

УДК 615.279

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ МОЛИКСАНА ПРИ ОСТРЫХ ТЯЖЕЛЫХ ОТРАВЛЕНИЯХ КОРВАЛОЛОМ

К.В. Музуров<sup>1</sup>, А.Е. Антушевич<sup>1</sup>, В.Г. Антонов<sup>1</sup>, В.В. Афанасьев<sup>2</sup>, Д.В. Бузанов<sup>3</sup>,  
Н.В. Петрова<sup>2</sup>, Т.В. Лянгинен<sup>1</sup>, А. Е. Чикин<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

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

<sup>3</sup>Больница № 17, Санкт-Петербург, Россия

## MOLIXAN EFFICACY IN ACUTE SEVERE CORVALOL POISONING

К.В. Музуров<sup>1</sup>, А.Е. Антушевич<sup>1</sup>, В.Г. Антонов<sup>1</sup>, В.В. Афанасьев<sup>2</sup>, Д.В. Бузанов<sup>3</sup>,  
Н.В. Петрова<sup>2</sup>, Т.В. Лянгинен<sup>1</sup>, А. Е. Чикин<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Military Medical Academy named after S.M. Kirov, St. Petersburg, Russia

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

<sup>3</sup>City Hospital № 17, St. Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2017

Представлены результаты оценки эффективности применения моликсана при острых тяжелых отравлениях спиртовым раствором фенобарбитала — препаратом корвалол — и развитии токсической комы I и II степени. Пациенты основной группы ( $n = 10$ ) — 7 женщин и 3 мужчин — получали дополнительно к базовой терапии отравлений снотворно-седативными веществами препарат моликсан в дозе 60–120 мг внутривенно. Пациенты контрольной группы ( $n = 10$ ) — 8 женщин и 2 мужчин — получали только базовую терапию. Сравнительную оценку проводили по динамике восстановления сознания, нормализации когнитивных функций, концентрации токсиканта в крови, времени простой зрительно-моторной реакции. Показано, что использование моликсана приводит к более быстрому восстановлению сознания, ускоряет нормализацию когнитивных функций и уменьшает выраженность астенических проявлений при остром отравлении корвалолом в соматогенной фазе.

**Ключевые слова:** моликсан, инозин, окисленный глутатион, корвалол, фенобарбитал, кома, когнитивные функции, зрительно-моторная реакция

Clinical efficacy of Molixan in acute severe poisoning by corvalol is presented in a randomized placebo control study. 20 patients with severe acute poisoning by corvalol were inrolled into 2 groups. The interventions were identical except the observation group received Molixan was included in intense therapy. To compared recovery of consciousness, cognitive function, serum concentration of toxicant, simple visual-motor reaction time and complex visual-motor reaction time of discernment. It was demonstrated that the use of integrated drug molixan (regulator of energy metabolism and ligand of GABA<sub>A</sub>-receptors) was provided faster and more qualitative recovery of consciousness, cognitive function, reduced the duration of asthenic period in complex intensive therapy of toxic and hypoxic brain damage in acute severe poisoning by corvalol.

**Key words:** molixan, inosine, oxidized glutathione, corvalol, phenobarbital, coma, cognitive function, simple visual-motor reaction

Контакт: Антушевич Александр Евгеньевич, a.antushevich@mail.ru

### ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время отравления депримирующими веществами в структуре острых химических травм, по данным ряда авторов, составляют около 85% [1]. В последние годы отмечен существенный рост частоты отравлений спиртовым раствором фенобарбитала — корвалолом. Фенобарбитал оказывает ГАМК-ergicическое действие, снижает глутаматные эффекты, ингибирует трансмиссию в вегетативных Н-холинореактивных системах (Н-хрс). Его

депримирующее действие на продолговатый мозг снижает сократимость миокарда, активность дыхательного центра, блокирует перистальтику кишечника, что сопровождается острой гипоксией, энергетическим дефицитом в клетках не только головного мозга, но и периферических тканей. Такие изменения могут вызывать жизнеопасные осложнения в токсикогенной и соматогенной фазах интоксикации [2, 3].

В большинстве случаев (до 80% и более) больные поступают в отделения экстренной медицинской помощи (ОЭМП) в фазе общетоксического действия, когда медиаторные поражения сочетаются с токсической гипоксией [2]. Эти состояния жизнеопасны и требуют интенсивной терапии. Однако конкурентных антагонистов к ингредиентам корвалола нет, в связи с чем изыскание и изучение разносистемных антагонистов, способных устранять медиаторный дисбаланс и оказывать энергокорригирующее действие, является важной задачей современной токсикологии. Одним из таких препаратов является моликсан (инозина глицил-цистеинил-глутамат динатрия), в состав которого входят инозин (пуриновый компонент) и глицил-цистеинил-глутамат динатрия (пептидный компонент) [4, 5].

**Цель исследования:** изучить эффективность препарата моликсан в составе комплексной терапии острых тяжелых отравлений корвалолом (разрешение этического комитета ВМА им. С. М. Кирова № 156 от 23.12.2014 г.; разрешение на проведение клинических исследований МЗ РФ № 880 от 26.12.2016 г.).

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводили в условиях отделения токсикологической реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) клиники военно-полевой терапии Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова с участием 20 пациентов в возрасте от 33 до 52 лет с острыми отравлениями корвалолом тяжелой степени на фоне аффективной реакции. Контрольную группу ( $n=10$ ) составили больные, получавшие стандартную базисную детоксикационную терапию барбитуратами; в основной группе ( $n=10$ ) в программу лечения был включен моликсан (внутривенно струйно, в дозе 60–120 мг, на фоне базисной терапии в течение всего периода нахождения больных в реанимационном отделении). В токсикогенной фазе оценивали глубину нарушения сознания по шкале ком Глазго (ШКГ). В соматогенной фазе выполняли оценку состояния когнитивных функций с помощью краткой шкалы оценки

психического статуса «Mini Mental State Examination» (MMSE, общий балл 29–30, указывающий на отсутствие когнитивных нарушений) [6] и исследовали время простой зрительно-моторной реакции (ПЗМР) с использованием компьютерного комплекса для проведения психофизиологических и психологических тестов «НС-Психотест» («ООО Нейрософт», г. Иваново). Общее время ПЗМР позволяет интегрально оценить функциональное состояние центральной нервной системы (ЦНС), степень астенизации больных и процент ошибок при выполнении заданий (вариант нормы не более 416 мс). Изучение MMSE и ПЗМР проводили после восстановления сознания до ясного (15 баллов по шкале Глазго).

Лабораторные исследования включали рутинные анализы, а также определение газов крови, показателей кислотно-основного состояния (КОС) и лактата крови на аппарате «ABL-800» фирмы «Radiometr». Химико-токсикологическое исследование (ХТИ) этанола и фенобарбитала проводили с помощью газожидкостного хроматографа «Agilent 7890» (США). Забор венозной и капиллярной крови выполняли при поступлении больных и на 3-и сутки пребывания в стационаре. Из исследования исключались пациенты, имеющие тяжелую соматическую патологию (хронические заболевания сердечно-сосудистой и дыхательной систем в стадии декомпенсации, патологию ЦНС), находящиеся на учете в психоневрологическом диспансере и больные, не набравшие 28 баллов по шкале MMSE к моменту окончания исследования. Среднее время экспозиции токсиканта составило  $5\pm0,5$  ч.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета прикладных программ Excel 2010 и SPSS Statistics 11 for Windows. Проверку на нормальность распределения количественных данных осуществляли по критерию согласия Колмогорова–Смирнова. Математическую обработку результатов осуществляли с помощью описательных статистик среднего значения  $M$  и стандартного отклонения  $s$ . Данные в таблицах представлены в виде  $M\pm m_x$ . Значимость межгрупповых различий определяли с использованием U-критерия Манна–Уитни. Для всех видов статистического анализа различия считали статистически значимыми при достигнутом уровне значимости  $p<0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Основным критерием оценки тяжести отравления пациентов корвалолом являлась степень

Таблица 1

**Восстановление сознания при остром отравлении корвалолом тяжелой степени  
(баллы по шкале ком Глазго)**

Время, сут	Время, ч	Группа наблюдения	
		контрольная	основная
1-е	0	6,50±0,50	6,65±0,35
1-е	6	—	—
1-е	12	6,56±0,76	7,67±0,84
1-е	24	9,08±0,32	10,05±0,43
2-е	48	13,11±0,51	14,51±0,49
3-и	72	14,49±0,21	15,00±0,00

Таблица 2

**Длительность угнетения сознания и дыхательных нарушений  
при острой тяжелых отравлениях корвалолом**

Показатель	Группа наблюдения	
	контрольная	основная
Длительность угнетения сознания, ч	72,6±1,9*	48,2±1,7*
Длительность дыхательных расстройств, ч	32,6±2,3*	26,4±1,0*

\*Достоверные различия показателя по сравнению с контрольной группой ( $p<0,05$  по Стьюденту).

нарушения сознания по ШКГ. При поступлении в стационар исследуемые пациенты находились в коме I либо II степени. Пациентам проводилась респираторная поддержка неинвазивным (через маску) либо инвазивным (через интубационную трубку) способом с помощью аппарата Drager Savina (в режимах СРАР или ВИРАР). Динамика восстановления сознания у пациентов контрольной и основной групп представлена в табл. 1.

Установлено, что через 24 ч проводимой терапии у пациентов основной группы уровень сознания достигал 10,05±0,43 (сопор — по ШКГ) по сравнению с 9,0±0,8 в контрольной группе. К концу 2-х суток уровень сознания в основной группе составил 14,5±0,5, а в контрольной — 13,8±0,50. Ясного сознания больные контрольной группы достигали лишь на 3-и сутки лечения.

Выявлено, что применение моликсана в комплексной терапии тяжелых форм интоксикации способствовало достоверному сокращению длительности угнетения сознания. При этом у пациентов основной группы уменьшалась и продолжительность дыхательных расстройств, требовавших респираторной поддержки (табл. 2).

Сокращение длительности токсической энцефалопатии с нарушением сознания сопровождалось редукцией концентрации токсиканта (фенобарбитала) в плазме крови (табл. 3).

При поступлении у больных обеих групп отмечено нарушение функции внешнего дыхания и односторонний сдвиг КОС в виде декомпенсированного газового и метаболического ацидоза с выраженной гипоксемией. На 3-и сутки наблюдения в контрольной группе сохранялся декомпенсированный метаболический ацидоз. В основной группе интегральный pH восстанавливался до нормы. Вместе с тем у больных обеих групп регистрировалась гипоксемия, которая, вероятно, отражала завершение токсикогенной фазы [3] (табл. 4).

Ранее нами была обнаружена аналогичная закономерность при исследовании действия моликсана в условиях алкогольной комы: нормализация pH на фоне гипоксемии, что подчеркивает медиаторный компонент в действии этого препарата и его влияние на вентиляционно-перфузионные отношения в легких [6].

ХТИ крови пациентов обеих групп при поступлении показало незначительный уровень этанола (0,12–0,16%), уровень же фенобарбитала находился в пределах токсического диапазона концентраций (от 8,38–8,77 мг/л) [2]. Из этого следует, что клинические признаки отравления корвалолом были обусловлены действием фенобарбитала. Моликсан может служить разносистемным антагонистом действию фенобарбитала, следовательно, различия в степени угнетения со-

Таблица 3

**Химико-токсикологические показатели обследованных пациентов**

Показатель	При поступлении		К концу 3-х суток	
	контрольная	основная	контрольная	основная
Этанол в крови, %	0,12±0,02	0,13±0,02	—	—
Фенобарбитал, мг/л	8,77 ±1,11	8,38±1,63	4,13 ±1,46	3,38±1,23

Таблица 4

Показатели КОС и газового состава капиллярной крови при острых отравлениях корвалолом

Показатель	Сроки исследования			
	при поступлении		через 3 суток	
	Группа		контрольная	основная
pH	7,27±0,06	7,26±0,02	7,30±0,02	7,37±0,03
BE, мэкв/л	-6,6±0,12	-6,2±0,13	-3,4±0,13	-2,4±0,09
pO <sub>2</sub> , мм рт.ст.	55,6±2,0	53,4±5,3	72,7±4,1	80,9±3,9
pCO <sub>2</sub> , мм рт.ст.	50,4±1,8	49,3±5,5	42,4±3,8	39,8±2,2
SO <sub>2</sub> , %	70,6±2,7	72,6±3,2	93,7±2,5	96,8±3,0

знания между группами могли быть обусловлены ГАМК-рецепторным воздействием инозина, входящего в состав препарата [6].

Уровень интеллектуально-мнестических функций определяли при появлении возможности продуктивного сотрудничества с пациентом — на 4-е сутки наблюдения. В основной группе уровень когнитивных функций составил 29,10±0,34 балла по шкале MMSE (в контрольной — 22,61±0,50 балла и достигал нормальных значений только на 5-е сутки наблюдения).

С 4-х суток наблюдения в ОРИТ у пациентов обеих групп исследовали время простой зрительно-моторной реакции (ПЗМР). В основной группе время ПЗМР составляло 1024,36±89,14 мс, в то время как в контрольной — 1507,43±92,45 мс, что расценивали как выраженную астенизацию, приводящую к низкой работоспособности и большому количеству ошибок при выполнении задач. При дальнейшем наблюдении в обеих группах время ПЗМР уменьшалось, что свидетельствовало об улучшении функционального состояния ЦНС. У пациентов основной группы время ПЗМР достигло нижней границы физиологической нормы на 6-е сутки (446,53±46,63 мс), в то время как в контрольной — даже на 7-е сутки время ПЗМР не достигло порогового значения физиологической нормы (табл. 5).

Критерий оценки: физиологическая норма — не более 416 мс.

Таким образом, лечебный эффект моликсана проявился в сокращении длительности угнетения

сознания, что приводило к сокращению продолжительности пребывания в ОРИТ. Отметим, что восстановление сознания пациентов сравниваемых групп наблюдалось при отсутствии значимых различий по количеству токсиканта в крови, что может указывать на значимость медиаторного (инозинового) компонента в действии препарата. Известно, что ГАМК-рецептор является участником метаболического цикла Варбургса, обеспечивающего поставку сукцината и ГАМК в метаболические процессы митохондрий [7, 8], и оказывает противогипоксическое действие.

Снижение длительности комы могло также обеспечивать быстрое восстановление интеллектуально-мнестических функций, снижение астенизации по данным ПЗМР и восстановление подвижности нервных процессов при остром отравлении корвалолом. Можно предположить, что ГАМК-эргическая регуляция нарушенного энергетического обмена и ГАМК-лиганд-рецепторное действие моликсана является одним из механизмов его нейропротекторного действия, которое заключается в уменьшении токсических и гипоксических поражений головного мозга при отравлении корвалолом [4].

## ВЫВОДЫ

1. Применение моликсана в комплексной терапии острых тяжелых отравлений корвалолом позволило уменьшить не только длительность угнетения сознания пациентов, но и глубину нарушений когнитивных функций.

Таблица 5

Динамика времени ПЗМР при острых отравлениях корвалолом тяжелой степени

Время, сутки	Время, мс	
	контрольная группа	основная группа
1-2-3-и	—	—
4-е	1507,43±92,45**	1024,36±89,14**
5-е	1231,43±112,18**	534,45±57,85**
6-е	934,72±46,34**	446,53±46,63*
7-е	575,34±58,46**	318,42±33,76*

Примечание: n — количество пациентов; \* — различия с физиологической нормой значимы ( $p<0,05$ );

\*\* — различия между показателями групп значимы ( $p<0,05$ ).

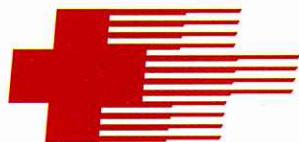
2. Представляется перспективным дальнейшее изучение моликсана как потенциального средства патогенетической терапии острых отравлений нейротропными веществами.

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Тарасова Ф. В. Динамика и структура острых отравлений химической этиологии в Московской области за 2011–2013 гг. М., 2014. 4 с. [Tarasova F. V. Dinamika i struktura ostryh otravlenij himicheskoy etiologii v Moskovskoj oblasti za 2011–2013 gg. M., 2014. 4 p. (In Russ.)].
2. Афанасьев В. В. Руководство по неотложной токсикологии. Краснодар: Просвещение-Юг, 2012. 575 с. [Afanasev V. V. Rukovodstvo po neotlozhnoj toksikologii. Krasnodar: Prosveshhenie-Yug, 2012, 575 p. (In Russ.)].
3. Носов А. В., Башарин В. А. Коррекция нарушений потребления кислорода при тяжелых отравлениях нейротропными ядами // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. 2008. № 3. Приложение 1. С. 14–17. [Nosov A. V., Basharin V. A. Korrekcija narushenij potrebleniya kisloroda pri tyazhelyh otravleniyah nejrotropnymi yadami. Vestn. Ross. voen.-med. akad., 2008, No. 3. Prilozhenie 1, pp. 14–17. (In Russ.)].
4. Богуш Т. А., Дудко Е. А., Богуш Е. А. и др. Глутоксим как ингибитор фенотипа множественной лекарственной резистентности, ассоциированной с экспрессией Pgp // Антибиотики и химиотерапия. 2010. № 5. С. 18–23. [Bogush T. A., Dudko E. A., Bogush E. A. i dr. Glutoksim kak ingibitor fenotipa mnozhestvennoj lekarstvennoj rezistentnosti, associoirovannoj s ekspressiej Pgp. Antibiotiki i himioterapiya, 2010, No. 5, pp. 18–23. (In Russ.)].
5. Бузанов Д. В., Петрова Н. В., Афанасьев В. В., Антушевич А. Е. и др. Применение моликсана для раннего лечения алкогольной комы // Скорая медицинская помощь. 2017. Т. 17, № 34. С. 70–76. [Buzanov D. V., Petrova N. V., Afanasev V. V., Antushevich A. E. i dr. Primenenie moliksana dlya rannego lecheniya alkogolnoj komy. Skoraya medicinskaya pomoshch, 2017, Vol. 17, No. 34, pp. 70–76. (In Russ.)].
6. Башарин В. А., Гребенюк А. Н., Бонитенко Е. Ю. и др. Экспериментальная модель барбитуратной комы // Токсикологический вестник: науч. — практ. журн. 2010. № 4. С. 21–25. [Basharin V. A., Grebenyuk A. N., Bonitenko E. Yu. i dr. Eksperimentalnaya model barbituratnoj komy. Toksikologicheskij vestnik: nauch.-prakt. zhurn, 2010, No. 4, pp. 21–25. (In Russ.)].
7. Ливанов Г. А., Батоцренова Х. В., Лодягин А. Н. и др. Фармакологическая коррекция токсикогипоксической энцефалопатии у больных с тяжелыми формами острых отравлений ядами нейротронного действия // Токсикологический вестник. 2007. № 2. С. 24–29. [Livanov G. A., Batocerenova H. V., Lodygin A. N. i dr. Farmakologicheskaya korrekcija toksikogipoksicheskoy encefalopatii u bolnyh s tyazhelyimi formami ostryh otravlenij yadami nejrotronnogo dejstviya. Toksikologicheskij vestnik, 2007, No. 2, pp. 24–29. (In Russ.)].
8. Минаева Л. В. Экспериментальная оценка роли изменений системы глутатиона в реализации побочных цитотоксических эффектов повторного введения циклофосфана: автореф. дис. канд. мед. наук. СПб.: ВМедА, 2007. 20 с. [Minaeva L. V. Eksperimentalnaya ocenka roli izmenenii sistemy glutationa v realizacii pobochnykh citotoksicheskikh effectov. SPb., 2007 (In Russ.)].
9. Módis K. et al. Adenosine and inosine exert cytoprotective effects in an in vitro model of liver ischemia-reperfusion injury. *Int. J. Mol. Med.*, 2013, Vol. 31, No. 2, pp. 437–446.
10. Hasko G., Sitkovsky M. V., Szabo C. Immunomodulatory and neuroprotective effects of inosine. *Pharmacological Sciences*, 2004, Vol. 25, No. 3, pp. 152–157.

Поступила в редакцию 22.03.2017 г.

# **Скорая медицинская помощь**



Российский

научно-практический журнал

Том 18

№ 2 2017