценивали на основании данных клиники, инструментальных и лабораторных исследований больных; тяжесть состояния пациентов — по шкале комы Глазго, учитывая уровень сознания, неврологический статус, данные АКТ головного мозга. Препарат применяли по 10 мл 2 раза в сутки, в особо тяжелых случаях и при пролабировании мозга в рану — в максимально допустимой дозе (25 мл). Продолжительность лечения до получения стойкого терапевтического эффекта составила 6–10 суток. Быстрый противоотечный эффект препарата наблюдался через 5–6 часов от начала лечения, через 1–2 суток отек клинически не выявлялся. Кроме того, было доказано, что препарат оказывал отчетливый анальгетический эффект при наличии болевого синдрома травматического генеза, включая головную боль.

У 27 больных с тяжелой сочетанной ЧМТ и ушибом сердца, легких, печени, почек препарат способствовал быстрому (в течение трех, а при значительных поражениях — пяти суток) улучшению клинической картины заболевания, показателей электрокардиографии (увеличивалась сократительная способность миокарда, уменьшались метаболические нарушения), данных рентгенографии легких (становились меньше размер и плотность очага поражения), нормализовались биохимические показатели печени (уровень общего билирубина, трансаминаз (аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза), тимоловая проба), мочи (исчезали белок, цилиндры, регистрировались измененные вышечелоченные эритроциты); снижались уровни креатинина и мочевины крови.

По данным АКТ, на 3–5-й день от начала лечения препаратом L-лизина эсцинат® перифокальная зона

отека вокруг геморрагических ушибов уменьшалась на 10–30 мм, а вокруг относительно небольших (15–20 мм) очагов ушиба она резорбировалась полностью. Важен и тот факт, что если лечение препаратом начинали в первые часы с момента травмы, перифокальный отек мозга вокруг геморрагических ушибов не развивался вовсе [9].

Также изучали степень выраженности противоотечного эффекта препарата L-лизина эсцинат® в раннем периоде тяжелой ЧМТ, при остром нарушении мозгового кровообращения и спинальной травме. В исследование было включено 50 больных старше 18 лет, распределенных на две группы — основную и контрольную. Каждая из групп, в свою очередь, подразделялась на подгруппы по нозологическим формам: 20 больных с тяжелой ЧМТ (12 — основная, 8 — контрольная), 18 — с острым нарушением мозгового кровообращения (11 — контрольная, 7 — основная) и 12 — со спинальной травмой (7 — основная, 5 — контрольная). Пациентам обеих групп было назначено стандартизированное лечение, включающее инфузионно-трансфузионную и антибактериальную терапию, обезболивание наркотическими и ненаркотическими анальгетиками, симптоматическую терапию, которая используется в клинике для лечения основного и сопутствующего заболеваний. Больные основной группы получали L-лизина эсцинат® в дозе 10 мл внутривенно два раза в сутки, пациенты контрольной группы — сальуретики в стандартных дозах.

Для оценки эффективности лечения учитывали динамику общего и психоневрологического состояния больного, время выхода из коматозного состояния, наличие и выраженность неврологических признаков отека головного и спинного мозга, динамику данных КТ и ЭхоЭГ. Исследование проводили в 8 этапов: в начале исследования, через 1, 6, 12 часов, 1, 3, 5, 7 суток.

В результате проведенного лечения общая летальность в основной группе составила 33,3 %, в контрольной — 45 %. Анализ летальности по подгруппам показал значительное ее уменьшение у больных со спинальной травмой (28,5 против 60 %). В подгруппах пациентов с внутричерепной патологией уменьшение летальности было не таким выраженным и согласно критерию χ^2 статистически недостоверным.

Таким образом, препарат раствор препарата L-лизина эсцинат® 0,1% для инъекций рекомендуется для клинического применения с целью профилактики и лечения травматического отека мозга, мягких тканей черепа, лица, языка, туловища, конечностей на догоспитальном и госпитальном этапе у больных с изолированной и сочетающейся черепно-мозговой травмой в дозе 10 мл (8,8 мг эсцина) 2 раза в сутки строго внутривенно. Максимальная суточная доза препарата не должна превышать 25 мл (5 ампул) — 22 мг эсцина. Курс лечения — до получения стойкого клинического эффекта, как правило, 6–10 суток.

При лечении раствором препарата L-лизина эсцинат® 0,1% для инъекций возможно одновременное на-

значение противовоспалительных, анальгетических и противомикробных препаратов по показаниям.

Результаты фармакоэкономических исследований

Черепно-мозговая травма, частота и тяжесть которой на сегодняшний день увеличились, является одной из основных причин смертности и инвалидизации. При тяжелой ЧМТ в патологический процесс вовлекаются все системы жизнеобеспечения организма, развивается вторичное повреждение центральной нервной системы, причинами которого являются ишемия и гипоксия [10, 11]. Лечение тяжелой ЧМТ должно базироваться на научно обоснованном комплексе интенсивной терапии. Такой комплекс предусматривает использование в основном тех методов, эффективность которых объективно доказана результатами нейрофизиологического мониторинга, в частности динамическим контролем внутричерепного давления и церебрального перфузионного давления. Одним из наиболее грозных осложнений острого периода ЧМТ является **развитие отека и набухания головного мозга**. Наиболее опасное последствие отека и набухания головного мозга — нарастающая внутричерепная гипертензия с явлениями дислокации и вклинения мозга. Основная опасность вклинения состоит в том, что оно вызывает сосудистые и окклюзионные осложнения, усиливающие объем первоначального повреждения (давление сосудов, увеличение ишемии).

Таким образом, использование препарата L-лизина эсцинат® в комплексном лечении ЧМТ является актуальным с точки зрения медицинских технологий и требует фармакоэкономического обоснования эффективности использования.

Экономическая оценка определенного медицинского вмешательства представляет собой анализ соотношения затрат на его проведение и эффективности. Затраты на медицинские вмешательства состоят из следующих групп:

- а) прямые медицинские затраты (включают все издержки, понесенные системой здравоохранения);
- б) прямые немедицинские затраты;
- в) косвенные затраты.

Существуют различные подходы к определению критериев эффективности того или иного вида лечения: экономия денежных средств, увеличение продолжительности жизни и улучшение ее качества или же снижение показателей летальности [5].

Стоимость курса лечения препаратом L-лизина эсцинат® на протяжении 10 дней составляет в среднем 120,00 грн (средняя цена аптек Днепропетровского региона на 2013 г.).

Анализ «затраты/эффективность» (Cost-Effectiveness Analysis) проводится в случае, когда рассматриваются несколько альтернативных медицинских вмешательств при одинаковых показаниях с различными стоимостью и эффективностью. Целью является выбор варианта с наименьшим коэффициентом затратной эффективности (Cost-Effectiveness Coefficient) — по

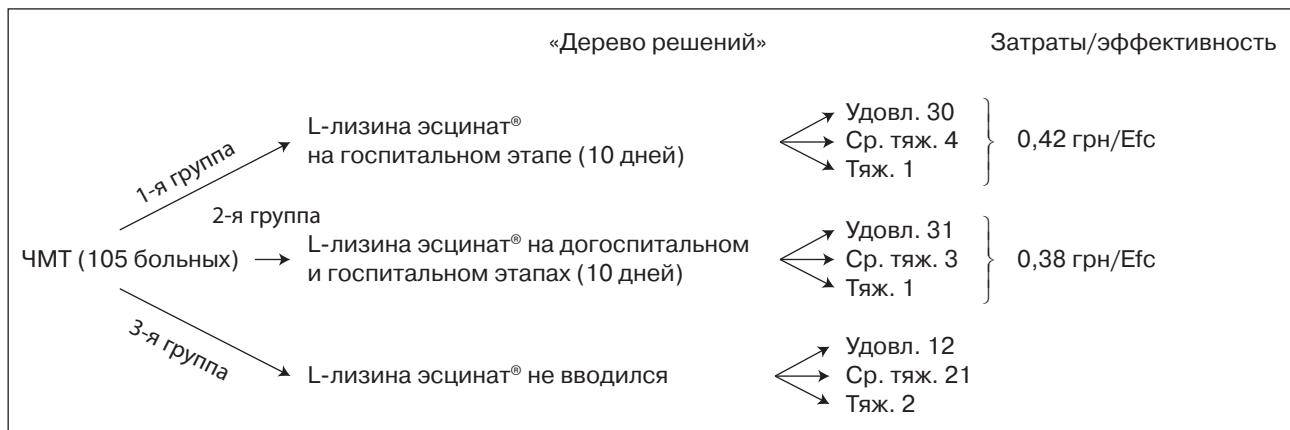


Рисунок 1

сути, удельной стоимости в расчете на единицу эффекта [6].

При расчетах затраты/эффективность был использован метод математического моделирования «Дерево решений» (рис. 1). Проанализированы результаты клинических исследований больных с тяжелой ЧМТ. Так, 105 больных были разделены на три группы: I группа получала L-лизина эсцинат® на госпитальном этапе (10 дней); II группа — на догоспитальном и госпитальном этапах (10 дней); III группа L-лизина эсцинат® не получала. Все больные получали респираторную, гемодинамическую и метаболическую поддержку [7].

Чем ниже показатель «затраты/эффективность», тем проведенная терапия клинически эффективнее и рациональнее.

Важно отметить влияние препарата L-лизина эсцинат® на оценку состояния по ШКГ и перипапиллярного отека сетчатки при осмотре глазного дна, а также определение очагов поражения мозговой ткани, внутрочерепных кровоизлияний и признаков отека по результатам магнитно-резонансной томографии головного мозга.

Так, соотношение «затраты/эффективность» в первые сутки ведения больных составляет по показателям ШКГ в первой группе 0,42 грн/Efc, во второй — 0,38 грн/Efc, т.е. видно, что при более раннем назначении L-лизина эсцината показатель эффективности по ШКГ во второй группе выше (начало введения на догоспитальном этапе — сразу при оказании медицинской помощи), чем в первой.

Следует отметить, что раннее, т.е. уже на догоспитальном этапе, введение препарата L-лизина эсцинат® оказывало положительное влияние также на общемозговую симптоматику и уровень сознания, возможно, за счет именно противоотечного действия. Аналогичная картина наблюдается и при анализе регресса менингеальной симптоматики и уменьшения перипапиллярного отека сетчатки. Очевидно, что L-лизина эсцинат® уменьшает, а в ряде случаев — предотвращает развитие отека мозговых оболочек, что проявляется нормализацией ликворного давления и регрессом явлений застоя на глазном дне.

Дополнительные сведения и фармакодинамические аспекты нового противоотечного препарата

L-лизина эсцинат® предназначен для оказания медицинской помощи при широком спектре заболеваний, сопровождающихся отечно-воспалительным синдромом, в том числе при неврологических проявлениях поясничного остеохондроза [12–14]. Результаты проведенного исследования показывают высокую эффективность препарата L-лизина эсцинат® в комплексной терапии пациентов с неврологическими проявлениями поясничного остеохондроза [15]. Использование данного препарата позволяет достичь более выраженного и быстрого анальгетического эффекта. При применении препарата L-лизина эсцинат® также отмечается более быстрый и выраженный регресс корешкового синдрома [16].

Вывод

Таким образом, значительное положительное терапевтическое влияние препарата L-лизина эсцинат® на эффективность лечения неврологических проявлений ЧМТ наряду с хорошей переносимостью препарата и фармакоэкономическими преимуществами позволяет рекомендовать его для более широкого применения в стационарной практике, а именно: препарат целесообразно рекомендовать для включения в программы государственного обеспечения и Национальный формуляр лекарственных препаратов.

Список литературы

1. Одинак М.М., Емельянов А.Ю. Классификация и клинические проявления последствий черепно-мозговых травм // *Воен.-мед. журн.* — 1998. — Т. 319, № 1. — С. 46-51.
2. Зозуля І.С. Черепно-мозгова травма: класифікація, клініка, діагностика, надання невідкладної допомоги // *Український медичний часопис.* — 1997. — № 1. — С. 25.
3. Спасиченко П.В. Клинические аспекты применения L-лизина эсцината при черепно-мозговых травмах // *П.В. Спасиченко // Новости медицины и фармации.* — 2002. — № 1–2. — С. 3.

4. *Компендиум* // <http://compendium.com.ua/info/120356/korporatsija-arterium/l-lizina-estsinat>
5. *Прикладная фармакоэкономика: Учебное пособие* / Под ред. В.И. Петрова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 336 с.
6. *Клинико-экономический анализ* / П.А. Воробьев, М.В. Авксентьева, О.В. Борисенко, А.И. Воробьев, А.И. Вялков, Д.В. Лукьянцева, М.В. Сура, А.С. Юрьев. — 3-е изд., доп., с прил. — М.: Ньюдиамед, 2008. — 778 с.
7. *Применение клинико-экономического анализа в медицине (определение социально-экономической эффективности): Учебное пособие* / Решетников А.В., Шапиурина Н.Г., Алексеева В.М., Кобяцкая Е.Е., Жилина Т.Н.; Под ред. А.В. Решетникова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 179 с.
8. Спасиченко П.В. *Лечебные возможности препарата L-лизина эсцинат в комплексной терапии больных с черепно-мозговой травмой* // <http://health-ua.com/articles/163.html>
9. *L-лизина эсцинат: эффективность применения в нейрохирургии* // <http://www.provisor.com.ua/archive/2000/N20/l-lizin.php>
10. *Широкие терапевтические возможности отечественного препарата L-лизина эсцинат* // <http://www.health-ua.com/articles/925.html>
11. Ельский В.Н., Кардаш А.М., Городник Г.А. *Патофизиология, диагностика и интенсивная терапия тяжелой черепно-мозговой травмы* / Под ред. В.И. Черния. — Донецк, 2004. — 200 с.
12. *Клинические аспекты лечения отека мозга* / В.В. Нионов, И.Б. Савицкая, А.Ю. Павленко // *Медицина неотложных состояний*. — 2007. — 4(11).
13. Шлапак И.П., Пилипенко М.Н. *Черепно-мозговая травма: клинико-физиологические и патобиохимические особенности, диагностика и неотложная помощь (Обзор литературы)* // *Біль, знеболювання, інтенсивна терапія*. — 1999. — № 4. — С. 47-54.
14. Шлапак И.П., Пилипенко М.Н. *Вторичные системные нарушения при тяжелой черепно-мозговой травме, мониторинг внутричерепного давления, особенности анестезии и интенсивной терапии (Обзор литературы)* // *Біль, знеболювання, інтенсивна терапія*. — 2000. — № 1(10). — С. 52-68.
15. Поворознюк В.В. *Реабилитация больных с остеохондрозом пояснично-крестцового отдела позвоночника* / В.В. Поворознюк, О.Б. Шеремет // *Международ. неврол. журн.* — 2007. — № 1. — С. 45-52.
16. *Применение L-лизина эсцината при купировании локальных отеков в церебральной и спинальной нейрохирургии и реаниматологии* / Л.В. Усенко [и др.] // *Новости медицины и фармации*. — 2002. — № 7-8. — С. 3.

Получено 26.12.14 ■