

Бузанов Д.В.<sup>1,2</sup>, Лодягин А.Н.<sup>3</sup>, Шикалова И.А.<sup>3</sup>, Батоцыренов Б.В.<sup>3</sup>, Афанасьев В.В.<sup>1</sup>

## Применение препаратов пептидэргического и аденозинергического действия при остром отравлении этанолом

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 191015, Санкт-Петербург, Российская Федерация;

<sup>2</sup>СПб ГБУЗ «Городская Александровская больница», 193312, Санкт-Петербург, Российская Федерация;

<sup>3</sup>ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе», 192242, Санкт-Петербург, Российская Федерация

### РЕЗЮМЕ

**Введение.** Медицинская помощь пациентам с диагнозом токсическое действие этанола (по МКБ-10 код T51.0) оказывается в специализированных токсикологических центрах или в отделениях скорой медицинской помощи многопрофильных стационаров.

**Цель** настоящего исследования – «изучение эффективности препарата моликсан на разных уровнях оказания медицинской помощи пациентам с токсическим действием этанола.

**Материал и методы.** В исследование были включены 128 пациентов, из них 76 доставлены в отделение скорой медицинской помощи СПб ГБУЗ «Александровская больница» и 52 пациента – в отделение реанимации и интенсивной терапии № 11 ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе». Все пациенты соответствовали критериям включения: возраст 18–60 лет, нарушение сознания алкогольного генеза 21–30 баллов по шкале комы Глазго–Питтсбург (PBSS: Pittsburg Brain Stem Score, Kelsey S.F. и соавт., 1991); концентрация этанола в крови более 2,5‰. В группу «Моликсан» были включены 72 пациента, в группу «Плацебо» – 56 пациентов.

**Результаты.** Применение препарата моликсан® оказывает положительное влияние на динамику восстановления уровня сознания, что отражается в более высоких значениях шкалы Глазго–Питтсбург через 1, 3 и 6 ч от начала терапии ( $p < 0,01$ ), сокращении периода пребывания больного в коме с 150 [75; 178] до 60 [150; 161,5] мин ( $p < 0,05$ ) и восстановлении сознания до уровня ясного через  $3,5 \pm 0,3$  ч ( $p < 0,05$ ). Также выявлено, что в группе больных с использованием моликсана отмечена нормализация частоты сердечных сокращений ( $p < 0,05$ ) и снижение частоты и выраженности тремора ( $p < 0,05$ ). Показана гепатопротекторная эффективность моликсана, которая проявилась в снижении уровня в крови аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, гамма-глутамил-трансферазы, щелочной фосфатазы, общего и прямого билирубина ( $p < 0,001$ ).

**Ограничение исследований.** Клиническая эффективность препарата моликсан® при токсическом действии этанола тяжёлой степени проводилась у пациентов с угнетением сознания и повышенным уровнем аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, гамма-глутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы, общего и прямого билирубина, что свидетельствовало о наличии алкогольной гепатопатии.

**Заключение.** Проведённое исследование показало целесообразность применения препарата моликсан® в дозировке 3,0 мг/кг внутривенно при токсическом действии этанола средней и тяжёлой степени тяжести заболевания

**Ключевые слова:** отравление этанолом; алкогольная кома; токсическое действие этанола, инозина глицил-цистеинил-глутаматдинатрия (моликсан); алкогольная гепатопатия; гепатопротекция

**Соблюдение этических стандартов.** Исследование выполнено с соблюдением этических принципов проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов исследования в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2013 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утверждёнными приказом Минздрава России № 266 от 19.06.2003 г. Каждый участник исследования дал информированное добровольное

письменное согласие на участие в исследовании и публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме.

**Для цитирования:** Бузанов Д.В., Лодягин А.Н., Шикалова И.А., Батоцыренов Б.В., Афанасьев В.В. Применение препаратов пептидергического и аденозинергического действия при остром отравлении этанолом. *Токсикологический вестник*. 2024; 32(4): 224–232. <https://doi.org/10.47470/0869-7922-2024-32-4-224-232>

**Для корреспонденции:** Бузанов Дмитрий Владимирович, врач анестезиолог-реаниматолог СПб ГБУЗ «Александровская больница», 193312, Санкт-Петербург, Российская Федерация. E-mail: dima.buzanov@mail.ru

**Участие авторов:** Бузанов Д.В., Шикалова И.А. – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, анализ и интерпретация данных; написание текста; Лодягин А.Н. – концепция и дизайн исследования, анализ и интерпретация данных, редактирование; Батоцыренов Б.В. – анализ и интерпретация данных; Афанасьев В.В. – концепция и дизайн исследования, анализ и интерпретация данных. Все соавторы – утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила в редакцию: 28 февраля 2024 / Принята в печать: 10 июля 2024 / Опубликовано: 30 августа 2024

Dmitrij V. Buzanov<sup>1,3</sup>, Aleksey N. Lodyagin<sup>3</sup>, Irina A. Shikalova<sup>3</sup>, Bair V. Batocirenov<sup>3</sup>, Vladimir V. Afanasiev<sup>1</sup>

## Peptidergic and adenosinergic drugs administration to comatose patients caused by alcohol consumption on early hospital period

<sup>1</sup>Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "N-W State Medical University named after I.I. Mechnikov" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Emergency Care Department, 191015, Saint Petersburg, Russian Federation;

<sup>2</sup>St. Petersburg State Budget Healthcare Institution Alexander's City Hospital, 193312, St. Petersburg, Russian Federation;

<sup>3</sup>State Budget Institution «Saint-Petersburg I.I. Dzhanelidze Scientific Research Institute of Emergency Medicine», 192242, St. Petersburg, Russian Federation

### ABSTRACT

**Introduction.** Medical care for patients diagnosed with the toxic effect of ethanol (according to ICD-10 code T51.0) it turns out to be in specialized toxicological centers or in emergency departments of multidisciplinary hospitals. The purpose of this study was to study the effectiveness of the drug моликсан® (molixan) at different levels of medical care for patients diagnosed with the toxic effect of ethanol.

**Material and method.** 128 patients were included in the study, of which 76 patients were taken to the emergency department of St. Petersburg State Medical Institution "Alexandrovskaya Hospital" and 52 patients were taken to the intensive care unit No. 11 of the St. Petersburg Scientific Research Institute of Emergency Medicine named after I.I. Dzhanelidze. All patients met the inclusion criteria: age 18–60 years; impaired consciousness of alcoholic genesis 21–30 points on the Glasgow–Pittsburgh coma scale (PBSS: Pittsburg Brain Stem Score, Kelsey S.F., et al. 1991); ethanol concentration in the blood is more than 2.5%. 72 patients were included in the Моликсан® group, 56 patients in the Placebo group.

**Results.** The use of the drug моликсан® has a positive effect on the dynamics of restoring the level of consciousness, which is reflected in higher values of the Glasgow–Pittsburgh scale after 1, 3 and 6 hours from the start of therapy ( $p < 0.01$ ), reducing the period of stay of the patient in a coma from 150 [75; 178] minutes to 60 [50; 161.5] minutes ( $p < 0.05$ ) and restoration of consciousness to a clear level after  $3.5 \pm 0.3$  hours ( $p < 0.05$ ). It was also revealed, that in the group of patients using моликсан®, normalization of heart rate ( $p < 0.05$ ) and a decrease in the frequency and severity of tremor ( $p < 0.05$ ) were noted. The hepatoprotective efficacy of Моликсан® was shown, which manifested itself in a decrease in ALT, AST, GGTP, alkaline phosphatase, total and direct bilirubin ( $p < 0.001$ ).

**Limitations.** The clinical efficacy of моликсан® in the toxic effects of severe ethanol was carried out in patients with depression of consciousness and elevated levels of ALT, AST, GGTP, alkaline phosphatase, total and direct bilirubin, which indicated the presence of alcoholic hepatopathy.

**Conclusion.** The conducted study showed the expediency of using моликсан® at a dosage of 3.0 mg/kg intravenously with the toxic effect of ethanol of moderate and severe severity of the disease.

**Keywords:** ethanol poisoning; alcoholic coma; disodium glycyl-cysteinyl-glutamate inosine (molixan); ethanol hepatotoxicity; hepatoprotection

**Compliance with ethical standards.** The study was performed in compliance with the ethical principles of conducting medical research with the participation of people as subjects of research in accordance with the Helsinki Declaration of the World Medical Association "Ethical Principles of conducting Scientific medical research with human participation" as amended in 2013 and the "Rules of Clinical Practice in the Russian Federation", approved by Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 266 dated 06/19/2003. Each participant The researcher gave informed voluntary written consent to participate in the study and publish personal medical information in an impersonal form.

**For citation:** Buzanov D.V., Lodyagin A.N., Shikalova I.A., Batocirenov B.V., Afanasiev V.V. Peptidergic and adenosinergic drugs administration to comatose patients caused by alcohol consumption on early hospital period. *Toksikologicheskii vestnik / Toxicological Review*. 2024; 32(4): 224–232. <https://doi.org/10.47470/0869-7922-2024-32-4-224-232> (in Russian)

**For correspondence:** Dmitry V. Buzanov, anesthesiologist and intensivist, St. Petersburg State Budget Healthcare Institution Alexander's City Hospital, 193312, St. Petersburg, Russian Federation. E-mail: dima.buzanov@mail.ru

**Authors contribution:** Buzanov D.V., Shikalova I.A. – concept and design of the study, collection and processing of material, analysis and interpretation of data, text writing; Lodyagin A.N. – concept and design of the study, data analysis and interpretation; editing; Batocirenov B.V. – analysis and interpretation of data; Afanasiev V.V. – concept and design of the study, literature analysis, analysis and interpretation of data. All co-authors – approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interests.

**Funding.** The study had no sponsorship.

Received: February 28, 2024 / Accepted: July 10, 2024 / Published: August 30, 2024

## Введение

В настоящее время медицинская помощь пациентам с диагнозом токсическое действие этанола легкой и средней степени тяжести оказывается в условиях стационарного отделения скорой медицинской помощи (ОСМП), в структуре которого имеются палаты динамического наблюдения. В условиях ОСМП проводится комплексное обследование и лечение пациентов, качество которого зачастую определяется скоростью восстановления сознания. В связи с этим актуальным представляется поиск оптимальных и эффективных схем терапии, обеспечивающих максимально быстрое восстановление сознания пациентов, профилактику возможных осложнений, что закономерно приведет к улучшению общего результата лечения и сокращению сроков стационарного лечения.

Токсическое действие этанола – многофакторное по патологическому воздействию на организм человека. Поражение центральной нервной системы (ЦНС) обусловлено прямым мембранотоксическим эффектом этанола и его воздействием на нейромедиаторные системы головного мозга. Косвенное токсическое действие этанола реализуется через образование токсичных метаболитов, изменение соотношения НАД<sup>+</sup>/НАДН в клетках,

окислительным стрессом, гипоксией и полиорганной алкогольной патологией, ведущим из которых является алкогольная гепатопатия [1, 2].

В последнее время получены положительные результаты в исследовании эффективности пептидных соединений при критических состояниях, сопровождающихся комплексом перечисленных нарушений. Это позволяет рассматривать эту группу лекарственных препаратов как перспективную в лечении острых отравлений спиртами [3–7]. Инозин глицил-цистеинил-глутамат динатрия (моликсан®) является одним из разрешённых к клиническому применению, малотоксичных пептидных препаратов, обладающих цитопротекторным, иммуномодулирующим и гепатопротекторным действием. Препарат инозина глицил-цистеинил-глутамат динатрия (моликсан®) – раствор для внутривенного и внутримышечного введения – разрешён к медицинскому применению Фармакологическим комитетом (регистрационный № 001355/02-14.07.11) и используется в клинической практике более 20 лет. Гепатопротекторные свойства препарата имеют исключительную важность в терапии острых отравлений, поскольку печень играет ключевую роль в метаболизме этанола и процессах детоксикации [2–4]. Проведенные ранее исследования выявили эффективное действие исследуемого

препарата на соматовегетативные и неврологические компоненты алкогольного абстинентного синдрома. Моликсан представляет собой органическую соль биологически активных метаболитов — инозина и пептида (глицил-цистеинил-глутамат). 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, лекарственным препаратам. Инозин оказывает влияние на клеточные функции через пуриновые рецепторы  $A_1$ ,  $A_{2A}$ ,  $A_3$ , инициируя при гипоксии широкий спектр цитопротекторных реакций в клетках различных органов, включая головной мозг, сердце и печень. Метаболическая концепция препарата определяет возможность его эффективности при острых состояниях, вызванных употреблением алкоголя. Таким образом, актуальность настоящего исследования определяется медико-социальной значимостью вопросов организации оказания неотложной медицинской помощи пациентам с основным или сопутствующим диагнозом — токсическое действие этанола (по МКБ-10 — T51.0).

*Цель* — исследовать эффективность препарата моликсан в комплексном лечении пациентов с токсическим действием этанола.

#### *Задачи исследования:*

1. Оценить динамику восстановления сознания у пациентов с диагнозом токсическое действие этанола при применении препарата моликсан®.

2. Определить влияние терапии препаратом моликсан на динамику клинических и лабораторных показателей у пациентов с диагнозом токсическое действие этанола и алкогольной гепатопатией.

## Материал и методы

В исследование включены 128 пациентов, доставленных в экстренном порядке в стационар с диагнозом токсическое действие этанола (код T51.0 по МКБ-10). Степень утраты и динамика восстановления сознания у пациентов оценивалась по шкале Глазго—Питтсбург, которая позволяет получать информацию о двигательной и рефлекторной деятельности, судорожной активности.

Все пациенты соответствовали критериям включения: возраст 18–60 лет; нарушение сознания алкогольного генеза на уровне 21–30 баллов при оценке по шкале комы Глазго—Питтсбург

(PBSS: Pittsburg Brain Stem Score, Kelsey S.F., et al., 1991); концентрация этанола в крови более 2,5‰. В исследование не включались пациенты с глубоким нарушением сознания (менее 20 баллов по шкале комы Глазго—Питтсбург), с наличием гемодинамических расстройств, требующих медикаментозной коррекции, признаками черепно-мозговой травмы, воспалительного поражения ЦНС, аспирацией желудочного содержимого, массой тела менее 50 или более 120 кг, заболеваниями крови, злокачественными новообразованиями, декомпенсированными заболеваниями почек и печени, наличием клинических данных об интоксикации суррогатами алкоголя или смешанной интоксикации алкоголем и другими веществами депримирующего действия, а также, если это были беременные и кормящие женщины. Пациентам проводилась стандартная детоксикационная терапия согласно федеральным клиническим рекомендациям «Токсическое действие алкоголя» [8]. Пациенты группы «Моликсан», дополнительно к стандартной детоксикационной терапии получали внутривенно струйно препарат моликсан в дозе 3,0 мг/кг однократно.

В СПб ГБУЗ «Александровская больница» обследованы 76 пациентов, которые были госпитализированы в отделение скорой медицинской помощи (ОСМП) с угнетением сознания алкогольного генеза до уровня сопора-кома I (28–30 баллов по шкале комы Глазго—Питтсбург). В группу «Моликсан» включены 40 пациентов, а в группу «Плацебо» — 36. Длительность участия пациента в исследовании составляла 12 ч. В исследовании контролировались наиболее значимые гематологические показатели — клинический (Sysmex XN1000, Sysmex Corporation, Япония) и биохимический анализы крови — уровень в ней аспаратаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), общего билирубина, глюкозы, креатинина, общего белка, мочевины и лактата (Cobasc 501, Roche Diagnostics, Швейцария), которые оценивались при поступлении, через 3 и 12 ч после начала терапии. Показатели витальных функций (частота сердечных сокращений (ЧСС), артериальное давление (АД), частота дыхательных движений (ЧДД)) и уровень сознания оценивались при поступлении и через 1, 3, 6 и 12 ч. Оценка жалоб проводилась в период восстановления сознания через 6 и 12 ч.

В ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе» в исследование были включены 52 пациента, госпитализированные в отделение реанимации и интенсивной терапии



№ 11 (ОРИТ № 11) с угнетением сознания до уровня комы 2-й степени (21–27 баллов по шкале комы Глазго–Питтсбург) и повышением уровня трансаминаз (АЛТ, АСТ, гамма-глутамил-транспептидазы (ГГТП)), из них в группу «Моликсан» вошли 32 пациента, а 20 пациентов были включены в группу «Плацебо». Длительность исследования составляла 24 ч. Контроль лабораторных показателей осуществлялся при поступлении, через 3, 12 и 24 ч. Мониторинг витальных функций проводился с момента поступления и фиксировался через 1, 3, 6, 12 и 24 ч. Оценка жалоб проводилась в период восстановления сознания через 6, 12 и 24 ч.

Динамика восстановления сознания оценивалась по шкале Глазго–Питтсбург, которая позволяет получать информацию о двигательной и рефлекторной деятельности, судорожной активности.

Статистическая обработка полученных данных проводилась 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, 25-й и 75-й процентиля в виде  $Me (Q_1; Q_3)$ . Сравнение количественных данных для несвязанных выборок проводили с использованием критерия Манна–Уитни и критерия Вилкоксона для связанных выборок. Для сравнения качественных признаков в независимых группах использовался критерий  $\chi^2$  – для оценки частоты появления признака, который работает при  $n > 5$ . Отличие считалось статистически значимым при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Результаты исследования, проведенного в отделении скорой медицинской помощи СПб ГБУЗ «Александровская больница», показали, что через 1, 3 и 6 ч от начала проведения терапии уровень сознания у пациентов, которым вводился моликсан, был статистически значимо выше ( $p < 0,05$ ), чем у пациентов, которым проводилась стандартная терапия. Также при введении препарата моликсан отмечалось более быстрое восстановление ясного сознания у пациентов ( $p < 0,05$ ). Исследование также показало улучшение показателей, отражающих состояние сердечно-сосудистой и дыхательной систем при применении препарата моликсан. Через 3 ч отмечали статистически значимое снижение частоты сердечных сокращений ( $p < 0,05$ ) и увеличение частоты дыхательных движений ( $p < 0,05$ ) у пациентов из группы «Моликсан», тогда как в группе

Таблица 1 / Table 1

**Динамика показателей витальных функций у пациентов, госпитализированных в ОСМП СПб ГБУЗ «Александровская больница»,  $Me (25\%; 75\%)$**   
**Dynamics of vital signs in patients hospitalized in the Emergency Department of the St. Petersburg State Budget Healthcare Institution «Alexander's City Hospital»,  $Me (25\%; 75\%)$**

Период наблюдения	Показатель	Группа «Плацебо» $n = 36$	Группа «Моликсан» $n = 40$
–	Длительность восстановления ясного сознания, ч	$9,5 \pm 1,0$	$3,5 \pm 0,3^{**}$
Исходные данные	Шкала PBSS, балл	$29,5 \pm 0,3$	$29,4 \pm 0,2$
	ЧСС, уд. в 1 мин	$112,0 \pm 8,5$	$108,0 \pm 9,5$
	ЧДД в 1 мин	$11,0 \pm 1,0$	$12,0 \pm 2,0$
	Концентрация этанола, %	$2,80 \pm 0,3$	$2,75 \pm 0,2$
Через 1 ч	Шкала PBSS, балл	$29,5 \pm 0,1$	$32,5 \pm 0,1^*$
Через 3 ч	Шкала PBSS, балл	$30,5 \pm 0,1$	$34,6 \pm 0,2^*$
	ЧСС, уд. в 1 мин	$104,0 \pm 5,0$	$99,4 \pm 3,0^*$
	ЧДД в 1 мин	$12,0 \pm 2,0$	$15,0 \pm 2,0^*$
	Концентрация этанола, %	$2,48 \pm 0,1$	$2,38 \pm 0,2$
Через 6 ч	Шкала PBSS, балл	$32,5 \pm 0,1$	$35,0 \pm 0,1^{**}$
	ЧСС, уд. в 1 мин	$98,4 \pm 3,0$	$92,5 \pm 2,0^*$
	ЧДД в 1 мин	$14,0 \pm 2,0$	$16,0 \pm 1,0$
Через 12 ч	Шкала PBSS, балл	$34,8 \pm 0,2$	$34,9 \pm 0,1$
	ЧСС, уд. в 1 мин	$91,5 \pm 3,0$	$84 \pm 2,0$

Примечание. Межгрупповые отличия: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,001$ .

«Плацебо» частота сердечных сокращений и дыхательных движений не изменились относительно исходных значений. Через 6 ч отмечено статистически значимое межгрупповое отличие по частоте сердечных сокращений ( $p < 0,05$ ). В группе с использованием моликсана не отмечали статистически значимого снижения уровня этанола крови, однако при этом отмечалась отчетливая положительная динамика восстановления сознания (табл. 1).

В исследовании оценивали маршрутизацию пациентов с токсическим действием этанола, лечение которых начиналось на уровне ОСМП: 73% пациентов группы «Моликсан» после лечения в ОСМП были выписаны на амбулаторное лечение, 27% пациентов этой группы были госпитализированы в общеклинические отделения для дальнейшего наблюдения в связи с выявленными осложнениями сопутствующих заболеваний. Таким образом, в группе с использованием

Таблица 2 / Table 2

**Маршрутизация пациентов с диагнозом токсическое действие этанола, госпитализированных в ОСМП СПб ГБУЗ «Александровская больница»**

**Routing of patients with a diagnosis of "toxic effect of ethanol" hospitalized in the Emergency Department of the St. Petersburg State Budget Healthcare Institution «Alexander's City Hospital»**

Движение пациентов в стационаре	Группа «Плацебо» n = 36	Группа «Моликсан» n = 40
Пролечено в ОСМП, человек (%)	2 (6)	29 (73)
Госпитализация:		
в отделения, человек (%)	8 (22)	11 (27)
В ОРИТ, человек (%)	26 (72)	0

моликсана госпитализаций в ОРИТ не было. В группе сравнения, напротив, 72% пациентов были госпитализированы в ОРИТ в связи с сохраняющимся нарушенным сознанием, 22% пациентов из этой группы были госпитализированы в общеклинические отделения для продолжения наблюдения и лечения, 6% пациентов были выписаны на амбулаторное лечение (табл. 2).

Анализ данных, полученных на базе ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», показал положительное влияние исследуемого препарата на клиническое течение заболевания. Было выявлено статистически значимое отличие между исследуемыми группами по скорости восстановления сознания – время выхода из комы в группе пациентов, которым вводился моликсан сократилось до 60 (50; 161,5) мин, тогда как в группе «Плацебо» период нахождения пациентов в коме был равен 150 (75; 178) мин ( $p < 0,05$ ). Статистически значимое отличие по уровню сознания было зафиксировано через 3 ч после начала терапии ( $p < 0,05$ ). Помимо положительного влияния препарата на скорость восстановления сознания, он оказал влияние на ряд клинических проявлений. При анализе показателей системной гемодинамики обращало на себя внимание большое число пациентов (53,8%) с тахикардией при поступлении. Статистический анализ показал высокую эффективность моликсана в нормализации частоты сердечных сокращений, что проявилось в статистически значимом снижении ЧСС через 1 ч после введения препарата ( $p < 0,05$ ), с зафиксированным межгрупповым отличием ( $p < 0,05$ ), табл. 3.

В соматогенный период отравления у пациентов при включении в состав проводимой

Таблица 3 / Table 3

**Динамика шкалы комы Глазго–Питтсбург и частоты сердечных сокращений у пациентов, госпитализированных в ОРИТ № 11**

**ГБУ «СПб НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», Me [25%; 75%]**

**Dynamics of the Glasgow-Pittsburgh coma scale and heart rate in patients hospitalized in ICU No. 11 of the State Budget Institution "Saint-Petersburg I.I. Dzhanelidze Scientific Research Institute of Emergency Medicine", Me [25%; 75%]**

Период наблюдения	Показатель	Группа «Плацебо» n = 36	Группа «Моликсан» n = 40
–	Время выхода из комы, мин	150 [75; 178]	60 [50; 161,5]**
Исходные данные	Шкала PBSS, балл	23,5 [21,5; 25,5]	23 [22; 25]
	ЧСС, уд. в 1 мин	92,5 [84,5; 100]	92 [80,5; 100]
Через 1 ч	Шкала PBSS, балл	26 [23; 28]	28 [24; 30]
	ЧСС, уд. в 1 мин	96 [87,5; 102,5]	88,5 [79; 96]**#
Через 3 ч	Шкала PBSS, балл	30 [27,5; 32]	32 (30; 33)**
	ЧСС, уд. в 1 мин	95 (83,5; 103,5)	90 (82; 96,5)
Через 6 ч	Шкала PBSS, балл	33 (32; 34)	34 (33; 35)
	ЧСС, уд. в 1 мин	91 (85; 97,5)	89,5 (81; 96,5)
Через 12 ч	Шкала PBSS, балл	35 (34; 35)	35 (34; 35)
	ЧСС, уд. в 1 мин	91 (84; 99,5)	86 (78; 93)
Через 24 ч	Шкала PBSS, балл	35 (35; 35)	35 (35; 35)
	ЧСС, уд. в 1 мин	87 (81; 92)	82 (79; 91)

Примечание. Межгрупповые отличия: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,001$ ; внутригрупповые отличия с исходными данными: # –  $p < 0,05$ ; референсные значения: шкала PBSS – 35 баллов, ЧСС – 60–90 и т.д. уд. в 1 мин.

терапии препарата моликсан отмечалось снижение частоты и выраженности тремора (табл. 4). Тремор у пациентов оценивался через 6, 12 и 24 ч после введения препарата. Через 6 ч после начала терапии у большинства пациентов (65,5%) в группе «Моликсан» тремор не отмечен, тогда как в группе «Плацебо» только у 30% пациентов тремор отсутствовал. У 6 (18,7%) пациентов из группы «Моликсан» отмечался слабый тремор – тремор невидим, но ощущается при прикосновении к пальцам, тогда как в группе «Плацебо» слабый тремор отмечался у 5 (25%) пациентов. Заметный тремор – тремор фиксируется при вытянутых руках, также был у 6 (18,7%) пациентов в группе «Моликсан», в группе «Плацебо» слабый тремор – у 8 (40%). Сильный тремор, который виден даже, если руки пациента не вытянуты, отмечали у 1 (5%) больного в группе «Плацебо», тогда как у пациентов в группе «Моликсан» сильного тремора не было ни у одного пациента. Ста-

Таблица 4 / Table 4

**Выраженность тремора у пациентов в группах «Моликсан» (n = 32) и «Плацебо» (n = 20) в соматогенном периоде отравления, абс. (%)**

**The severity of tremor in patients in the “Molixan” group (n = 32) and in the “Placebo” group (n = 20) in the somatogenic period of poisoning, abs. (%)**

Период наблюдения	Группа	Тремор				p
		отсутствует 0 баллов	слабый 1 балл	заметный 2 балла	выраженный 3 балла	
Через 6 ч	«Моликсан»	20 (65,5)	6 (18,7)	6 (18,85)	0	< 0,01
	«Плацебо»	6 (30)	5 (25)	8 (40)	1 (5)	
Через 12 ч	«Моликсан»	18 (58,1)	7 (22,6)	6 (19,4)	0	0,15
	«Плацебо»	7 (35)	8 (40)	4 (20)	1 (5)	
Через 24 ч	«Моликсан»	21 (67,7)	6 (19,4)	3 (9,7)	1 (3,2)	0,28
	«Плацебо»	11 (55)	3 (15)	6 (30)	0	

Примечание. Использовался сравнительный межгрупповой анализ (критерий Пирсона  $\chi^2$ ).

статистически значимые отличия между группами выявлены через 6 ч после поступления ( $p < 0,01$ ).

При анализе биохимических показателей крови пациентов был выявлен ряд существенных отличий в группах в зависимости от проводимой терапии (табл. 5). Уровень АЛТ в группе «Моликсан» снизился на 20% ( $p < 0,01$ ). В группе «Пла-

цебо» снижения фермента не было ( $p = 0,21$ ). Уровень АСТ в группе «Моликсан» снизился на 25% ( $p < 0,01$ ). В группе «Плацебо» АСТ снизился на 12% ( $p = 0,89$ ). Щелочная фосфатаза и ГГТП также статистически значимо снизились в группе «Моликсан» ( $p < 0,01$ ), тогда как в группе «Плацебо» снижения этих ферментов не было

Таблица 5 / Table 5

**Динамика биохимических показателей крови у пациентов в группах «Моликсан» (n = 32) и «Плацебо» (n = 20), Me (25%; 75%)**

**Dynamics of biochemical blood parameters in patients in the “Molixan” group (n = 32) and in the “Placebo” group (n = 20), Me (25%; 75%)**

Показатель	При поступлении	Через 3 ч	Через 12 ч	Через 24 ч
<b>Группа Плацебо (n = 20)</b>				
АСТ, ед./л	83,3 (60,5; 156)	80,1 (62,7; 176)	81,4 (65,4; 168)	73,2 (61,2; 167)
АЛТ, ед./л	77,9 (51,8; 120)	76 (47,9; 122)	78,4 (54,9; 119)	77,5 (47,8; 107)
ЩФ, ед./л	132 (82,13; 153)	112 (76,5; 161)	115 (74,1; 150)	118 (70; 145)
ГГТП, ед./л	74,4 (35; 136)	74,1 (39,5; 143,2)	69,6 (39; 154)	70,8 (37,3; 144)
Глюкоза, ммоль/л	6,03 (5,22; 6,85)	5,26 (4,23; 6,64)	4,97 (4,41; 6,59)	5,8 (5,14; 7,34)
Общий билирубин, ммоль/л	8,41 (4,5; 14,7)	7,9 (4,4; 13,7)	9,89 (6,05; 15,1)	15,1 (9,71; 23,3)**
Прямой билирубин, ммоль/л	2,42 (1,32; 4,11)	2,43 (1,32; 4,61)	3,17 (1,45; 5,98)	5,63 (3,71; 7,33)**
Общий белок, г/л	76,7 (69,1; 80,1)	70,5 (65,8; 74,1)	71,1 (58,9; 76,2)**	69,3 (64,9; 74,1)**
<b>Группа «Моликсан» (n = 32)</b>				
АСТ, ед./л	101 (60,5; 124)	96,4 (50,5; 117)**	88,1 (47,3; 119)**	74,9 (42,6; 105)**
АЛТ, ед./л	79,9 (52,2; 111)	69,1 (48,7; 96,1)**	69,3 (46,5; 97,2)**	64,4 (43,5; 89,1)**
ЩФ, ед./л	119 (97; 170)	102 (81,2; 172)**	98,95 (71,2; 160)**	117 (80,5; 156)**
ГГТП, ед./л	102 (60,3; 211)	90,3 (57,4; 184)**	89,1 (66,5; 182)**	90,4 (59,3; 182)**
Глюкоза, ммоль/л	5,45 (4,82; 5,98)	5,59 (4,79; 7,05)	4,85 (4,35; 5,36) *	5,75 (5,04; 6,92)
Общий билирубин, ммоль/л	5,53 (4,05; 12,4)	4,31 (3,32; 12,2)**	8,41 (4,53; 13,9)	12,2 (8,39; 14,5)**
Прямой билирубин, ммоль/л	2,52 (1,5; 3,2)	1,81 (1,15; 2,88)**	2,59 (1,8; 4,2)	5,3 (3,21; 6,24)**
Общий белок, г/л	78,7 (72,2; 82,3)	72,8 (65,2; 80,3)**	68,4 (60,3; 76,9)**	69,3 (64,1; 75,3)**

Примечание. Внутригрупповые отличия с данными при поступлении: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,001$ .

( $p = 0,18$ ;  $p = 0,77$ ). Уровень глюкозы в группе «Моликсан» статистически значимо снизился через 12 ч ( $p < 0,05$ ). Уровень общего билирубина и его прямая фракция статистически значимо снизились в группе «Моликсан» через 3 ч ( $p < 0,01$ ;  $p < 0,05$ ). Через 24 ч общий билирубин и прямой билирубин статистически значимо повысились относительно исходных значений в обеих группах ( $p < 0,01$ ). Показатели азотистого обмена — мочевина и креатинин — в обеих группах не изменялись. Общий белок статистически значимо снизился в обеих группах ( $p < 0,01$ ).

Таким образом, применение препарата моликсан в комплексной терапии острого отравления этанолом с нарушением сознания и признаками печеночной дисфункции привело к статистически значимому снижению уровня АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ через 3, 12 и 24 ч после введения препарата, уровня прямого и общего билирубина через 3 ч после введения.

## Обсуждение

При алкогольной коме превалирует депримирующее действие тормозных систем, возникает десенситизация адренорецепторов, за счёт разрушения дисульфидных сшивок в их структуре, несмотря на повышенный уровень катехоламинов в плазме крови. Ранее показано, что десенситизацию можно устранить дисульфидом глутатиона [3, 5, 8]. Токсическая гипоксия при алкогольной коме формирует порочный круг: чем длительнее кома, тем более выражена гипоксия и наоборот, степень гипоксии определяет глубину комы [5, 8]. С клинических позиций, при алкогольной коме целесообразно выделить три дисбаланса, которыми можно управлять: медиаторный, метаболический и оксидативный дисбалансы. Препарат моликсан® оказывает действие, по крайней мере, на первые два из них. Важное значение имеет и влияние моликсана на детоксикацию этанола в печени, благодаря его известному гепатопротекторному эффекту, обеспечивающему повышение устойчивости гепатоцитов к неблагоприятным воздействиям в целом [5, 7]. Проведённое исследование показало целесообразность применения препарата моликсан® в дозировке 3,0 мг/кг

внутривенно при токсическом действии этанола на максимально ранних этапах оказания медицинской помощи с целью ускорения восстановления сознания, что позволит более качественно провести лечебно-диагностические мероприятия и снизит вероятность осложнённого течения заболевания при тяжёлых отравлениях этанолом.

## Выводы

1. Применение препарата моликсан® при токсическом действии этанола у пациентов с угнетением сознания до уровня комы 1–2-й степени и повышением уровня АЛТ оказывает положительное влияние на динамику восстановления сознания, что отражается в более высоких значениях шкалы Глазго–Питтсбург через 3 и 6 ч от начала терапии ( $p < 0,01$ ) и сокращении периода пребывания больного в коме с 150 [75; 178] до 60 [50; 161,5] мин ( $p < 0,05$ ).

2. У пациентов с угнетением сознания до уровня сопора включение в состав терапии препарата моликсан® приводит к достоверно более высоким значениям по шкале Глазго–Питтсбург через 1, 3 и 6 ч после начала терапии и восстановлению ясного сознания через  $3,5 \pm 0,3$  ч, тогда как у пациентов, которым не вводился моликсан, ясное сознание восстанавливается через  $9,5 \pm 1,0$  ч ( $p < 0,05$ ).

3. Применение препарата моликсан® в комплексной терапии токсического действия этанола тяжёлой степени у пациентов с повышенным уровнем АЛТ приводит к более быстрой нормализации частоты сердечных сокращений ( $p < 0,05$ ); достоверному снижению уровня АЛТ (на 20%); АСТ (на 25%); ГГТП и ЩФ (на 10%), общего билирубина ( $p < 0,01$ ); достоверному снижению частоты и выраженности тремора в соматогенный период отравления ( $p < 0,01$ ).

4. Включение препарата моликсан® в комплексную терапию раннего госпитального этапа у пациентов с токсическим действием этанола сокращает сроки пребывания в стационаре и способствует более быстрому и качественному проведению дифференциальной диагностики коморбидных причин угнетения сознания у пациентов.

## ЛИТЕРАТУРА

- Бонитенко Ю.Ю. и др. *Острые отравления этанолом и его суррогатами*. СПб.: ЭЛБИ-СПб; 2005.
- Шикалова И.А. *Особенности терапии острых отравлений этанолом у больных с алкогольной жировой дистрофией печени*: Автореф. дисс. ... доктора мед. наук. Институт токсикологии ФМБА; 2015.
- Халютин Д.А. и др. Терапевтический эффект новых нейропептидов и гепатопротектора моликсана при острых отравлениях этанолом. *Токсикологический вестник*. 2015; 2(131): 10–7.
- Остапенко Ю.Н. *Федеральные клинические рекомендации «Токсическое действие алкоголя»*. 2018.
- Афанасьев В.В., Баранцевич Е.Р., Вишневецкая Т.П. *Азбука нейроцитопroteкции*. СПб.: СТЕЛЛА; 2016.
- Бузанов Д.В. и др. Применение моликсана для раннего лечения алкогольной комы. *Скорая медицинская помощь*. 2016; 17(4): 70–5.
- Бузанов Д.В. и др. Применение комбинации моликсана и цитофлавина для лечения алкогольной комы в условиях стационарного отделения скорой медицинской помощи. *Скорая медицинская помощь*. 2018; 2(19): 28–33.
- Brent J., Burkhart K., Dargan P., Hatten, ed. *Critical Care Toxicology. Diagnosis and Management of the Critically Poisoned Patient*. Elsevier Mosby; 2017.



## REFERENCES

1. Bonitenko Yu.Yu. et al. *Acute poisoning with ethanol and its surrogates [Ostry'e otravleniya e'tanolom i ego surrogatami]*. Saint Petersburg; 2005. (in Russian)
2. Shikalova I.A. *Features of the treatment of acute ethanol poisoning in patients with alcoholic fatty liver*: Diss. Saint Petersburg: Institute of Toxicology FMBA; 2015. (in Russian)
3. Halyutin D.A., et al. Therapeutic effect of new neuropeptides and the hepatoprotector Molixan in acute ethanol poisoning. *Toksikologicheskij vestnik*. 2015; 2(131): 10–7. (in Russian)
4. Ostapenko Yu.N. *Federal clinical recommendations. Toxic effects of alcohol [Federal'ny'e klinicheskie rekomendacii «Toksicheskoe dejstvie alkogolya»]*. 2018: 47. (in Russian)
5. Afanas'ev V.V., Barancevich E.R., Vishneveckaya T.P. *ABC/Azbuka neurocytoprotection [Azbuka nejrocitoprotekcii]*. Saint Petersburg; 2016. (in Russian)
6. Buzanov D.V. et al. The use of Molixan for the early treatment of alcoholic coma. *Skoraya medicinskaya pomoshch'*. 2016; 17(4): 70–5. (in Russian)
7. Buzanov D.V. et al. The use of a combination of molixan and cytoflavin for the treatment of alcoholic coma in an inpatient emergency department. *Skoraya medicinskaya pomoshch'*. 2018; 2(19): 28–33. (in Russian)
8. Brent J., Burkhart K., Dargan P., Hatten, ed. *Critical Care Toxicology. Diagnosis and Management of the Critically Poisoned Patient*. Elsevier Mosby; 2017.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**Бузанов Дмитрий Владимирович** – ассистент кафедры скорой медицинской помощи Северо-Западного Университета им. И.И. Мечникова, врач анестезиолог-реаниматолог блока критических состояний СПб ГБУЗ «Городская Александровская больница», 193312, СПб, Российская Федерация. E-mail: [dima.buzanov@mail.ru](mailto:dima.buzanov@mail.ru)

**Шикалова Ирина Анатольевна** – кандидат мед. наук, старший научный сотрудник отдела клинической токсикологии ГБУ «Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», 192242, СПб, Российская Федерация. E-mail: [shikalova@gmail.com](mailto:shikalova@gmail.com)

**Лодягин Алексей Николаевич** – доктор мед. наук, доцент, руководитель отдела клинической токсикологии ГБУ «Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», 192242, СПб, Российская Федерация; главный внештатный специалист-токсиколог Министерства здравоохранения РФ Северо-Западного федерального округа; главный внештатный специалист-токсиколог Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга. E-mail: [alodyagin@mail.ru](mailto:alodyagin@mail.ru)

**Батоцыренов Баир Васильевич** – доктор мед. наук, доцент, главный научный сотрудник отдела клинической токсикологии ГБУ «Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», 192242, СПб, Российская Федерация. E-mail: [bbair@mail.ru](mailto:bbair@mail.ru)

**Афанасьев Василий Владимирович** – доктор мед. наук, профессор кафедры скорой медицинской помощи Северо-Западного Университета им. И.И. Мечникова, главный внештатный специалист-токсиколог Комитета по здравоохранению Ленинградской области, 191015, СПб. E-mail: [sobaka\\_liza@mail.ru](mailto:sobaka_liza@mail.ru)

## INFORMATION ABOUT AUTHORS

**Dmitrii V. Buzanov** – Assistant of the Emergency Care Department N-W State Medical University named after I.I. Mechnikov, anesthesiologist-intensive care physician of St. Petersburg State Budget Healthcare Institution Alexander's City Hospital, 193312, St. Petersburg, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-2884-3125> E-mail: [dima.buzanov@mail.ru](mailto:dima.buzanov@mail.ru)

**Irina A. Shikalova** – PhD Med. Sci, Senior Research Associate Department of Clinical Toxicology, I.I. Dzhanelidze, Scientific Research Institute of Emergency Medicine, 192242, St. Petersburg, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-8209-2652> E-mail: [shikalova@gmail.com](mailto:shikalova@gmail.com)

**Aleksey N. Lodyagin** – Dr. Med. Sci., Associate Professor, Head of the Department of Clinical Toxicology, I.I. Dzhanelidze, 192242, St. Petersburg Scientific Research Institute of Emergency Medicine, Chief External Toxicologist of the Ministry of Health of the Russian Federation of the North-West Federal District, Chief External Toxicologist of the Health Committee of St. Petersburg, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-8672-2906> E-mail: [alodyagin@mail.ru](mailto:alodyagin@mail.ru)

**Bair V. Batocirenov** – Dr. Med. Sci., Associate Professor, Senior Research Associate Department of Clinical Toxicology, I.I. Dzhanelidze St. Petersburg Scientific Research Institute of Emergency Medicine, 192241, St. Petersburg, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-4954-8977> E-mail: [bbair@mail.ru](mailto:bbair@mail.ru)

**Vasilii V. Afanasiev** – Dr. Med. Sci., Associate Professor, N-W State Medical University named after I.I. Mechnikov, Emergency Care Department, 191015, Saint Petersburg, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-6504-8169> E-mail: [sobaka\\_liza@mail.ru](mailto:sobaka_liza@mail.ru)

