

Результаты многоцентрового исследования: эффективность и безопасность препарата инозина глицил-цистеинил-глутамат динатрия в терапии острых отравлений этанолом

И.А. Шикалова¹ ✉, А.Н. Лодягин^{1,2}, В.Г. Антонов³, А.Ю. Симонова⁴, Н.Б. Логинова⁵, Е.В. Баскаков⁶, Л.Г. Зайцева⁷, В.В. Шилов^{1,2}, С.П. Катасонов⁸

Отдел клинической токсикологии

¹ ГБУ «Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе»

Российская Федерация, 192242, Санкт-Петербург, Будапештская ул., д. 3, лит. А

² ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»

Российская Федерация, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

³ ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ

Российская Федерация, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6.

⁴ ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»

Российская Федерация, 129090, Москва, Б. Сухаревская пл., д. 3

⁵ ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины»

Российская Федерация, 630117, Новосибирск, ул. Тимакова, д. 2

⁶ ГБУЗ Ярославской области «Ярославская областная клиническая наркологическая больница»

Российская Федерация, 150000, Ярославль, ул. Советская, д. 11/9

⁷ ГБУ Рязанской области «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи»

Российская Федерация, 390026, Рязань, ул. Стройкова, д. 85

⁸ СПб ГБУЗ «Городская Александровская больница»

Российская Федерация, 193312, Санкт-Петербург, проспект Солидарности, д. 4

✉ Контактная информация: Шикалова Ирина Анатольевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела клинической токсикологии ГБУ «СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе». Email: shikalova@gmail.com

РЕЗЮМЕ

В статье представлены результаты многоцентрового, рандомизированного, двойного слепого, плацебо-контролируемого клинического исследования эффективности и безопасности препарата инозина глицил-цистеинил-глутамат динатрия (Моликсан®) в терапии острых тяжелых отравлений этанолом.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка эффективности и безопасности применения препарата инозина глицил-цистеинил-глутамат динатрия в новом режиме дозирования в терапии тяжелых отравлений этанолом.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Материал исследования – данные 133 пациентов с тяжелым отравлением этанолом. Критерии включения: возраст от 18 до 60 лет, кома 1–2-й ст. (14–27 баллов по шкале комы Глазго–Питтсбург – ШКГП), содержание этанола в крови более 2,5%. Пациенты рандомизированы на две группы: группа «Исследуемый препарат» (группа «ИП») – 67 пациентов, которым дополнительно к стандартной терапии вводили исследуемый препарат – инозина глицил-цистеинил-глутамат динатрия в дозе 3,0 мг/кг; группа «Плацебо» – 66 пациентов, которым дополнительно к стандартной терапии вводили 0,9% раствор натрия хлорида в дозе 3,0 мг/кг. Сравнительный межгрупповой и внутригрупповой анализ проводили по основным клиническим, лабораторным показателям и данным электроэнцефалографического (ЭЭГ-) мониторинга.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследование показало положительное влияние исследуемого препарата – отмечено статистически значимое сокращение периода комы с 137 (75;180) до 78 (50;155) минут ($p<0,001$), зафиксированы статистически значимые более высокие значения ШКГП через 3 и 6 часов от начала терапии ($p<0,01$), сокращение времени формирования ЭЭГ-паттернов пробуждения у пациентов с «дельта-комой» с 192,2 (161,9; 222,5) до 112,5 (97,6; 127,6) минут ($p<0,001$); снижение частоты сердечных сокращений ($p<0,02$), снижение количества жалоб на слабость и головокружение ($p<0,005$), у пациентов с высоким уровнем в крови аланинаминотрансферазы (АлТ) снизилась частота развития и выраженность тремора ($p<0,01$). Выявлено статистически значимое гепатопротекторное действие препарата, которое проявилось снижением уровня АлТ ($p<0,001$), аспартатаминотрансферазы ($p<0,001$) и прямого билирубина ($p<0,03$); влиянием препарата на метаболические процессы – снижение уровня в крови лактата ($p<0,02$), повышение BE-ECF ($p<0,01$), уровня в крови глюкозы ($p<0,01$) через 3 часа после введения препарата и калия через 24 часа ($p<0,03$). Анализ данных безопасности не выявил статистически значимых различий между группами лечения, серьезных нежелательных явлений не зафиксировано.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование показало эффективность и безопасность применения препарата инозина глицил-цистеинил-глутамат динатрия (Моликсан®) при тяжелых отравлениях этанолом в дозировке 3,0 мг/кг внутривенно, однократно.

Ключевые слова:

отравления этанолом, инозина глицил-цистеинил-глутамат динатрий, клиническое исследование, моликсан, алкогольная кома, гепатотоксичность этанола

Ссылка для цитирования

Шикалова И.А., Лодягин А.Н., Антонов В.Г., Симонова А.Ю., Логинова Н.Б., Баскаков Е.В. и др. Результаты многоцентрового исследования: эффективность и безопасность препарата инозина глицил-цистеинил-глутамат динатрия в терапии острых отравлений этанолом. *Журнал им. Н.В.Склифосовского Неотложная медицинская помощь*. 2022;11(3):444–456. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2022-11-3-444-456>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Благодарность, финансирование

Исследование не имеет спонсорской поддержки

АД — артериальное давление
 АлТ — аланинаминотрансфераза
 АсТ — аспаратаминотрансфераза
 АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время
 в/в — внутривенно
 ГТТП — гамма-глутамилтранспептидаза
 ИП — исследуемый препарат
 МНО — международное нормализованное отношение

β -ХГЧ — хорионический гонадотропин человека
 ХТИ — химико-токсикологическое исследование
 ЧДД — частота дыхательных движений
 ЧСС — частота сердечных сокращений
 ШКГП — шкала комы Глазго–Питтсбург
 ЩФ — щелочная фосфатаза
 ЭКГ — электрокардиография
 ЭЭГ — электроэнцефалография

АКТУАЛЬНОСТЬ

Высокий уровень потребления алкоголя обуславливает большое количество тяжелых отравлений этанолом, что заставляет вести поиск оптимальных и эффективных схем лечения. По этой причине исследования, направленные на совершенствование терапии отравлений алкоголем, профилактику осложнений и скорейшую реабилитацию пациентов, имеют исключительную медико-социальную значимость.

Особенностью токсического действия этанола является его многофакторность. Основным повреждающим механизмом этанола является токсическое поражение центральной нервной системы, обусловленное его мембранотоксическим эффектом и воздействием на нейромедиаторные системы головного мозга. Косвенное токсическое действие этанола реализуется через образование токсичных метаболитов, изменение соотношения в клетках НАД⁺/НАДН (никотинамид аденин динуклеотид/восстановленная форма НАД⁺); окислительный стресс, гипоксию и нарушения иммунного статуса, которые в первую очередь определяют его гепатотоксические эффекты [1–3]. В силу этого терапия острых отравлений этанолом должна быть направлена прежде всего на восстановление функциональной активности клеток головного мозга и печени.

В последнее время получены обнадеживающие результаты в исследовании эффективности пептидных соединений при критических состояниях, сопровождающихся комплексом перечисленных нарушений, что позволяет рассматривать группу пептидных препаратов как перспективную в лечении острых отравлений спиртами [4–7]. Моликсан® является одним из разрешенных к клиническому применению малотоксических пептидных препаратов, обладающих цитопротекторным, иммуномодулирующим и гепатопротекторным действием. Гепатопротекторные свойства препарата имеют исключительную важность в терапии острых отравлений, поскольку печень играет ключевую роль

в метаболизме этанола и процессах детоксикации [8–12]. В силу того, что отравление этанолом зачастую происходит на фоне длительной алкоголизации, заболевание может осложняться абстинентным синдромом. Проведенные ранее исследования выявили эффективное действие исследуемого препарата (ИП) на соматовегетативные и неврологические компоненты алкогольного абстинентного синдрома, что позволяет предположить возможность снижения частоты и выраженности этого осложнения при острых отравлениях этанолом [9].

ИП представляет собой органическую соль биологически активных метаболитов — инозина и пептида — глицил-цистеинил-глутамата. Глицил-цистеинил-глутамат нормализует количество дисульфидных связей в структуре различных типов поверхностно-клеточных рецепторов, повышает уровень их внутренней активности, восстанавливает сродство к лигандам — гормонам, цитокинам, ростовым факторам и лекарственным препаратам. Инозин оказывает влияние на клеточные функции через пуриновые рецепторы A₁, A_{2A} и A₃, инициируя при гипоксии широкий спектр цитопротекторных реакций в клетках различных органов, включая головной мозг, сердце и печень. Также терапевтическая эффективность препарата обеспечивается поступлением в клетки глутамата, глицина, цистеина и инозина, молекулы которых активно используются в метаболических процессах, направленных на сохранение жизнеспособности клеток при критических состояниях. Метаболическая концепция ИП определяет возможность его эффективности при острых отравлениях ядами нейротропного действия, в том числе и этанолом.

Цель: оценить эффективность и безопасность применения препарата инозина глицил-цистеинил-глутамат динатрия (Моликсан®) в новом режиме дозирования в терапии тяжелых отравлений этанолом.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проводили на базе 6 клинических исследовательских центров РФ в период с 2016 по 2018 год. Основанием для проведения исследования являлось официальное разрешение Минздрава РФ № 880 от 26 декабря 2016 г., Совета по этике (выписка из протокола № 134 от 4 октября 2016 г.) и локальных этических комитетов. Критерии включения — пациенты мужского и женского пола в возрасте от 18 до 60 лет с острым отравлением этанолом тяжелой степени; угнетение сознания в диапазоне от 14 до 26 баллов по шкале комы Глазго–Питтсбург (ШКГП) (кома 1–2-й ст.); наличие этанола в крови в концентрации более 2,5 г/л; подписанное информированное согласие законного представителя пациента либо заключение консилиума врачей о возможности привлечения пациента к участию в исследовании. В исследование не включали пациентов с нарушением сознания менее 13 баллов и более 27 баллов по ШКГП; с комой неалкогольной этиологии (токсического, травматического, сосудистого, эндокринного генеза); с тяжелой сопутствующей патологией; больных с гемодинамическими нарушениями; с острой дыхательной недостаточностью, требующей проведения искусственной вентиляции легких; с массой тела менее 50 или более 120 кг; беременных и кормящих женщин, а также пациентов, принимавших участие в любом другом клиническом исследовании в течение последних 3 месяцев. Расчет объема выборки был проведен на основании следующих условий: уровень значимости статистических заключений составляет 95%; показатель мощности составляет 80%; стандартизованное различие исследуемых параметров в сравниваемых группах находится в интервале 0,5–0,6 (расчет произведен на основании предварительных исследований). Исходя из вышеперечисленных параметров, объем выборки должен быть в интервале от 80 до 120 пациентов. В исследовании изучены две равные по объему группы. Именно равная численность групп обеспечивает максимальную чувствительность.

Всего в исследование было включено 133 пациента. После прохождения скрининга пациенты были рандомизированы по группам в соотношении 1:1 — группа «Плацебо» (66 пациентов), лечение в которой состояло из стандартной терапии и введения плацебо (физиологический раствор в ампулах по 2 мл, по внешнему виду и маркировке, не отличающийся от ИП), и группа «Исследуемый препарат» (67 пациентов), лечение в которой состояло из стандартной терапии и введения ИП (инозин глицил-цистеинил-глутамат динатрия). Группы были сопоставимы по основным показателям (табл. 1).

ИП или плацебо вводили в дозе 3,0 мг/кг однократно внутривенно (в/в) (струйно) в разведении 0,9% раствором натрия хлорида в соотношении по объему 1:1. Сопутствующую терапию проводили согласно Федеральным клиническим рекомендациям «Токсическое действие алкоголя» [14].

Исследование осуществляли с двойным ослеплением. Процедуру раскрытия кодов выполняли по окончании клинического исследования путем одновременного вскрытия всех конвертов для проведения статистической обработки.

Длительность участия пациента в исследовании составляла 24 часа. В исследовании контролировали наиболее значимые гематологические показатели — содержание в крови гемоглобина, эритроцитов, лейко-

цитов, нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов, тромбоцитов (*System XN1000, System Corporation, Япония*), аспаратаминотрансферазы (АсТ), АлТ, щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), общего билирубина, прямого билирубина, глюкозы, креатинина, общего белка, мочевины, лактата (*Cobas c501, Roche Diagnostics, Швейцария*); активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), международное нормализованное отношение (МНО) (*Sta Compact, Stago Diagnostica, Франция*); показатели газового, электролитного и кислотно-основного состояния крови — pH, pCO₂, pO₂, TCO₂, BE, sO₂, лактат, HCO₃⁻, Fe²⁺, Na⁺, K⁺, Ca²⁺, Cl⁻ (*Cobas b221, Roche Diagnostics, Швейцария*); химико-токсикологическое исследование крови и мочи (Хроматэк, Россия), использовали аппаратный мониторинг жизненно важных функций — частоту сердечных сокращений (ЧСС) и дыхательных движений (ЧДД), артериальное давление (АД) (*Patient Monitor B30, China*), электрокардиографию (ЭКГ) (*ECG-9620M, Japan*); проводили оценку жалоб пациентов в период восстановления сознания. Объем проводимого обследования больных представлен на блок-схеме (рис. 1).

Таблица 1

Сравнение групп по основным демографическим показателям и степени экзотоксикоза

Table 1

Comparison of the groups according to the main demographic indicators and the degree of exotoxicosis

Показатель	Группа «Плацебо», n=66	Группа «Исследуемый препарат», n=67	p	Все группы, n=133
Возраст, лет	42 (34; 50)	42 (35; 50)	0,657	42 (35; 50)
Пол, муж/жен	59/7	65/2	0,081	124/9
Рост, м	1,75 (1,7; 1,82)	1,75 (1,7; 1,8)	0,978	1,75 (1,7; 1,8)
Вес, кг	83 (75; 91)	82 (75; 90)	0,568	82 (75; 90)
Этанол крови, ‰	3,71 (2,9; 4,7)	3,97 (3,02; 5,4)	0,203	3,8 (3,0; 5,2)
Этанол мочи, ‰	5,07 (3,69; 6,065)	5,4 (4,3; 6,9)	0,081	5,3 (4,1; 6,5)

Примечания: данные в таблице представлены в виде медианы, 1-й, 3-й квартили Me (Q1; Q3); сравнительный межгрупповой анализ — критерий Манна–Уитни, Хи-квадрат

Notes: The data in the Table are presented as a median, 1st, 3rd quartile Me (Q1; Q3). Comparative intergroup analysis — Mann-Whitney U test, Chi-square test

При анализе результатов исследования отдельно были проанализированы истории болезни пациентов с исходно высоким уровнем АлТ, АсТ и ГГТП (табл. 2).

Первичной конечной точкой исследования являлась динамика показателей по ШКГП. Вторичными конечными точками являлись динамика биоэлектрической активности мозга (время восстановления параметров кривой ЭЭГ (электроэнцефалография)), частота развития осложнений в период лечения, динамика изменений биохимических показателей крови.

Период нахождения пациента в коме зафиксирован в минутах. Динамику восстановления сознания контролировали инструментальным методом — у 50 пациентов проводили мониторинг биоэлектрической активности мозга (ЭЭГ-мониторинг) от момента введения препарата до выхода пациента из комы. Биоэлектрическую активность регистрировали на энцефалографе «Мицар-ЭЭГ-201» (ООО «Мицар», Россия) в стандартных монополярных и биполярных отведениях по системе «10–20».

Статистическую обработку проводили с использованием пакетов *Microsoft Excel* и *Statistica 10*. Нормальность распределения данных оценивали с помощью теста Шапиро–Уилка ($n \leq 50$). Учитывая характер распределения, отличный от нормального, определяли медиану, 1-й, 3-й квартили в виде Me ($Q1$; $Q3$). Сравнение количественных данных для несвязанных выборок проводили с использованием критерия Манна–Уитни и критерия Вилкоксона для связанных выборок. Для сравнения категориальных данных между группами применяли точный критерий Фишера. Уровень значимости, при котором отвергалась нулевая гипотеза об отсутствии статистически значимых различий, был принят $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клиническая эффективность. При анализе результатов были получены статистически значимые отличия между группами по динамике показателей ШКГП. В группе больных, получавших ИП, отмечены статистически значимо более высокие значения по шкале через 3 и 6 часов от начала терапии ($p < 0,01$) (рис. 2).

Более быстрое восстановление сознания у больных отразилось в сокращении времени пребывания больного в коме. Момент выхода пациента из комы фиксировали по ряду признаков — это появление целенаправленной реакции на болевые раздражители, установление речевого контакта и выполнение простых команд пациентом. Медиана времени пребывания больного в коме в группе «Плацебо» составила 137 (75; 180) минут, а в группе «Исследуемый препарат» — 78 (50; 155) минут ($p < 0,004$). Данные клинических наблюдений подтверждались результа-

тами ЭЭГ-мониторинга. Следует отметить, что при относительно одинаковой клинической картине по параметрам биоэлектрической активности головного мозга обследованная когорта больных не была однородной. Исходя из характера фоновой ЭЭГ, больные были разделены на две группы: 1) больные, у которых регистрировали паттерн «тета-кома» (28 человек); 2) больные, у которых регистрировали паттерн «дельта-кома» (22 человека). У больных в группе с дельта-паттерном на ЭЭГ дополнение стандартной терапии введением ИП статистически значимо увеличило скорость пробуждения — медиана времени формирования паттерна пробуждения на ЭЭГ составила 112,5 (97,6; 127,6) минут, тогда как в группе «Плацебо» 192,2 (161,9; 222,5) минут ($p < 0,001$) (табл. 3).

У значительной части пациентов при поступлении отмечали тахикардию. При введении ИП отмечали статистически значимое снижение ЧСС, что подтверждалось увеличением интервала RR на электрокардиограмме (табл. 4).

У пациентов с повышенным уровнем АлТ отличие между группами по ЧСС зафиксировано через 1 час после введения препарата, когда в группе «ИП» ЧСС статистически значимо снизилась с 92 (81; 100) до 88 (79; 96) уд./мин ($p < 0,056$), а в группе «Плацебо» наблюдали тенденцию к увеличению ЧСС с 92 (84,5; 100) уд./

Таблица 2

Распределение пациентов по группам и подгруппам

Table 2

Distribution of patients by groups and subgroups

	Группа «Плацебо», n	Группа «Исследуемый препарат», n
Основные группы, n	66	67
В их числе:		
Пациенты с высоким уровнем АлТ, n	20	32
Пациенты с высоким уровнем ГТП, n	25	36
Пациенты с высоким уровнем АСТ, n	30	36
Пациенты, которым проводился ЭЭГ-мониторинг, n	25	25

Примечания: АлТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза; ГТП — гамма-глутамилтранспептидаза; ЭЭГ — электроэнцефалография

Notes: АлТ — alanine aminotransferase; АСТ — aspartate aminotransferase; ГТП — gamma-glutamyl transpeptidase; ЭЭГ — electroencephalography

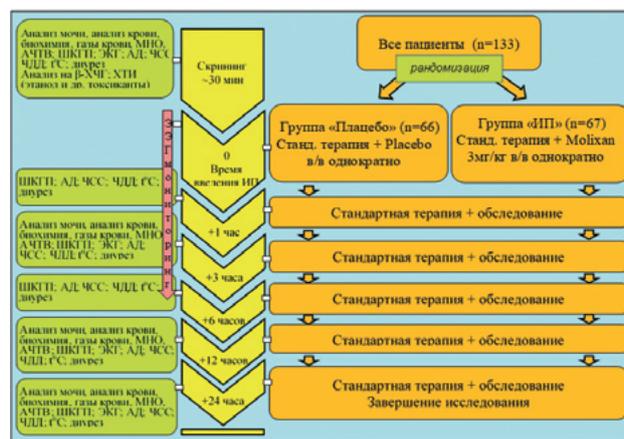


Рис. 1. Блок-схема проводимого исследования

Примечания: АД — артериальное давление; АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время; в/в — внутривенно; «ИП» — группа «Исследуемый препарат»; МНО — международное нормализованное отношение; В-ХГЧ — хорионический гонадотропин человека; ХТИ — химико-токсикологическое исследование; ЧДД — частота дыхательных движений; ЧСС — частота сердечных сокращений; ШКГП — шкала комы Глазго–Питтсбург; ЭКГ — электрокардиография

Fig. 1. The study block diagram

Notes: АД — blood pressure; АЧТВ — activated partial thromboplastin time; в/в — intravenously; МНО — international normalized ratio; В-ХГЧ — human chorionic gonadotropin; ХТИ — chemical and toxicological testing; ЧДД — respiratory rate; ЧСС — heart rate; ШКГП — Glasgow–Pittsburgh Coma Scale; ЭКГ — electrocardiography

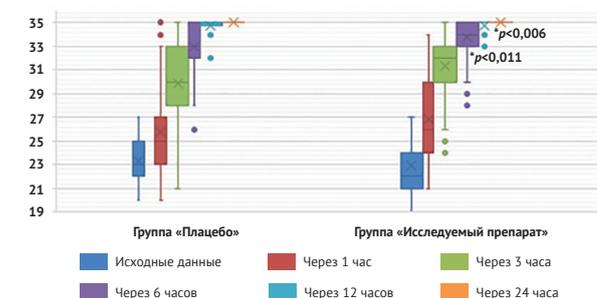


Рис. 2. Динамика по шкале комы Глазго–Питтсбург в группе «Плацебо» ($n=66$) и группе «Исследуемый препарат» ($n=67$)

Примечания: данные представлены в виде медианы, 1-й, 3-й квартили Me ($Q1$; $Q3$); * — различия статистически значимы между показателями ($p < 0,05$)

Fig. 2. Dynamics on the Glasgow–Pittsburgh Coma Scale in the Placebo group ($n=66$) and in the Study Drug group ($n=67$)

Notes: The data are presented as median, 1st, 3rd quartile Me ($Q1$; $Q3$); * — differences are statistically significant between the indicators ($p < 0.05$)

мин до 96 (88; 103) уд./мин ($p<0,422$), что привело к межгрупповой разнице ($p<0,058$) (рис. 3).

В исследовании также оценивали жалобы пациентов после восстановления сознания. Статистически значимые отличия между основными группами по количеству жалоб на слабость и головокружение выявлены через 12 часов (табл. 5). Жалобы на легкую слабость предъявляли 16 больных (34,8%) в группе «Исследуемый препарат» и 30 больных (65,2%) — в группе «Плацебо»; на умеренную слабость жаловались 21 больной (63,3%) в группе «Исследуемый препарат» и 12 больных (36,4%) в группе «Плацебо»; на выраженную слабость жаловались 1 больной (14,3%) в группе «Исследуемый препарат» и 6 больных (85,7%) — в группе «Плацебо»; отсутствовали жалобы на слабость у 28 больных (60,1%) в группе «Исследуемый препарат» и 18 больных (39,1%) — в группе «Плацебо». На головокружение жаловались 4 пациента (21,1%) в группе «Исследуемый препарат» и 15 больных (78,9%) — в группе «Плацебо». Сравнительный межгрупповой анализ показал статистически значимое отличие по этим признакам ($p<0,01$) (табл. 6).

Как видно из табл. 7 и 8, у пациентов с повышенным уровнем АлТ помимо снижения количества жалоб на головокружение отмечено снижение частоты развития и выраженности тремора. Выраженность тремора оценивали в баллах: 0 баллов — отсутствие тремора; 1 балл — слабый тремор (невидим, но ощущается при прикосновении к пальцам); 2 балла — заметный тремор (заметен при вытянутых руках); 3 балла — сильный тремор (виден даже если руки пациента не вытянуты). Тремор различной степени выраженности через 6 часов от начала наблюдения регистрировали у 70% больных с высокой АлТ (14 человек) в группе «Плацебо», тогда как в группе «Исследуемый препарат» тремор регистрировался только у 37,6% больных (12 больных). Межгрупповые отличия по этому показателю были статистически значимыми через 6 часов от начала терапии ($p<0,05$).

ОЦЕНКА ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ

В исследовании выявлено положительное влияние ИП на ряд биохимических показателей. При высоких значениях АлТ введение препарата приводило к их

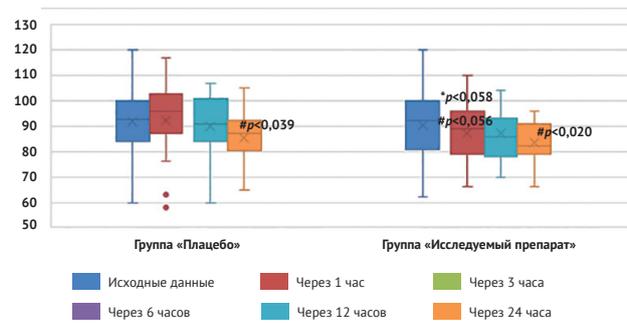


Рис. 3. Сравнительный анализ динамики частоты сердечных сокращений у пациентов с исходно высоким уровнем аланинаминотрансферазой в группе «Исследуемый препарат» ($n=32$) и в группе «Плацебо» ($n=20$)

Примечания: данные представлены в виде медианы, 1-й, 3-й квартили $Me (Q1; Q3)$; * — межгрупповые отличия; # — внутригрупповые отличия от исходных данных

Fig. 3. Comparative analysis of heart rate dynamics in patients with initially higher-than-normal levels of ALT in the Study Drug group ($n=32$) and in the Placebo group ($n=20$)

Notes: the data are presented as median, 1st, 3rd quartile $Me (Q1; Q3)$; * — intergroup differences; # — intragroup differences from the initial data

статистически значимому снижению, тогда как в группе «Плацебо» снижения уровня АлТ не было. Так, в группе больных, получавших ИП, он за сутки снизился с 80 (52; 112) до 64 (43; 89) Ед/л ($p<0,001$), тогда как в группе «Плацебо» практически не изменился — 78 (52; 120) Ед/л (при поступлении) — 78 (48; 107) Ед/л (через сутки) ($p<0,21$) (рис. 4).

У пациентов с исходно повышенной АлТ при введении ИП также отмечено статистически значимое снижение уровня ШФ с 119 (97; 170) до 98 (71; 160) Ед/л ($p<0,001$) и ГГТП с 101,5 (60; 211) до 89 (66; 182) Ед/л ($p<0,001$). В группе «Плацебо» статистически значимого снижения уровней этих ферментов не было ($p<0,18$; $p<0,77$).

У пациентов с повышенным уровнем АсТ при введении ИП отмечено статистически значимое снижение уровня этого фермента со 100,5 (58,2; 122,5) до 73,6 (41; 100) Ед/л, ($p<0,001$), тогда как в группе «Плацебо» статистически значимого снижения не было — при

Таблица 3

Сравнительный анализ параметров биоэлектрической активности у пациентов с паттерном дельта-комы на момент поступления в группе «Плацебо» ($n=10$) и в группе «Исследуемый препарат» ($n=12$)

Table 3

Comparative analysis of parameters of bioelectrical activity in patients with delta coma pattern at the time of admission in the Placebo group ($n=10$) and in the Study Drug group ($n=12$)

Параметры ЭЭГ	Группа «Плацебо» ($n=10$)	Группа «Исследуемый препарат» ($n=12$)	p		
Уровень сознания, шкала Глазго-Питтсбург, балл	23 (22; 25)	22 (21; 24)	0,213		
Амплитуда, мкВ	41,9 (36,8; 47,1)	45,1 (37,8; 51,2)	0,746		
Общая мощность спектра, мкВ ² с	61,9 (50,8; 72,1)	63,8 (52,2; 76,1)	0,926		
Доля диапазона в общей мощности, %	Дельта	44,9 (41,1; 50,2)	42,8 (40,1; 45,9)	0,118	
		Тета	30,5 (28,1; 33,1)	29,9 (26,6; 33,2)	0,439
		Альфа	20,9 (16,7; 24,2)	20,7 (17,2; 23,8)	0,243
		Бета	5,5 (2,7; 8,2)	5,2 (2,3; 8,1)	0,287
SEF50, Гц	4,8 (3,7; 5,9)	5,1 (3,9; 6,3)	0,126		
Увеличение SEF50 при стимуляции, Гц	0,8 (0,4; 1,2)	0,7 (0,4; 1,0)	0,131		
Время формирования паттерна пробуждения, мин	192,2 (161,9; 222,5)	112,5 (97,6; 127,6)	<0,001*		

Примечание: * — различия статистически значимы между показателями ($p<0,05$). Данные представлены в виде $Me (Q1; Q3)$. ЭЭГ — электроэнцефалография
Notes: * — differences are statistically significant between the indicators ($p<0,05$). The data are presented as $Me (Q1; Q3)$

Таблица 4

Изменение частоты сердечных сокращений и продолжительности интервала RR в исследуемых группах

Table 4

Changes in heart rate and RR interval duration in the study groups

Этап исследования		Группа «Плацебо», n=66	Сравнение с исходными данными, p*	Группа «Исследуемый препарат», n=66	Сравнение с исходными данными, p*	Межгрупповое сравнение, p [#]
Исходные значения	R-R	0,72 (0,6; 0,87)	–	0,70 (0,62; 0,79)	–	0,514
	ЧСС	88 (72; 100)	–	85 (77; 94)	–	0,645
Через 1 час	R-R	0,72 (0,6; 0,8)	0,943	0,70 (0,64; 0,8)	0,089	0,775
	ЧСС	85,5 (77; 100)	0,612	85 (75; 93)	0,057	0,147
Через 3 часа	R-R	0,72 (0,6; 0,84)	0,659	0,69 (0,6; 0,76)	0,175	0,325
	ЧСС	90 (75; 100)	0,975	87 (77; 97)	0,233	0,784
Через 12 часов	R-R	0,74 (0,62; 0,87)	0,236	0,72 (0,61; 0,80)	0,612	0,326
	ЧСС	85 (75; 98)	0,121	85 (77; 98)	1,00	0,716
Через 24 часа	R-R	0,74 (0,65; 0,84)	0,562	0,73 (0,67; 0,84)	0,003*	0,753
	ЧСС	85 (75; 96)	0,149	80,5 (70; 90)	0,001*	0,131

Примечания: данные в таблице представлены в виде медианы, 1-й, 3-й квартили (Me (Q1; Q3)); * – сравнительный межгрупповой анализ – критерий Манна–Уитни; # – сравнительный внутригрупповой анализ – критерий Вилкоксона с поправкой Бонферони

Notes: The data in the Table are presented as median, 1st, 3rd quartile (Me (Q1; Q3)); * – comparative intergroup analysis - Mann-Whitney U test; # – comparative within-group analysis – Wilcoxon test with Bonferoni correction

Таблица 5

Количество жалоб больных в основных группах в соматогенном периоде отравления

Table 5

The number of complaints of the main group patients in the somatogenic stage of poisoning

	Через 6 часов		Через 12 часов		Через 24 часа	
	Группа «Плацебо» (n=66)	Группа «Исследуемый препарат» (n=67)	Группа «Плацебо» (n=66)	Группа «Исследуемый препарат» (n=67)	Группа «Плацебо» (n=66)	Группа «Исследуемый препарат» (n=67)
Слабость						
Нет	6	9,1%	13	19,4%	18	27,3%
Легкая	17	25,8%	17	25,4%	30	45,5%
Умеренная	24	36,4%	23	34,3%	12	18,2%
Выраженная	19	28,8%	14	20,9%	6	9,1%
Головокружение						
Нет	44	67,7%	51	76,1%	51	77,3%
Да	21	32,3%	16	23,9%	15	22,7%

Таблица 6

Сравнительный межгрупповой анализ жалоб пациентов

Table 6

Comparative intergroup analysis of patient complaints

Жалобы	Через 6 часов	Через 12 часов	Через 24 часа
Слабость	0,12	0,0047	0,25
Головокружение	0,28	0,0051	0,10

Примечание: сравнительный межгрупповой анализ – χ^2 (Хи-квадрат)

Note: comparative intergroup analysis – χ^2 (Chi-square test)

Таблица 7

Количество жалоб больных с высоким уровнем аланинаминотрансферазы в группах «Исследуемый препарат» (n=32) и «Плацебо» (n=20)

Table 7

Number of complaints of patients with higher-than-normal levels of alanine aminotransferase in the Study Drug (n=32) and Placebo (n=20) groups

	Через 6 часов		Через 12 часов		Через 24 часа	
	Группа «Плацебо» (n=20)	Группа «Исследуемый препарат» (n=32)	Группа «Плацебо» (n=20)	Группа «Исследуемый препарат» (n=32)	Группа «Плацебо» (n=20)	Группа «Исследуемый препарат» (n=32)
Головокружение						
Нет	13	65%	24	75%	14	70%
Да	7	35%	8	25%	6	30%
Тремор						
0 баллов	6	30%	20	62,5%	7	35%
1 балл	5	25%	6	18,8%	8	40%
2 балла	8	40%	6	18,8%	4	20%
3 балла	1	5%	0	0%	1	5%

поступлении 73,3 (55,5; 122,3) Ед/л, через сутки 65,7 (50,4; 161,7) Ед/л ($p < 1,42$) (рис. 5).

Исследование показало положительное влияние ИП на уровень прямого билирубина. Известно, что прямой билирубин повышается при токсических повреждениях печени, в том числе и алкогольного генеза. Механизм поражения печени при воздействии этанола — это сочетание его прямых гепатотоксических эффектов и действия его метаболитов. Ацетальдегид высокотоксичен для гепатоцитов, поскольку образует множество аддуктов со структурными белками, ферментами и ДНК (дезоксирибонуклеиновая кислота). Ацетальдегид, связываясь с тубулином, повреждает микротрубочки цитоскелета, препятствуя выведению синтезированных веществ, в том числе и прямого билирубина [15, 16]. В результате нарушения процессов выведения прямого билирубина с желчью повышается его концентрация в крови. Проведенное исследование показало, что через 3 часа после введения ИП уровень прямого билирубина статистически значимо снижался с 2,5 (1,5; 3,2) до 1,8 (1,15; 2,88) ммоль/л ($p < 0,04$), тогда как в группе «Плацебо» концентрация прямого билирубина увеличилась. Важно отметить, что через 24 часа уровень прямого билирубина в группе «Исследуемый препарат» повысился до 5 (3,2; 6,2) мкмоль/л, тогда как в группе «Плацебо» повышение было более существенное — 5,6 (3,7; 7,3) мкмоль/л (рис. 6).

При введении ИП отмечена более быстрая коррекция метаболического ацидоза. О наличии метаболического ацидоза свидетельствовал дефицит оснований (снижение *BE-ECF*). Низкие значения *BE-ECF* при поступлении были выявлены в основных группах: у 30 больных (47,6%) в группе «Исследуемый препарат» и у 26 больных (39,4%) — в группе «Плацебо». В группе «Исследуемый препарат» значения *BE-ECF* статистически значимо отличались от исходных через 3, 12 и 24 часа ($p < 0,01$, $p < 0,01$, $p < 0,03$), тогда как в группе «Плацебо» статистически значимой динамики не было. Одной из причин метаболического ацидоза при тяжелых отравлениях этанолом было повышение уровня в крови лактата, которое было выявлено у 82 пациентов (61,7%). При введении ИП через 3 часа зафиксировано его статистически значимое снижение ($p < 0,021$), тогда как в группе «Плацебо» оно было статистически незначимым ($p < 0,28$). Также через 3 часа после введения ИП отмечено статистически значимое повышение уровня глюкозы ($p < 0,01$), тогда как в группе «Плацебо» не было существенных изменений этого показателя. Через 12 часов уровень глюкозы статистически значимо снизился в обеих группах относительно исходных значений. В исследовании также отмечено положительное влияние ИП на электролитный состав крови. У 56 пациентов (42,1%) при поступлении была выявлена гипокалиемия. Статистически значимое повышение уровня в крови калия было получено только в группе «Исследуемый препарат» через 24 часа ($p < 0,03$). В группе «Плацебо» калий статистически значимо не повысился ($p = 1,51$) и оставался низким еще у 30% больных. Таким образом, по показателям электролитного обмена эффективность ИП проявилась в статистически значимой коррекции гипокалиемии (табл. 9).

Анализ показателей газового состава крови в основных группах не выявил статистически значимых межгрупповых и внутригрупповых отличий. Однако при анализе индивидуальных значений было замечено разнонаправленное изменение PO_2 и PCO_2 . Гипоксемия

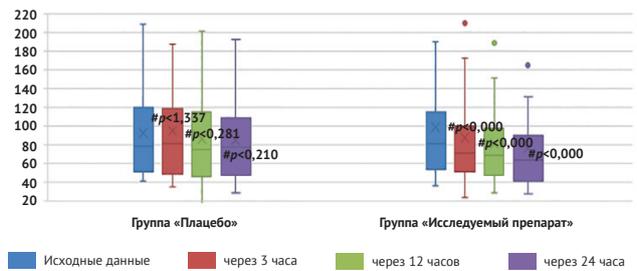


Рис. 4. Динамика уровня аланинаминотрансферазы у пациентов с ее исходно высокими значениями в группе «Плацебо» ($n=20$) и в группе «Исследуемый препарат» ($n=32$)
 Примечания: данные представлены в виде медианы, 1-й, 3-й квартили *Me* (Q1; Q3); * — межгрупповые отличия; # — внутригрупповые отличия от исходных данных
 Fig. 4. Dynamics of alanine aminotransferase level in patients with its initially higher-than-normal values in the Placebo ($n=20$) and Study Drug ($n=32$) groups
 Notes: The data are presented as median, 1st, 3rd quartile *Me* (Q1; Q3); * — intergroup differences; # — intragroup differences from the initial data

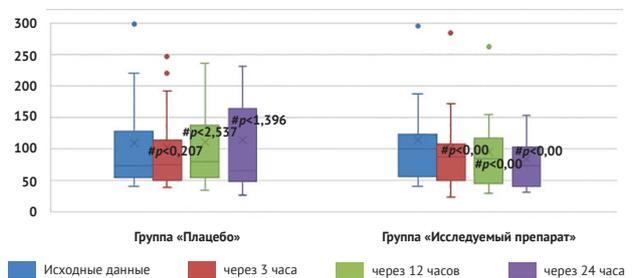


Рис. 5. Динамика уровня аспаратаминотрансферазы (АСТ) у пациентов с ее высокими значениями в группе «Плацебо» ($n=20$) и в группе «Исследуемый препарат» ($n=32$)
 Примечания: данные представлены в виде медианы, 1-й, 3-й квартили *Me* (Q1; Q3); * — межгрупповые отличия; # — внутригрупповые отличия от исходных данных
 Fig. 5. Dynamics of aspartate aminotransferase (AST) level in patients with its higher-than-normal values in the Placebo ($n=20$) and Study Drug ($n=32$) groups
 Notes: The data are presented as median, 1st, 3rd quartile *Me* (Q1; Q3); * — intergroup differences; # — intragroup differences from the initial data

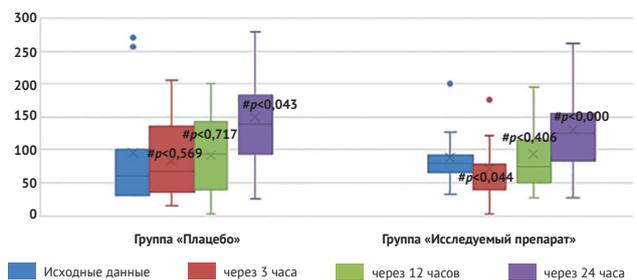


Рис. 6. Динамика уровня прямого билирубина у пациентов с высокими значениями аланинаминотрансферазы (АЛТ) в группе «Плацебо» ($n=20$) и в группе «Исследуемый препарат» ($n=32$)
 Примечания: данные представлены в виде медианы, 1-й, 3-й квартили *Me* (Q1; Q3); * — межгрупповые отличия; # — внутригрупповые отличия от исходных данных
 Fig. 6. Dynamics of direct bilirubin level in patients with higher-than-normal values of alanine aminotransferase (ALT) in the Placebo group ($n=20$) and in the Study Drug group ($n=32$)
 Notes: The data are presented as median, 1st, 3rd quartile *Me* (Q1; Q3); * — intergroup differences; # — intragroup differences from the initial data

при поступлении была у 19 больных (28,4%) из группы «Исследуемый препарат» и у 12 больных (18,2%) из группы «Плацебо». Через 3 часа гипоксемию регистрируют уже только у 13 больных (19,4%) в группе «Исследуемый препарат», тогда как в группе «Плацебо» количество больных с гипоксемией увеличилось до 17 больных (25,8%). Гиперкапния выявлена при поступлении у 60 больных (32 больных (47,8%) в группе «Исследуемый препарат» и у 28 больных (42,4%) — в группе «Плацебо». Через 3 часа гиперкапнию регистрируют уже только у 26 больных (38,8%) из группы «Исследуемый препарат», а в группе «Плацебо» число таких больных увеличилось до 32 человек (48,5%). То есть, через 3 часа количество больных с гипоксемией и гиперкапнией в группе «Исследуемый препарат» снизилось, а в группе «Плацебо», наоборот, регистрировали отрицательную динамику — количество больных с нарушениями газового состава крови увеличилось.

Еще одно наблюдение было сделано при оценке изменений коагулограммы. Повышение АЧТВ исходно

Таблица 8

Сравнительный межгрупповой анализ жалоб больных с высоким значением аланинаминотрансферазы в группе «Плацебо» (n=20) и в группе «Исследуемый препарат» (n=32)

Table 8

Comparative intergroup analysis of complaints of patients with higher-than-normal levels of alanine aminotransferase in the Placebo (n=20) and Study Drug (n=32) groups

Жалобы	Через 6 часов	Через 12 часов	Через 24 часа
Головокружение	0,443	0,025	0,309
Тремор	0,015	0,155	0,277

Примечание: сравнительный межгрупповой анализ (ХИ-квадрат)
Note: comparative intergroup analysis — χ^2 (Chi-square test)

Таблица 9

Сравнительный межгрупповой и внутригрупповой анализ метаболических показателей пациентов с острым отравлением этанолом

Table 9

Comparative intergroup and intragroup analysis of metabolic parameters in patients with acute ethanol intoxication

Показатель, ед.изм.	Группа «Плацебо», n=66	Группа «Исследуемый препарат», n=67	Межгрупповое сравнение, p
Исходные данные			
BE-ECF, ммоль/л	-1,1 (-3,9; 2,7)	-1,5 (-4,8; 1,4)	0,167
Лактат, ммоль/л	2,6 (2,1; 3,5)	3 (2,2; 3,7)	0,297
Глюкоза, ммоль/л	6,0 (5,1; 6,5)	5,5 (4,8; 6,1)	0,057
K+, ммоль/л	3,5 (3,2; 3,87)	3,8 (3,29; 4,05)	0,029
Через 3 часа			
BE-ECF, ммоль/л	1 (-2,3; 3,3)	0,5 (-2,3; 2,7)	0,412
Сравнение с исходными данными	0,098	0,009	
Лактат, ммоль/л	2,5 (1,7; 3,4)	2,8 (2,1; 3,5)	0,227
Сравнение с исходными данными	0,28	0,021	
Глюкоза, ммоль/л	5,5 (4,3; 7,3)	5,9 (5; 7,5)	0,213
Сравнение с исходными данными	2,943	0,014	
K+, ммоль/л	3,4 (3,04; 3,65)	3,6 (3,3; 3,9)	0,009
Сравнение с исходными данными	0,15	0,09	
Через 12 часов			
BE-ECF, ммоль/л	1,15 (-1,6; 3,6)	0,3 (-2,5; 2,4)	0,112
Сравнение с исходными данными	0,073	0,008	
Лактат, ммоль/л	2,5 (1,8; 3,35)	2,9 (2,1; 3,51)	0,437
Сравнение с исходными данными	0,13	0,10	
Глюкоза, ммоль/л	5,2 (4,4; 6,1)	4,9 (4,6; 5,4)	0,411
Сравнение с исходными данными	0,014	0,001	
K+, ммоль/л	3,42 (3,07; 4)	3,61 (3,17; 4,12)	0,101
Сравнение с исходными данными	2,353	1,901	
Через 24 часа			
BE-ECF, ммоль/л	0,8 (-2,2; 2,5)	0,6 (-2,7; 1,6)	0,317
Сравнение с исходными данными	0,453	0,052	
Лактат, ммоль/л	1,95 (1,2; 2,75)	1,9 (1,2; 2,6)	0,891
Сравнение с исходными данными	0,001	0,001	
Глюкоза, ммоль/л	5,6 (4,91; 7,2)	5,7 (5,05; 6,5)	0,813
Сравнение с исходными данными	2,632	1,453	
K+, ммоль/л	3,57 (3,19; 3,86)	3,87 (3,4; 4,2)	0,003
Сравнение с исходными данными	1,511	0,053	

Примечание: данные представлены в виде медианы, 1-й, 3-й квартили Me (Q1; Q3)
Note: The data are presented as median, 1st, 3rd quartile Me (Q1; Q3)

было у 3 больных в группе «Исследуемый препарат» и у 5 из группы «Плацебо». Через 3 часа в группе «Исследуемый препарат» число больных с высоким АЧТВ увеличилось до 7 человек, а в группе «Плацебо» снизилось до 2. Это может свидетельствовать о возможном гипокоагуляционном действии препарата и требует более детального изучения.

ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ

Все пациенты, вошедшие в исследование, были включены в анализ безопасности. За время проведения исследования не было зарегистрировано ни одного серьезного нежелательного явления, в том числе и смертельных исходов. Также не отмечалось гипертермии, локальной гиперемии, жжения, припухлости в месте инъекции.

В ходе исследования всего было зарегистрировано 406 нежелательных явлений — 187 у больных из группы «Исследуемый препарат» и у 219 больных из группы «Плацебо» ($p < 0,11$). Статистически значимых различий между группами по частоте отклонений от нормы ($p < 0,11$, тест Бернулли) и по количеству пациентов ($p < 0,69$, точный критерий Фишера) не было. Из лабораторных критериев наиболее частым отклонениями от нормы были — повышение уровней глюкозы и прямого билирубина в крови, его понижение для креатинина. Гипергликемия выявлена у 27 больных (38%) из группы «Исследуемый препарат» и у 24 больных (35%) из группы «Плацебо» без статистически значимых отличий между группами ($p < 0,5$). Повышение уровня прямого билирубина было отмечено у 19 больных (26,8%) из группы «Исследуемый препарат» и у 16 больных (23,5%) из группы «Плацебо» без значимых отличий между группами ($p < 0,48$). Снижение креатинина выявлено у 16 больных (22,5%) из группы «Исследуемый препарат» и у 17 больных (25%) из группы «Плацебо» без статистически значимых отличий между группами ($p < 0,74$). Повышение скорости оседания эритроцитов выявлено у 13 больных (18%) из группы «Исследуемый препарат» и у 21 больного (30,5%) из группы «Плацебо» ($p < 0,13$). В общем анализе мочи выявлены лейкоцитурия, эритроцитурия и протеинурия у большого числа больных, при этом протеинурия выявлена у 20 больных (28,2%) из группы «Исследуемый препарат», тогда как в группе «Плацебо» протеинурия выявлена у статистически значимо большего количества больных — 33 больных (48,5%) ($p < 0,03$). Важно отметить, что состояние всех принимавших участие в исследовании пациентов клинически улучшалось, и отклонения лабораторных анализов, которые выявлены в процессе исследования, были клинически незначимые.

По данным ЭКГ не обнаружено замедления предсердно-желудочкового и внутрижелудочкового проведения после назначения препарата. Не было признаков удлинения процессов деполяризации и реполяризации желудочков, таким образом, не повышался риск развития фатальных вентрикулярных нарушений ритма сердца. Использование препарата не ассоциировано с увеличением эктопической активности предсердий и желудочков.

Следует отметить, что препарат инозина глицил-цистеинил-глутамат динатрия раствор для внутривенного и внутримышечного введения разрешен к медицинскому применению Фармакологическим комитетом пр. № 10 от 12.07.2001 г. (регистрационный

№001355/02-14.07.11) и применяется в клинической практике более 20 лет.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Полученные данные в изменении лабораторных показателей при терапии ИП объясняют его положительное влияние на клиническую картину. Фармакологическая активность ИП обеспечивает восстановление функционально активной конформации широкого спектра поверхностно-клеточных рецепторов, что предопределяет восстановление эффективности действия медиаторов и гормональных факторов. В частности, нормализация чувствительности поверхностно-клеточных рецепторов бронхов и сосудов к катехоламинам восстанавливает эффективную работу физиологических механизмов нормализации вентиляционно-перфузионного соотношения в легких, что приводит к улучшению оксигенации крови и тканей и, соответственно, более быстрому пробуждению больных. Стимулирующее действие катехоламинов на процессы липолиза предопределяет повышенное освобождение свободных жирных кислот, которые становятся основным энергетическим субстратом при нормализации оксигенации тканей, способствуя снижению потребления глюкозы клетками и образования лактата. Лактат, в свою очередь, активно метаболизируется гепатоцитами с образованием глюкозы, поступающей в кровь (цикл Кори). Снижение потребления глюкозы клетками и ее поступление из гепатоцитов предопределяют транзитное увеличение уровня глюкозы крови на пике действия ИП. Значима способность ИП влиять на процессы, предопределяющие увеличение уровня простаглицина, нивелирующего негативное действие катехоламинов на сосудистую систему и нормализацию микроциркуляции. Более высокая концентрация калия в крови, связанная с фармакологической активностью ИП, способствует усилению поляризации мембран, что приводит к стабилизации работы клеточных мембран. Этот механизм может лежать в основе нормализации электрической активности мозга, снижения ЧСС, встречаемости тремора, потливости и других общесоматических изменений.

Улучшение оксигенации крови в сочетании с полноценной микроциркуляцией в ткани печени предопределяют полноценную функциональную активность гепатоцитов, что сопровождается не только активной утилизацией лактата, но и повышением детоксицирующей функции печени, способствуя, таким образом, ускорению инактивации этанола и его метаболитов, и обеспечивая в итоге более быстрое восстановление сознания и улучшение самочувствия в постинтоксикационный период отравления.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало эффективность и безопасность применения препарата инозин глицил-цистеинил-глутамат динатрия (Моликсан®) при тяжелых острых отравлениях этанолом в дозировке 3,0 мг/кг внутривенно в разведении 0,9% раствором натрия хлорида в соотношении по объему 1:1. Препарат хорошо сочетается с основными препаратами, используемыми в терапии острой алкогольной интоксикации, сопровождающейся алкогольной комой. Анализ полученных результатов показал, что наиболее выраженное положительное влияние препарата зарегистрировано через 3 часа после его введе-

ния, что указывает на целесообразность его повторного введения в течение первых суток заболевания.

ВЫВОДЫ

1. Применение препарата инозин глицил-цистеинил-глутамат динатрия (Моликсан®) в дозе 3,0 мг/кг в комплексной терапии острой алкогольной интоксикации, сопровождающейся алкогольной комой, привело к статистически значимым сокращению периода пребывания больного в коме с 137 (75; 180) до 78 (50; 155) минут ($p < 0,004$) и более высоким значениям шкалы Глазго–Питтсбург через 3 и 6 часов от начала терапии ($p < 0,01$), что свидетельствует об ускоренном восстановлении сознания при применении исследуемого препарата. Это подтверждается результатами электроэнцефалографического мониторинга, который зафиксировал статистически значимое сокращение срока формирования паттерна пробуждения в 1,7 раза ($p < 0,001$). Быстрое пробуждение у больных при введении препарата не сопровождается неблагоприятными изменениями в периоде восстановления — «феномен отдачи» для действия препарата на биоэлектрическую активность нехарактерен.

2. При применении исследуемого препарата отмечается нормализация частоты сердечных сокращений, что подтверждалось данными электрокардиограммы — увеличением интервала RR с 0,70 (0,62; 0,79) до 0,73 (0,67; 0,84) ($p < 0,03$) и уменьшением частоты сердечных сокращений с 85 (77; 94) до 80 (70; 90) уд./мин ($p < 0,01$, статистически значимо) через 24 часа от начала терапии. У пациентов с исходно высоким уровнем аланинаминотрансферазы статистически значимое снижение частоты сердечных сокращений зафиксировано уже через 1 час после введения препарата — с 92 (81; 100) до 88 (79; 96) уд./мин ($p < 0,05$), тогда как в группе «Плацебо» она увеличилась с 92 (84,5; 100) до 96 (88; 103) уд./мин ($p < 0,42$), что отразилось в статистически значимом межгрупповом отличии по частоте сердечных сокращений ($p < 0,05$).

3. Клиническая эффективность исследуемого препарата проявляется в статистически значимом снижении частоты жалоб пациентов на слабость и головокружение через 12 часов ($p < 0,005$). У пациентов с повышенным уровнем аланинаминотрансферазы статистически значимо снизилась частота и выражен-

ность развития тремора через 6 часов от начала терапии ($p < 0,01$) и количество жалоб на головокружение через 12 часов ($p < 0,03$).

4. Выявлено гепатопротекторное действие препарата, которое у пациентов с исходно повышенным уровнем трансаминаз проявляется: в статистически значимом снижении через 24 часа уровня аланинаминотрансферазы с 80 (52; 112) до 64 (43; 89) Ед/л ($p < 0,001$); аспартатаминотрансферазы с 101 (58; 123) до 73,6 (41; 100) Ед/л ($p < 0,001$); щелочной фосфатазы с 119 (97; 170) до 98 (71; 160) Ед/л ($p < 0,001$); гамма-глутамилтранспептидазы со 102 (60; 211) до 89 (66; 182) Ед/л ($p < 0,001$) и прямого билирубина через 3 часа после введения препарата — с 2,5 (1,5; 3,2) до 1,8 (1,15; 2,88) ммоль/л ($p < 0,04$).

5. Влияние препарата на метаболические процессы проявляется статистически значимыми снижением уровня лактата с 3,0 (2,2; 3,7) до 2,8 (2,1; 3,5) ммоль/л ($p < 0,02$), уменьшением дефицита BE-ECF с -1,5 (-4,8; 1,4) до 0,5 (-2,3; 2,7) ммоль/л ($p < 0,01$) и глюкозы с 5,5 (4,8; 6,1) до 5,9 (5; 7,5) ммоль/л ($p < 0,01$) через 3 часа после его введения.

6. Установлено положительное влияние исследуемого препарата на электролитный состав крови, которое проявляется в статистически значимом повышении уровня в крови калия с 3,8 (3,3; 4,1) ммоль/л до 3,9 (3,4; 4,2) ммоль/л ($p < 0,03$).

7. При введении исследуемого препарата через 3 часа уменьшается число случаев гипоксемии и гиперкапнии и увеличивается количество пациентов с гипокоагуляцией, но без статистически значимого отличия от исходных данных по напряжению в крови кислорода и углекислого газа и активированному частичному тромбoplastиновому времени. Полученные данные требуют дальнейшего изучения влияния препарата на газовый состав и свертывающую систему крови.

8. За время исследования не зафиксировано ни одного серьезного нежелательного явления и статистически значимых различий между группами по частоте отклонений от нормы лабораторных и клинических показателей, что доказывает безопасность применения препарата инозина глицил-цистеинил-глутамат динатрия в терапии острых тяжелых отравлений этанолом в суточной дозировке 3,0 мг/кг и внутривенном введении.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Zakhari S. Overview: how is alcohol metabolized by the body? *Alcohol Res Health*. 2006;29(4):245–254. PMID: 17718403
- Шикалова И.А. Особенности терапии острых отравлений этанолом у больных с алкогольной жировой дистрофией печени: автореферат ... дис. канд. мед. наук. Санкт-Петербург; 2015. URL: http://www.toxicology.ru/docs/dissov/shikalova_avtoref.pdf [Дата обращения 5 июля 2022]
- Бузанов Д.В., Афанасьев В.В., Мирошниченко А.Г., Башарин В.А., Петрова Н.В., Альхименков Н.Г., и др. Применение комбинации моликсана и цитофлавина для лечения алкогольной комы в условиях стационарного отделения скорой медицинской помощи. *Скорая медицинская помощь*. 2018;19(2):28–33. <https://doi.org/10.24884/2072-6716-2018-19-2-28-33>
- Халютин Д.А., Ховпачев А.А., Гребенюк А.Н., Рейнюк В.Л., Антушевич А.Е., Колобов А. А. Терапевтический эффект новых нейропептидов и гепатопротектора моликсан при острых отравлениях этанолом. *Токсикологический вестник*. 2015;2(131):10–17.
- Музуров К.В., Антушевич А.Е., Антонов В.Г., Афанасьев В.В., Бузанов Д.В., Петрова Н.В., и др. Эффективность применения моликсана при острых тяжелых отравлениях корвалолом. *Скорая медицинская помощь*. 2017;18(2):73–77. <https://doi.org/10.24884/2072-6716-2017-18-2-73-77>
- Орлов Ю.В., Бугаев П.А., Халимов Ю.Ш., Башарин В.А., Синякин Д.А., Антушевич А.Е. Эффективность дисульфидов глутатиона в лечении токсических гепатитов и фиброзов печени. *Военно-медицинский журнал*. 2018;339(11):21–27.
- Халютин Д.А., Соловьёва Т.С., Рейнюк В.Л., Ховпачев А.А., Чирский В.С., Антушевич А.Е. и др. Морфологическая оценка повреждений головного мозга при остром отравлении этанолом и их коррекции пептидными препаратами в эксперименте. *Токсикологический вестник*. 2016;3(138):15–21. <https://doi.org/10.36946/0869-7922-2016-3-15-21>
- Бугаев П.А., Башарин В.А., Антушевич А.Е. Сравнительная эффективность моликсана и глутоксима на модели токсического поражения печени противотуберкулезными препаратами. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2019;17(2):49–54. <https://doi.org/10.17816/RCF17249-54>
- Винникова М.А., Кренкель Н.Т., Титков М.С., Царева И.С., Аблова В.В. Инозин глицил-цистеинил-глутамат динатрия (моликсан®) в терапии тяжелого синдрома отмены алкоголя: результаты рандомизированного слепого плацебо-контролируемого исследования. *Вопросы наркологии*. 2019;3(174):48–63. https://doi.org/10.47877/0234-0623_2019_3_48
- Остапенко Ю.Н. (ред.) *Токсическое действие алкоголя*. Федеральные клинические рекомендации. Москва; 2018. URL: https://drive.google.com/file/d/1_Li5mfMUOifRYC4DxMLKImxjWkr_Bllw/view [Дата обращения 7 июля 2022]

11. Tuma DJ. Role of malondialdehyde-acetaldehyde adducts in liver injury. *Free Radic Biol Med.* 2002;32(4):303–308. PMID: 11841919 [https://doi.org/10.1016/S0891-5849\(01\)00742-0](https://doi.org/10.1016/S0891-5849(01)00742-0)
12. Wondergem R, Davis J. Ethanol increases hepatocyte water volume. *Alcohol Clin Exp Res.* 1994;18(5):1230–1236. PMID: 7531405 <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.1994.tb00110.x>

REFERENCES

- Zakhari S. Overview: how is alcohol metabolized by the body? *Alcohol Res Health.* 2006;29(4):245–254. PMID: 17718403
- Shikalova IA. *Osobennosti terapii ostrykh otravleniy etanolom u bol'nykh s alkogol'noy zhirovoy distrofiy pecheni: cand. med. sci. diss. synopsis.* Saint Petersburg; 2015. (In Russ.) Available at: http://www.toxicology.ru/docs/dissov/shikalova_avtoref.pdf [Accessed Jul 5, 2022]
- Busanov DV, Afanasiev VV, Miroshnichenko AG, Basharin VA, Petrova NV, Alkhimenkov NG, et al. Molixan and Cytoflavin Administration to Comatose Patients Caused by Alcohol Consumption in the Emergency Unit. *Emergency Medical Care.* 2018;19(2):28–33. (In Russ.) <https://doi.org/10.24884/2072-6716-2018-19-2-28-33>
- Halyutin DA, Hovpachev AA, Grebenyuk AN, Reynyuk VL, Antushevich AE, Kolobov AA. Therapeutic Efficacy of New Neuropeptides and Hepatoprotector Molixan at Acute Poisonings With Ethanol. *Toxicological Review.* 2015;(2):10–17. (In Russ.)
- Muzurov KV, Antushevich AE, Antonov VG, Afanasiev VV, Buzanov DV, Petrova NV, et al. Molixan Efficacy in Acute Severe Corvalol Poisoning. *Emergency Medical Care.* 2017;18(2):73–77. (In Russ.) <https://doi.org/10.24884/2072-6716-2017-18-2-73-77>
- Orlov YV, Bugaev PA, Khalimov YS, Basharin VA, Sinyachkin DA, Antushevich AE. The Effectiveness of Glutathione Disulfides in the Treatment of Toxic Hepatitis and Liver Fibrosis. *Voenno-meditsinskij zhurnal.* 2018;359(11):21–27 (in Russ.) <https://doi.org/10.17816/RMMJ73093>
- Halyutin DA, Solovyeva TS, Reynyuk VL, Hovpachev AA, Chirski VS, Antushevich AE, et al. Morphological Evaluation in Experiment of Brain Damages in Acute Poisoning With Ethanol and Their Correction With Peptide Drugs. *Toxicological Review.* 2016;(3):15–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.36946/0869-7922-2016-3-15-21>
- Bugaev PA, Basharin VA, Antushevich AE. Comparative effectiveness of Molixan and Glutoxim in the model of toxic liver lesions with anti-tuberculosis drugs. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy.* 2019;17(2):49–54 (in Russ.) <https://doi.org/10.17816/RCF17249-54>
- Vinnikova MA, Krenkel NT, Titkov MS, Tsareva IS, Ablova VV. Inosine Glycyl-Cysteiny-Glutamate Disodium (Molixan®) in the Treatment of Severe Alcohol Withdrawal Syndrome: Results of a Randomized, Blind, Placebo-Controlled Trial. *Journal of Addiction Problems.* 2019;3(174):48–63. https://doi.org/10.47877/0234-0623_2019_3_48
- Ostapenko YuN (ed.) *Toksicheskoe deystvie alkogolya. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii.* Moscow; 2018. Available at: https://drive.google.com/file/d/1_Li5mfMU0iFRYc4DxMLKImxjWkr_BILw/view [Accessed Jul 7, 2022]
- Tuma DJ. Role of malondialdehyde-acetaldehyde adducts in liver injury. *Free Radic Biol Med.* 2002;32(4):303–308. PMID: 11841919 [https://doi.org/10.1016/S0891-5849\(01\)00742-0](https://doi.org/10.1016/S0891-5849(01)00742-0)
- Wondergem R, Davis J. Ethanol increases hepatocyte water volume. *Alcohol Clin Exp Res.* 1994;18(5):1230–1236. PMID: 7531405 <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.1994.tb00110.x>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Шикалова Ирина Анатольевна

кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела клинической токсикологии ГБУ «СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе»;

<https://orcid.org/0000-0002-8209-2652>, shikalova@gmail.com;

30%: анализ литературы, сбор и обработка материала, анализ и интерпретация данных; написание текста

Лодягин Алексей Николаевич

доктор медицинских наук, доцент, руководитель отдела клинической токсикологии ГБУ «СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе»; Главный внештатный специалист-токсиколог Министерства здравоохранения РФ Северо-Западного федерального округа; Главный внештатный специалист-токсиколог Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга;

<https://orcid.org/0000-0002-8672-2906>, alodyagin@mail.ru;

25%: разработка концепции, дизайн исследования, анализ и интерпретация данных; редактирование текста

Антонов Виктор Георгиевич

доктор медицинских наук, доцент кафедры клинической биохимии и лабораторной диагностики ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ;

<https://orcid.org/0000-0001-9910-5395>, mulit7@mail.ru;

10%: подготовка материалов по исследуемому препарату, анализ данных, обоснование содержания эффектов препарата

Симонова Анастасия Юрьевна

кандидат медицинских наук, врач-токсиколог, ведущий научный сотрудник ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;

<https://orcid.org/0000-0003-4736-1068>, simonovatoxy@mail.ru;

10%: дизайн исследования, сбор материала

Логина Наталья Борисовна

старший научный сотрудник ФБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» (ФИЦ ФТМ) Минобрнауки России;

<https://orcid.org/0000-0003-1117-923X>, natalog@yandex.ru;

8%: статистическая обработка клинических и лабораторных данных

Баскаков Евгений Валерьевич

заместитель главного врача по клинико-экспертной работе ГБУЗ ЯО «Ярославская областная клиническая наркологическая больница»;

<https://orcid.org/0000-0001-8415-1882>, addiction_minus@mail.ru;

5%: сбор материала

Зайцева Людмила Гавриловна

заведующая отделением неотложной терапии, ГБУ Рязанской области «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи»;

<https://orcid.org/0000-0003-2250-4712>, milzay@mail.ru;

5%: сбор материала

Шилов Виктор Васильевич

доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отдела клинической токсикологии ГБУ «СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе»; заведующий кафедрой токсикологии, экстремальной и водолазной медицины ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова»;
<https://orcid.org/0000-0003-3256-2609>, VShilov@inbox.ru;
 5%: дизайн исследования, сбор материала

Катасонов Сергей Петрович

врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии №1 СПб ГБУЗ «Городская Александровская больница»;
<https://orcid.org/0000-0003-3083-4586>, spk2007@mail.ru;
 2%: сбор материала

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Results of a Multicenter Study on the Efficacy and Safety of Inosine Glycyl-Cysteiny-Glutamate Disodium in the Treatment of Acute Ethanol Poisoning

I.A. Shikalova¹ ✉, A.N. Lodyagin^{1,2}, V.G. Antonov³, A.Y. Simonova⁴, N.B. Loginova⁵, E.V. Baskakov⁶, L.G. Zaitseva⁷, V.V. Shilov^{1,2}, S.P. Katasonov⁸

Department of Clinical Toxicology

¹ I.I. Dzhanelidze Saint-Petersburg Research Institute of Emergency Medicine
 lit. A, 3, Budapeshtskaya str., Saint Petersburg, 192242, Russian Federation

² I.I. Mechnikov Northwestern State Medical University
 47, Piskarevsky proezd, Saint Petersburg, 195067, Russian Federation

³ S.M. Kirov Military Medical Academy
 6, Akademika Lebedeva str., St. Petersburg, 194044, Russian Federation

⁴ N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine
 3 B. Sukharevskaya square, Moscow, 129090, Russian Federation

⁵ Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine (FRC FTM)
 2, Timakova str., Novosibirsk, 630117, Russian Federation

⁶ Yaroslavl Narcology Clinic
 11/9, Sovetskaya str., Yaroslavl, 150000, Russian Federation

⁷ Clinical Hospital of Emergency Medical Care
 85, Stroykova str., Ryazan, 390026, Russian Federation

⁸ St. Petersburg City Alexandrovskaya Hospital
 4, Solidarity Avenue, St. Petersburg, 193312, Russian Federation

✉ **Contacts:** Irina A. Shikalova, Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, Department of Clinical Toxicology, I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine.
 Email: shikalova@gmail.com

ABSTRACT The article presents results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial on the efficacy and safety of inosine glycyl-cysteiny-glutamate disodium (Molixan®) in the treatment of acute severe ethanol poisoning.

THE AIM OF THE STUDY To evaluate the efficacy and safety of inosine glycyl-cysteiny-glutamate disodium in a new dosage regimen in the treatment of severe ethanol poisoning.

MATERIAL AND METHODS The material of the study is the data of 133 patients with severe ethanol poisoning. Inclusion criteria: age from 18 to 60 years, 1–2 coma stage (Glasgow-Pittsburgh coma scale of 14–27), ethanol in the blood of more than 2.5%. The patients were randomized into 2 groups: the Study Drug group (SD group) – 67 patients who, in addition to the standard therapy, were injected with the study drug - inosine glycyl-cysteiny-glutamate disodium in a dose of 3.0 mg/kg; and the Placebo group – 66 patients who, in addition to the standard therapy, were injected with 0.9% sodium chloride solution in a dose of 3.0 mg/kg. Comparative intergroup and intragroup analyses were carried out according to the main clinical, laboratory parameters and EEG monitoring data.

RESULTS The study showed a positive effect of the study drug – a reduction in the coma period was noted (from 137 (75; 180) minutes to 78 (50; 155) minutes ($p<0.001$)), higher values of the Glasgow-Pittsburgh scale were recorded after 3 and 6 hours from the start of the therapy ($p<0.01$), a reduction in the time of formation of EEG awakening patterns in patients with delta coma activity from 192.2 (161.9; 222.5) minutes to 112.5 (97.6; 127.6) minutes ($p<0.001$), a decrease in heart rate ($p<0.02$), a decrease in the number of complaints of weakness and dizziness ($p<0.005$), in patients with high ALT levels, the frequency of development and severity of tremor decreased ($p<0.01$). The hepatoprotective effect of the drug was revealed, it was manifested by a decrease in ALT ($p<0.001$), AST ($p<0.001$) and direct bilirubin ($p<0.03$); the effect of the drug on metabolic processes – a decrease in lactate ($p<0.02$), an increase in BE-ECF ($p<0.01$), glucose ($p<0.01$) 3 hours after drug administration, an increase in potassium after 24 hours ($p<0.03$). The analysis of safety data did not reveal statistically significant differences between the treatment groups, no serious adverse events were recorded.

CONCLUSION The study demonstrated the efficacy and safety of inosine glycyl-cysteiny-glutamate disodium (Molixan®) in the treatment of severe ethanol poisoning in a single dose of 3.0 mg/kg administered intravenously.

Keywords: ethanol poisoning, disodium glycyl-cysteiny-glutamate inosine, clinical trial, molixan, alcoholic coma, ethanol hepatotoxicity

For citation Shikalova IA, Lodyagin AN, Antonov VG, Simonova AY, Loginova NB, Baskakov EV, et al. Results of a Multicenter Study on the Efficacy and Safety of Inosine Glycyl-Cysteiny-Glutamate Disodium in the Treatment of Acute Ethanol Poisoning. *Russian Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care.* 2022;11(3):444–456. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2022-11-3-444-456> (in Russ.)

Conflict of interest Authors declare lack of the conflicts of interests

Acknowledgments, sponsorship The study has no sponsorship.

Affiliations

Irina A. Shikalova

Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, Department of Clinical Toxicology, I.I. Dzhanelidze St. Petersburg Research Institute for Emergency Medicine;
<https://orcid.org/0000-0002-8209-2652>, shikalova@gmail.com;
 30%, analysis of literature, data collection and processing, analysis and interpretation of data; writing the text

Aleksey N. Lodyagin	Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Clinical Toxicology, I.I. Dzhaneldze St. Petersburg Research Institute for Emergency Medicine; Chief Freelance Specialist-Toxicologist of the Ministry of Health of the Russian Federation of the North-Western Federal District; Chief Freelance Specialist-Toxicologist of the St. Petersburg Health Committee; https://orcid.org/0000-0002-8672-2906 , alodyagin@mail.ru ; 25%, concept development, study design, data analysis and interpretation; text editing
Viktor G. Antonov	Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Clinical Biochemistry and Laboratory Diagnostics, S.M. Kirov Military Medical Academy; https://orcid.org/0000-0001-9910-5395 , mlit7@mail.ru ; 10%, preparation of materials on the study drug, data analysis, substantiation of the content of drug effects
Anastasia Yu. Simonova	Candidate of Medical Sciences, Toxicologist, Leading Researcher, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; https://orcid.org/0000-0003-4736-1068 , simonovatoxy@mail.ru ; 10%, design research, data collection
Natalya B. Loginova	Senior Researcher, Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine; https://orcid.org/0000-0003-1117-923X , natalog@yandex.ru ; 8%, statistical processing of clinical and laboratory data
Evgeny V. Baskakov	Deputy Chief Physician for Clinical and Expert Work, Yaroslavl Regional Clinical Narcological Hospital; https://orcid.org/0000-0001-8415-1882 , addiction_minus@mail.ru ; 5%, data collection
Ludmila G. Zaitseva	Head of the Emergency Department, Ryazan Region City Clinical Emergency Hospital; https://orcid.org/0000-0003-2250-4712 , milzay@mail.ru ; 5%, data collection
Viktor V. Shilov	Doctor of Medical Sciences, Chief Researcher of the Department of Clinical Toxicology, I.I. Dzhaneldze St. Petersburg Research Institute for Emergency Medicine; Head of the Department of Toxicology, Extreme and Diving Medicine, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University; https://orcid.org/0000-0003-3256-2609 , vshilov@inbox.ru ; 5%, study design, data collection
Sergey P. Katasonov	Anesthesiologist-resuscitator of the Resuscitation and Intensive Care Unit no. 1, St. Petersburg City Aleksandrovskaya Hospital; https://orcid.org/0000-0003-3083-4586 , spk2007@mail.ru ; 2%, data collection

Received on 25.02.2022

Review completed on 15.04.2022

Accepted on 29.06.2022

Поступила в редакцию 25.02.2022

Рецензирование завершено 15.04.2022

Принята к печати 29.06.2022