**Резюме по отчету о клиническом исследовании «****Клиническое исследование безопасности и эффективности препарата Моликсан в лечении острой интоксикации алкоголем. Многоцентровое, проспективное, двойное слепое, плацебо-контролируемое, рандомизированное, в параллельных группах исследование III фазы».**

Исследование проводилось с 2016 по 2018 г. на клинических базах в отделениях ОРИТ: ГБУ Рязанской области «ГКБ скорой медицинской помощи»; ГБУ «СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе»; ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; СПб ГБУЗ «Городская Александровская больница»; ГБУЗ ЯО «Ярославская областная клиническая наркологическая больница».

В клиническом исследовании было задействовано 139 пациентов, из них в статистическую обработку включены 133. Из включенных в статистическую обработку базовую терапию + плацебо получили 66 человек; базовую терапию + Моликсан получили 67 пациентов. Остальные 6 человек, не попавшие в обработку, были исключены по выявленным несоответствиям критериям невключения/исключения. Все пациенты были выписаны в удовлетворительном состоянии.

Пациенты распределялись по группам методом рандомизации. Распределение пациентов на группы осуществлялось в соотношении 1:1 с помощью генератора случайных чисел, что обеспечивало сбалансированное случайное распределение.

**Целью** данного исследования было оценить безопасность и эффективность препарата Моликсан в лечении больных с глубоким нарушением сознания (кома), обусловленным острой тяжелой алкогольной интоксикацией.

**В задачи** данного исследования входило:

• Изучение эффективности препарата Моликсан в восстановлении функционального состояния ЦНС у тяжелых больных с острым отравлением алкоголем путем анализа динамики неврологических нарушений, используя шкалу ком Глазго-Питтсбург (Kelsey S. F. et al, 1991);

• Оценить эффективность препарата Моликсан в лечении острой интоксикации алкоголем в дозе 3 мг/кг в сутки при однократном введении;

• Оценить влияние препарата Моликсан на биоэлектрическую активность головного мозга у тяжелых больных с острым отравлением алкоголем посредством анализа данных электрофизиологических методов исследования;

• Оценить влияние препарата Моликсан на процессы саногенеза у тяжелых больных с острым отравлением алкоголем на основании анализа лабораторных показателей;

• Оценить безопасность препарата Моликсан в новом режиме дозирования у тяжелых больных с острым отравлением алкоголем путем анализа частоты развития и степени тяжести НЯ, включая клинические данные и отклонения лабораторных показателей.

Для оценки эффективности были использованы следующие критерии:

**Первичный критерий** **оценки эффективности**:

• Динамика восстановления сознания по данным шкалы ком Глазго-Питтсбург.

**Вторичные критерии оценки эффективности**:

• Динамика биоэлектрической активности мозга (время восстановления ритма и амплитуды кривой ЭЭГ или значение BIS).

• Частота развития осложнений в период лечения. (осложнения: отек и дислокация головного мозга, острая почечная, печеночная недостаточность, пневмония, отек легких, полиорганная недостаточность (поражение более 3-х систем)).

• Динамика изменений биохимических показателей (восстановление до референсных значений или приближение к ним).

**Критериями безопасности** служили частота и степень тяжести клинических проявлений нежелательных явлений; частота и степень выраженности отклонений от референсных значений лабораторных показателей и инструментальных данных.

Согласно целям и задачам, в исследование были включены пациенты с острым отравлением этанолом тяжелой степени, доставленные в экстренном порядке в медицинские стационары. После изучения данных анамнеза и оценки соматического статуса пациента, принималось решение о включении данного пациента в исследование.

Для исследования отбирались пациенты в возрасте от 18 до 60 лет, мужчины и женщины, с диагнозом «Острая интоксикация алкоголем тяжелой степени», нуждающиеся в неотложной токсикологической помощи в условиях ОРИТ. Больные поступали с нарушением сознания по Шкале Ком Глазго-Питтсбург от 14 до 27, при концентрации этанола в крови не менее 2,5 промилле.

У всех пациентов имелось согласие на участие в исследовании (наличие подписанного информированного согласия законным представителем пациента) либо проведение консилиума врачей о возможности привлечения пациента к участию в исследовании.

Длительность участия пациента в исследовании составили – 24 часа.

Препарат Моликсан в основной группе вводился внутривенно струйно, в дозе 3,0 мг/кг, в качестве растворителя использовался 5% раствор декстрозы в соотношении 1:1 по объему. При наличии противопоказаний к введению 5% раствора декстрозы, было возможно применение 0,9% раствора NaCl.

В контрольной группе для плацебо был использован Sol.NaCl 0,9%, по 2,0 в амп. со специальной маркировкой для исследования для ослепления медицинского персонала ОРИТ.

Также вводились предусмотренные протоколом препараты стандартной терапии: Sol.NaCl 0,9% 1000,0-1500,0 и более /по показаниям/ Sol. Glucosae 5% 500,0 и более /по показаниям/Insulini (по расчету) ; Sol. KCl 5% 40,0 мл ; Sol. MgSO4 25% 10,0 мл; Sol. Thiamini chloride 3,0 мл; Sol. Pyridoxini hydrochloride 3,0 мл; Sol. Acidi ascorbinici 6,0 мл; Sol. NaHCO3 4% 300,0 и более /по показаниям/; Sol. Lasix 20 mg.

Препараты стандартной дезинтоксикационной терапии, их дозировки и пути введения были выбраны на основе федеральных клинических рекомендаций «Токсическое действие алкоголя» /под ред. Е.А. Лужникова/ и соответствуют тактике лечения исследуемого контингента (неосложненная поверхностная или глубокая кома, без выраженных гемодинамических расстройств).

**Статистика**

Для обработки полученных данных были использованы пакеты программ Office Std. 2007 (Excel 2007) и Statistica 8.0. Выбор метода статистического анализа определялся типом исходных данных, видом распределения. Для сравнения интервальных данных, распределенных по нормальному закону распределения, использовались следующие критерии: двухвыборочный t-критерий Стьюдента, критерий Уэлча, дисперсионный анализ. Для сравнения интервальных данных, распределенных по закону, отличному от нормального, использовались следующие критерии: критерий Манна-Уитни, критерий Вилкоксона, критерий Краскела-Уоллисса, критерий Фридмана. Проверка на нормальность осуществлялась с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Для описания количественных переменных, распределенных по нормальному закону, использовались следующие характеристики: среднее значение, стандартное отклонение, минимум, максимум, 95%-ый доверительный интервал. Для описания количественных данных, распределенных по отличному от нормального закону распределения, использовались медианы и квартили. Обработка категориальных данных проводилась с использованием таблиц частот, таблиц сопряженности, точного теста Фишера, критерия равенства частот, критерия χ2 Пирсона, критерия Кохрана-Мантеля-Хенцеля. Для описания категориальных данных использовались проценты. При анализе множественных сравнений применялись поправки Беньямини-Йекутили или Беньямини-Хохберга. Корреляционный анализ проводился с применением критерия Пирсона для нормально распределенных данных, и с использованием критериев Спирмена или Кендалла в случае распределения, отличного от нормального. Для оценки влияния на результаты исследования иных факторов, кроме типа терапии, использовался метод математической регрессии.

**Результаты**

1. Проведенное исследование показало клиническую эффективность препарата Моликсан в лечении острой алкогольной интоксикации, сопровождающейся алкогольной комой, что проявилась в достоверном сокращении периода пребывания больного в коме с 137 [75;180] до 78 [50;155] минут (р=0,004). Установлено, что в группе больных, получавших исследуемый препарат, отмечена достоверно более высокая скорость восстановления сознания, оцениваемая по шкале ком Глазго-Питтсбург через 3 и 6 часов исследования в отличие от группы больных, получавших стандартную инфузионно-детоксикационную терапию

2. При анализе данных ЭЭГ у пациентов с острой алкогольной интоксикацией, сопровождающейся алкогольной комой, в группе «Моликсан» выявлена нормализация картины электрической активности головного мозга, сокращение времени формирования паттерна пробуждения в 1,7 раза.

Включение препарата в терапию тяжелой алкогольной интоксикации на этапе специализированной токсикологической реанимации не сопровождалось более частым формированием на ЭЭГ устойчивой эпилептиформной активности. Моликсан, введенный на фоне адекватной доставки кислорода к тканям, нормализации кислотно-щелочного баланса, не приводил к «метаболической десинхронизации» и вторичному угнетению биоэлектрической активности головного мозга. Быстрое пробуждение у больных при введении препарата Моликсан не сопровождалось неблагоприятными изменениями в периоде восстановления - «феномен отдачи» для действия препарата Моликсан на биоэлектрическую активность не характерен.

3. Однократное введение препарата Моликсан в дозе 3,0 мг/кг в комплексной терапии острой алкогольной интоксикации, сопровождающейся алкогольной комой, показало хорошую переносимость, эффективность и безопасность препарата для пациентов.

4. Результаты проведенного анализа влияния нового режима дозирования препарата на значения клинических и лабораторных показателей позволили оценить влияние его действия на основные органы и системы пациентов с острой алкогольной интоксикацией:

4.1. Клиническая эффективность препарата Моликсан в лечении острой алкогольной интоксикации, сопровождающейся алкогольной комой, позволила купировать развитие симптомокомплекса, характерного для алкогольного абстинентного синдрома (тремор, головокружение, слабость, сонливость).

4.2. Клиническая эффективность препарата Моликсан в лечении острой алкогольной интоксикации, сопровождающейся алкогольной комой проявилась гепатопротекторным действием препарата: подавление активности реакций цитолиза, нормализации метаболической, детоксицирующей, экскреторной функций печени, что проявилось в положительной динамике биохимических параметров – АлТ, АсТ, прямого билирубина, лактата, ЩФ, ГГТП.

4.3. Выявлено положительное влияние препарата Моликсан на процессы газообмена (повышение содержания в крови кислорода и снижение углекислого газа).

4.4. Клиническая эффективность препарата в лечении острой алкогольной интоксикации, сопровождающейся алкогольной комой проявилась влиянием на процессы, контролирующие и поддерживающие физиологически оптимальные значения параметров кислотно-основного состояния и электролитного обмена, что привело к нормализации значений показателей кислотно-основного состояния (BE-ECF) и содержания калия в крови.

4.5. Нормализующее влияние препарата Моликсан на уровень клеточных эффекторов иммунной системы (лейкоциты, моноциты, лимфоциты).

4.6. В группе «Моликсан» быстрее происходила нормализация частоты сердечных сокращений. По данным ЭКГ не обнаружено замедления предсердно-желудочкового и внутрижелудочкового проведения после назначения препарата Моликсан. Не было признаков удлинения процессов деполяризации и реполяризации желудочков, таким образом, не повышался риск развития фатальных вентрикулярных нарушений ритма сердца. Использование препарата Моликсан не было ассоциировано с увеличением эктопической активности предсердий и желудочков. Полученные данные позволяют говорить о терапевтическом действии препарата Моликсан на сердечно-сосудистую систему.

5. Результаты анализа данных в подгруппах «Моликсан», выделенных по определенным параметрам (отклонения от нормы), при оценке по Шкале Ком Глазго-Питтсбург, по лабораторным и инструментальным данным не выявил существенных отличий динамики процесса восстановления при введении в комплексную терапию препарата Моликсан. В выделенных подгруппах выявлено однонаправленное положительное действие препарата, что проявилось в динамике шкал, аналогичных положительных изменениях лабораторных и клинических показателей, что свидетельствует в пользу отсутствия каких-либо ограничений или критериев для назначения препарата.

6. Проведенное исследование подтвердило хорошую переносимость и безопасность препарата Моликсан. Выявленные в ходе исследования отклонения значений лабораторных и клинических показателей были обусловлены основным заболеванием, связаны с ним, их динамика ожидаема и объяснима закономерностями развития основного заболевания. Статистически значимых различий между группами «Моликсан» и «Плацебо» по частоте отклонений показателей от нормы и по количеству пациентов с такими отклонениями не выявлено, что указывает на естественный генез выявленных отклонений.

6.1 Серьезных и клинически значимых явлений, в том числе летальных исходов, в ходе исследования не было выявлено. Также не было отмечено местных реакций – локальной гиперемии, гипертермии, жжения, припухлости в месте инъекции.

6.2 Препарат Моликсан хорошо сочетался с основными препаратами, используемыми в терапии острой алкогольной интоксикации, сопровождающейся алкогольной комой.