

УДК 615.279

# ПРИМЕНЕНИЕ МОЛИКСАНА ДЛЯ РАННЕГО ЛЕЧЕНИЯ АЛКОГОЛЬНОЙ КОМЫ

Д. В. Бузанов<sup>1</sup>, Н. В. Петрова<sup>2</sup>, В. В. Афанасьев<sup>2</sup>, А. Е. Антушевич<sup>3</sup>,  
Е. Ю. Зеневич<sup>1</sup>, Н. Г. Алхименков<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Александровская больница, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,  
Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup>Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

## MOLIXAN ADMINISTRATION TO COMATOSE PATIENTS CAUSED BY ALCOHOL CONSUMPTION IN THE EMERGENCY UNIT

D. V. Busanov<sup>1</sup>, N. V. Petrova<sup>2</sup>, V. V. Afanasiev<sup>2</sup>, A. E. Antushevich<sup>3</sup>,  
E. Y. Zenevich<sup>1</sup>, N. G. Alkhimenkov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Alexandrovsky State City Hospital, St. Petersburg, Russia

<sup>2</sup>North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

<sup>3</sup>Military Medical Academy named after S.M. Kirov, St. Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2016

Представлено исследование 38 случаев госпитализации пациентов (мужчин) с острым отравлением этианолом и алкогольной комой 1 и 2 степени тяжести. 20 человек составили основную группу. Они получали препарат моликсан в дозе 3,0 мг/кг внутривенно дополнительно к базовой общепринятой терапии (глюкозо-солевые поливионные растворы с витаминами группы В). Пациенты контрольной группы (18 человек) получали только базовую терапию острых алкогольных отравлений. Применение моликсана приводило к более раннему (через 3 ч при 10–12 ч в контроле) восстановлению сознания у пациентов с алкогольной комой, сокращению сроков пребывания в стационаре и проведению качественной дифференциальной диагностики у пациентов с выраженным коморбидным угнетением сознания на фоне сопутствующего алкогольного опьянения.

**Ключевые слова:** алкогольная кома, моликсан, восстановление сознания, лактат

38 patients were hospitalized to Alexandrovsky City Hospital with acute severe ethanol intoxication (coma 1, coma 2). 20 patients received Molixan 3,0 mg/kg IV bolus. The other interventions were identical in both groups of patients (dextrose, saline, vits). The awakening effect was recorded in 3h (molixan) and 12 h (controls). Molixan administration reduced length of stay in the Hospital and increased quality assurance as such.

**Key words:** ethanol, coma, molixan, awaikening effect, lacticacid

Контакт: Петрова Нелли Владимировна, chijk62@mail.ru

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время травмы и отравления в Российской Федерации (РФ) занимают второе место в структуре смертности трудоспособного населения [1]. В структуре острых химических отравлений в последние годы преобладают интоксикации психотропными веществами депрессирующего действия [2–4]. По данным центра лечения острых отравлений НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе, их доля в структуре острых отравлений составляет 65% [5].

Ведущее положение среди них занимают отравления этианолом, наркотическими и снотворно-седативными средствами [6]. По данным областного бюро судебно-медицинской экспертизы, в Ленинградской области отравления этианолом и техническими спиртами достигают 70% всех интоксикаций.

Отравление этианолом приводит к разнообразным поведенческим и физиологическим эффектам в организме, однако механизмы его действия до сих пор изучены не до конца. Механизм развития токсической комы в настоящее время большинство исследователей связывают с дисбалансом рецепторных (в том числе медиаторных) систем. По мнению D. Tabakoff (2016), одного из ведущих исследователей токсического действия этианола, с одной стороны, нет такого рецептора, на который этианол не оказывал бы действия. С другой стороны, нет и рецепторной системы, на которую этианол оказывал бы избирательное действие. Такое изобилие рецепторных воздействий этианола создает сложности в разработке специфических препаратов, способных обеспечивать фармакологическую защиту при остром воздействии, или редуцировать химическую зависимость и связанные с ней осложнения при хронической интоксикации [7].

Принято считать, что в нейрохимических реакциях, возникающих при алкогольной коме, доминирующую роль играют глютаматергические системы головного мозга (ГМ). Между ними и ограничивающими их активность ГАМК-ергическими системами, возникает дисбаланс, который поддерживается другими медиаторными структурами, играющими ко-трансмиттерную роль в отношении аминокислот.

Таким образом, формируется сложная патохимическая иерархия, определяющая многообразие клинических проявлений алкогольной комы. Представленные выше обстоятельства сдерживают разработку эффективных средств лечения острых отравлений этианолом.

В настоящее время в РФ отсутствуют препараты антидотной терапии для этианола. Большинство изученных средств обладает умеренным пробуждающим потенциалом и эффективны преимущественно при профилактическом применении. Тем не менее в реальности практическое значение имеют лишь соединения, оказывающие действие на медиаторные системы ГМ.

Применение налоксона для лечения комы на догоспитальном этапе и в ОЭМП оказывает действие только у половины больных, к тому же действие налоксона кратковременное и может сопровождаться рецидивом комы и возрастанием летальности [8].

Антагонист бензодиазепиновых рецепторов — флурамазенил — устраняет бензодиазепиновый компонент при микстных отравлениях, практически не оказывает действия на алкогольный компонент [9].

Остается нерешенной актуальная задача максимально быстрое восстановление сознания у пациентов с тяжелой алкогольной интоксикацией, особенно важная для врача догоспитального этапа и приемного отделения стационара. Ее решение позволит проводить не только лечение, но и обследование коморбидного больного, для которого алкогольная интоксикация является фоновой патологией.

Концептом исследования послужила рабочая гипотеза, что интоксикация этианолом (и алкогольная кома) протекает на фоне выраженного ГАМК-ергического сдвига, следовательно, глютаматный компонент моликсана может оказывать пробуждающее действие при острой алкогольной интоксикации.

**Цель и задачи исследования:** изучение возможности применения отечественного препарата моликсан в качестве средства выведения из алкогольной комы (разрешение этического комитета ВМА им. С. М. Кирова № 156 от 23.12.2014 г.).

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на кафедрах скорой медицинской помощи СПбГМУ им. И. И. Мечникова и военно-полевой терапии Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова на базе Александровской больницы Санкт-Петербурга.

В состав исследования включены 38 пациентов (мужчин) возрастом  $43 \pm 1,5$  года, из них 20 пациентов составили основную группу, 18 — контрольную группу. Все больные доставлены в ОЭМП Александровской больницы бригадами скорой медицинской помощи Санкт-Петербурга. Время экспозиции алкоголя составило в среднем  $5 \pm 0,5$  ч.

Догоспитально всем была проведена изоволемическая гемодилюция глюкозо-солевыми поливионными растворами с витаминами.

**Критерии включения** составили:

- подписанное информированное согласие родственниками больного;
- алкогольная кома, неосложненная, 1 и 2 степеней тяжести;
- возраст больных от 18 до 70 лет.

**Критерии невключения:**

- черепно-мозговая травма, переломы трубчатых костей;
- кровотечение;
- гепатиты, ВИЧ-инфекция;
- синдром позиционного сдавления;
- отравление токсическими спиртами;
- участие в другом клиническом исследовании.

Таблица 1

**Клинические и химико-токсикологические характеристики больных  
в основной и контрольной группах**

Показатель	Группа	
	контрольная	основная
Число больных, абс.	18	20
Возраст, годы	44±1,0	43±0,5
Этанол в крови, %	3,8±0,6	3,5±0,3
Этанол в моче, %	3,4±0,3	3,3±0,4
Сознание по шкале PBSS, при поступлении, баллы	29±2	28±2
Кома I ст., абс.	13 (70%)	12 (60%)
Кома II ст., абс.	5 (30%)	8 (40%)

Критерием исключения была принята непереносимость препарата.

Клинические и химико-токсикологические характеристики больных в основной и контрольной группах представлены в табл. 1.

Лабораторные исследования, помимо общепринятых скрининговых биохимических тестов и клинического анализа крови и мочи, включали определение газов крови, КОС и лактата на аппарате ABL-800 (Radiometr, Дания). Химико-токсикологическую верификацию этанола проводили методом энзиматических и кинетических тестовых наборов Рош Диагностикс на аппарате ILab (Taurus, Дания). Забор крови из вены выполняли при поступлении больных и через 3 часа.

При поступлении концентрация этанола крови и мочи составила 3,8±0,6% и 3,35±0,3% соответственно, глюкоза и лактат находились на уровне 3,1±0,6 ммоль/л и 2,3±0,4 ммоль/л соответственно.

Тяжесть алкогольной комы при поступлении и в динамике оценивали по шкале PBSS (табл. 2, 3), которая представляется более информативной по сравнению со шкалой ком Глазго, так как позволяет дополнительно оценивать состояние черепно-мозговых нервов, состояние респираторной системы и судорожную активность (что важно при интоксикации этанолом).

Оценка наличия и тяжести ком по шкале PBSS приведена в табл. 3.

При поступлении в стационар 60% больных находились в состоянии комы 1 (28,5±0,14 баллов по шкале PBSS); 40% в состоянии комы 2 (26,1±0,3 балла по шкале PBSS). Пациенты контрольной группы (n=18) получали в стационаре только базовую терапию, регламентированную стандартом лечения острых алкогольных отравлений (глюкозо-солевые поливионные растворы, витамины — тиамин, пиридоксин, аскорбиновую кислоту в дозах 200, 100 и 500 мг соответственно) [10].

Таблица 2

**Шкала ком PBSS (Pittsburg Brain Stem Score, 1991)**

Открывание глаз		Речь	
Спонтанное	4	Правильная	5
На вербальную стимуляцию	3	Спутанная	4
На боль	2	Бессвязная	3
Отсутствует	1		
Двигательная реакция		Реакция зрачков на свет	
Выполняет словесные команды	6	Нормальная	5
Целенаправленная реакция на боль	5	Замедленная	4
Реакция одергивания на боль	4	Сниженная неравномерная	3
Сгибание в/конечности на боль	3	Анизокория	2
Разгибание в/конечности на боль	2	Отсутствует	1
Реакции черепно-мозговых нервов		Судороги	
Сохранены все	5	Отсутствуют	5
Отсутствует ресничный рефлекс	4	Локальные	4
Отсутствует роговичный рефлекс	3	Генерализованные преходящие	3
Отсутствует окуло-цефалический рефлекс/глаза куклы/	2	Генерализованные непрерывные	2
Отсутствует рефлекс с бифуркацией трахеи	1	Полное расслабление /атония/	1
Спонтанное дыхание			
Адекватное	5		
Периодическое	4		
Центральная гипервентиляция	3		
Аритмичное или гиповентиляция	2		
Апноэ	1		

Таблица 3

Оценка наличия и тяжести ком по шкале PBSS	
Сумма баллов	Наличие и тяжесть комы
35	Комы нет
34–27	Кома 1
26–20	Кома 2
19–14	Кома 3
7 баллов	Смерть мозга

Больные основной группы ( $n=20$ ) дополнительно к базовой терапии получали моликсан, в дозе 3,0 мг/кг, внутривенно, однократно.

Моликсан является органической солью инозина (пуриновый компонент препарата) глицилцистеинил-глутамата динатрия (пептидный компонент) в соотношении 1:1. Препарат зарегистрирован в РФ как иммуномодулирующее средство (код ATХ: L03) и успешно применяется в комплексном лечении вирусных гепатитов с конца 1990-х гг. благодаря своему гепатопротекторному действию [11].

Результаты исследования обработаны статистически для непараметрических исследований с использованием критерия U (Уилкоксона–Манна–Уитни) для двух групп наблюдений,  $p<0,05$ .

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Уже через 1 час после назначения моликсана отмечались различия в состоянии сознания у пациентов основной и контрольной групп. Через 3 часа в основной группе (моликсан) состояние сознания по шкале ком PBSS оценивалось в  $34,80\pm0,4$  балла, в то время как в контрольной группе — в  $32,2\pm0,3$  балла (табл. 4).

Как видно из табл. 4, скорость восстановления сознания больных в основной группе в 3 раза превышала показатель контрольной группы. Так, сознание больных (по шкале PBSS) в основной группе восстанавливалось через  $3,5\pm0,2$  ч после введения моликсана, в то время как у больных контрольной группы сознание восстанавливалось в течение 11 ч. Скорость редукции этианола и лактата, а также динамика концентрации глюкозы в двух группах достоверно не различались. Пробуждающее действие моликсана

не было связано с элиминацией этианола и/или лактата из организма больных и имеет другие механизмы действия, связанные с нейротрансмиттерными системами головного мозга.

В состав моликсана входят аденоzinовый и пептидный компоненты. Аденоzinергические системы головного мозга ограничивают путь глутаматергических систем и, вместе с тем, активируют действие противовоспалительных цитокинов, участвуют в химических синтезах пуриновых нуклеотидов и, в конечном счете, оказывают нейропротекторное действие на структуры головного мозга [9]. Пептидергические системы оказывают многокомпонентное действие на другие нейротрансмиттерные системы, в частности обеспечивают последовательность включения возбуждающих и тормозных комплексов в нейрональных петлях различных отделов мозга, формируя послойные морфологические и электрохимические мотивы коннексона [12].

В фармакологическом решении препарата моликсан дисульфид глутатиона выступает как комплементарный компонент для реализации биологической активности пуриновой составляющей — инозина, который является основным продуктом распада аденоzина. Подобно аденоzину, инозин через пуриновые рецепторы действует на клеточные функции. Из четырех подтипов аденоzиновых рецепторов A1, A2A, A2B и A3, инозин с высоким сродством связывается с A1, A2A и A3 подтипами рецепторов. Помимо пуриновых рецепторов, инозин является парциальным агонистом бензодиазепиновых рецепторов, способен ресенситизировать адренорецепторы, восстанавливая их аффинность к действию катехоламинов.

В результате выполненных в последние годы исследований установлено, что моликсан обладает токсикомодифицирующим и цитопротекторным (включая гепато- и нейропротекторное действие) эффектами, которые обусловлены усилением экспрессии ферментов первой и второй фаз детоксикации ксенобиотиков, повышением внутриклеточного уровня восстановленного глутатиона в гепатоцитах. Препарат моликсан легко проникает через гематоэнцефалический барьер

Таблица 4

#### Изменения сознания у пациентов основной и контрольных групп

Состояние сознания	Группа	
	основная	контрольная
При поступлении, баллы по PBSS	29±2	28±2
Через 3 часа, баллы по PBSS	34,8±0,4	32,2±0,3
Полное восстановление сознания, ч	3,5±0,5*	11,4±1,2

за счет ингибиции Р-гликопротеина дисульфидом глутатиона и способствует быстрому накоплению инозина, который, как известно, обладает выраженным нейропротекторным и иммуномодулирующим эффектами, в клетках головного мозга [13, 14].

Моликсан, благодаря инозину, улучшает реологические свойства крови и микроциркуляцию, восстанавливает активность аэробных процессов в клетке, способствует более полному извлечению кислорода артериальной крови, улучшает энергетическое обеспечение клеток, повышает стабильность мембран клеток ишемизированной зоны [14].

Таким образом, моликсан может быть востребован в лечении неотложных состояний и заболеваний, в патогенезе которых ключевую роль играют ишемический, аутоиммунный или воспалительный факторы.

Наконец, важно отметить, что все пациенты основной группы, получавшие моликсан, не

нуждались в госпитализации, в то время как всем 18 пациентам контрольной группы госпитализация была показана, причем 7 из них — в отделение реанимации и интенсивной терапии.

## ВЫВОДЫ

1. Применение моликсана в комплексной терапии тяжелой алкогольной интоксикации приводит к быстрому восстановлению сознания у пациентов, находящихся в алкогольной коме.
2. Назначение моликсана у больных с алкогольной комой снижает потребность в госпитализации, в том числе в отделение реанимации, сокращает сроки пребывания в отделении экстренной медицинской помощи стационара.
3. Использование моликсана в комплексной терапии может способствовать более быстрому и качественному проведению дифференциальной диагностики у коморбидных больных с угнетением сознания на фоне алкогольного опьянения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Афанасьев А. В. Токсические эффекты этилового алкоголя при остром и хроническом отравлении // Труды СПБМА им. И. И. Мечникова. — СПб., 1999. — С. 63.
2. Попова А. Ю. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2014 году: государственный доклад. — М.: Роспотребнадзор, 2015. — 206 с.
3. Краева Ю. В., Брусин К. М., Кондрашов Д. Л. и др. Исследование структуры острых отравлений на догоспитальном и госпитальном этапах // Биомед. журн. «Medline.ru». — 2013. — Т. 14. — С. 750–761.
4. Павлов А. Л., Трофимова И. Н., Павлова А. З. и др. Актуальные проблемы морфологического изучения танатогенеза при осложнениях различных форм алкогольной болезни // Наркол. — 2010. — № 6. — С. 45–49.
5. Остапенко Ю. Н., Елькис Е. В. Отравления алкоголем и суррогатами. Диагностика и неотложная медицинская помощь на догоспитальном этапе // Терапевтический архив. — 2010. — Т. 82, № 1. — С. 18–24.
6. Васильев С. А., Ливанов Г. А., Батоцыренов Б. В. Особенности организации оказания реаниматологической помощи больным в критическом состоянии с острыми отравлениями // Мед. алфавит. Неотл. мед. — 2013. — № 2. — С. 49.
7. Tabakoff D. An Opinion Regarding the INEBRIA Position Statement on the Alcohol Industry and the Thoughts of Others on This Issue // Journal of studies on alcohol and drugs. — 2016. — Vol. 77, № 4. — P. 544–545.
8. Головко А. И., Башарин В. А., Иванов М. Б. и др. Отрезвляющие средства, изменяющие токсикокинетику этанола // Наркология. — 2012. — № 6. — С. 39–47.
9. Афанасьев В. В. Неотложная токсикология. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 384 с.
10. Лужников Е. А., Сабаев А. В., Ливанов А. С., Бонитенко Е. Ю. Федеральные клинические рекомендации по лечению отравлений этанолом. — М., 2013. — 50 с.
11. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. Справочник. — М.: ВидальРус, 2016. — 1240 с.
12. Jiang X., Shan Shen S., Cathryn R., Cadwell C. Principles of connectivity among morphologically defined cell types in adult neocortex // Science. — 2015. — Vol. 350 (6264). — P. 1055–1067.
13. Богуш Т. А., Дудко Е. А., Богуш Е. А. и др. Глутоксим как ингибитор фенотипа множественной лекарственной резистентности, ассоциированной с экспресссией Pgp // Антибиотики и химиотерапия. — 2010. — Т. 55. — С. 5–6.
14. Hasko G., Sitkovsky M. V., Szabo C. Immunomodulatory and neuroprotective effects of inosine // Pharmacological Sciences. — 2004. — Vol. 25, No 3. — P. 152–157.

## REFERENCES

1. Afanasev A. V. Toksicheskie effekti etilovogo alkogolya pri ostrom I hronicheskom otravlenii, St. Petersburg, 1999.

2. Popova A. U. *O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchie naseleniya v Rossiiskoi Federatsii v 2014 godu*, Moscow, 2015.
3. Kraeva U. V. *Issledovanie strukturi ostrih otravlenii na dogospitalnom I gospitalnom etapah*, Moscow, 2013.
4. Pavlov A. L. *Aktualnie problemi morfologicheskogo izucheniya tanatogenesa pri oslozshneniyah razlichih form alcogolnoi bolezni*, Moscow, 2015.
5. Ostapenko U. N. *Otravleniya alcogolem I surrogatami. Diagnostika i neotlozhnaya medicinskaya pomosh na dogospitalnom etape*, Moscow, 2010.
6. Vasilev S. A. *Osobennosti okazaniya reanimatologicheskoi pomoshi bolnim v kriticheskom sostoyanii s ostrimi otravleniyami*, St. Petersburg, 2013.
7. Golovko A. I. *Otrezvlyayushie sredstva izmenyayushie toksikokinetiku etanola*, Moscow, 2012.
8. Afanasev V. V. *Neotlozhnaya toksikologiya*. St. Petersburg, 2010.
9. Luzhnikov E. A. *Federalnie klinicheskie rekomendatsii gj lecheniyu otravlenii etanolom*, Moscow, 2013.
10. Spravochnik Vidal. *Lekarstvennie preparati v Rossii*, Moscow, 2016.
12. Jiang X., Shan Shen S., Cathryn R., Cadwell C., *Science*, 2015, vol. 350 (6264), pp. 1055–1067.
13. Bogush T. A., Dudko E. A., Bogush E. A. i dr., *Antibiotiki i himioterapiya*, 2010, vol. 55, pp. 5–6.
14. Hasko G., Sitkovsky M. V., Szabo C., *Pharmacological Sciences*, 2004, vol. 25, No 3, pp. 152–157.

Поступила в редакцию 27.09.2016 г.

# **Скорая медицинская помощь**



Российский  
научно-практический журнал

Том 17

№ 4 2016