

КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НАРКОЛОГИИ

ИНОЗИН ГЛИЦИЛ-ЦИСТЕИНИЛ-ГЛУТАМАТ ДИНАТРИЯ (МОЛИКСАН®) В ТЕРАПИИ ТЯЖЕЛОГО СИНДРОМА ОТМЕНЫ АЛКОГОЛЯ: РЕЗУЛЬТАТЫ РАНДОМИЗИРОВАННОГО СЛЕПОГО ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛИРУЕМОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Винникова М.А.^{1,2}, Кренкель Н.Т.¹, Титков М.С.³,
Царева И.С.¹, Аблова В.В.¹

mavinnikova@gmail.com

¹ Московский научно-практический центр наркологии
Департамента здравоохранения г. Москвы
109390, г. Москва, ул. Люблинская, 37/1

² Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

³ Европейский Медицинский Центр
129090, г. Москва, ул. Щепкина, 35

Статья поступила 23.01.2019

В статье представлены результаты рандомизированного слепого плацебо-контролируемого исследования инозин глицил-цистеинил-глутамат динатрия (Моликсана®) в терапии тяжелого алкогольного абстинентного синдрома у больных.

Моликсан® представляет собой органическую соль, включающую инозин (пуриновая компонента) и глицил-цистеинил-глутамат динатрия (пептидная компонента) в соотношении 1:1.

Основная цель исследования заключалась в оценке детоксикационных свойств препарата. В исследовании участвовало 80 пациентов, которые методом простой рандомизации были разделены на 2 группы по 40 человек, мужчины. Основная группа в качестве основного дезинтоксикационного средства получала Моликсан® по 120 мг в разведении 0,9% раствором натрия хлорида (400 мл) внутривенно, однократно в день, всего 10 инфузий. Контрольная группа в качестве основного дезинтоксикационного средства получала плацебо по 120 мг в разведении 0,9% раствор натрия хлорида, также

Об авторах:

Винникова Мария Алексеевна – д-р мед. наук, профессор, глав. Науч. сотр. научно-клинического отдела ГБУЗ «Московский научно-практический центр наркологии» Департамента здравоохранения г. Москвы.

Кренкель Николай Теодорович – врач психиатр-нарколог ГБУЗ «Московский научно-практический центр наркологии» Департамента здравоохранения г. Москвы.

Титков Максим Сергеевич – канд. мед. наук, врач психиатр-нарколог акционерного общества «Европейский Медицинский Центр».

Царева Ирина Станиславовна – психолог ГБУЗ «Московский научно-практический центр наркологии» Департамента здравоохранения г. Москвы.

Аблова Вера Валерьевна – науч. сотр. ГБУЗ «Московский научно-практический центр наркологии» Департамента здравоохранения г. Москвы.

10 инфузий. Минимизированная стандартная терапия предусматривала транквилизаторы, снотворные, витамины группы В.

Было выявлено эффективное терапевтическое действие препарата на соматовегетативные и неврологические компоненты алкогольного абстинентного синдрома: АД, гиперемию, инъектированность склер, потоотделение, отеки, головную боль и головокружение, некоторые проявления алкогольной полинейропатии. Моликсан® влиял на быструю нормализацию прямого билирубина и липидного профиля. В основной группе пациентов реже наблюдалось развитие осложнений в виде алкогольного делирия, что подтверждает хорошие дезинтоксикационные и антиоксидантные свойства препарата. Анализ частоты развития нежелательных и серьезных нежелательных явлений показал положительный профиль безопасности препарата. Использование Моликсана® при тяжелом алкогольном абстинентном синдроме позволило оптимизировать протокол лечения.

Ключевые слова: тяжелый алкогольный абстинентный синдром, терапия, детоксикация, пептидные препараты, липидный профиль, хроническая алкогольная интоксикация.

ВВЕДЕНИЕ

Алкоголь является основным фактором риска популяционного здоровья человечества. С большой долей уверенности можно говорить о том, что с употреблением алкоголя связаны максимальные негативные медико-социальные последствия среди всех психоактивных веществ (ПАВ) [8; 14]. Для России были и остаются актуальными на протяжении многих десятилетий проблемы, связанные с заболеваемостью алкогольной зависимостью и смертностью, связанной с употреблением алкоголя [3; 5].

Соматическая патология всегда сопровождает хроническую алкогольную интоксикацию, развитие которой связано не столько с нарушением питания (авитаминозы, белковая недостаточность) [1], сколько с прямым токсическим действием этанола и его метаболитов на обменные процессы во внутренних органах, нарушением нейрометаболической регуляции, снижению иммунитета [9; 13; 15; 16; 17]. Наиболее часто у таких пациентов развивается алкогольная болезнь печени (жировая дистрофия, алкогольный гепатит, цирроз печени). Ведущая роль в формировании цитотоксических эффектов этанола принадлежит нарушениям свободнорадикального окисления [9]. В работах отечественных исследователей показана метаболическая эффективность антигипоксантных препаратов в терапии абстинентного синдрома [2; 7]. С этой точки зрения применение гепатопротекторных препаратов, многие из которых обладают хорошей антиоксидантной эффективностью, при лечении алкогольного абстинентного синдрома (ААС) обосновано. При выборе препарата для лечения тяжелых форм ААС следует ориентироваться на системность воздействия с учетом антиоксидантного, дезинтоксикационного, гепатопротекторного, нейропротекторного, иммуномодулирующего звеньев [11]. Традиционно эти эффекты достигались с помощью комплексной терапии, в том числе и с применением немедикаментозных методов, что сопряжено с рядом трудностей экономического, организационного и поли-

прагматического характера [12]. В настоящее время для лечения ААС предлагаются препараты пептидной и непептидной природы, обладающие несколькими векторами фармакологического действия, необходимыми для специфического лечения разнообразных соматоневрологических нарушений [18; 19].

В рамках исследований эффективных методов лечения ААС, особенно его тяжелой степени, пристальное внимание привлекает инозин глицил-цистеинил-глутамат динатрия (Моликсан[®]) – пептидный препарат, производное глутатиона, обладающий нейропротекторной, гепатопротекторной, антицирротической, противовирусной и токсикомодифицирующей активностями. Предполагается, что окислительно-восстановительная регуляция глутатионового цикла определяет высокий детоксикационный потенциал лекарственного средства и соответственно его высокую терапевтическую эффективность при тяжелом ААС.

Таким образом, цель исследования заключалась в изучении эффективности и безопасности Моликсана[®] в терапии тяжелого ААС.

Настоящее исследование проводилось в соответствии с этическими принципами, заложенными Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (в редакции 2000 г. с разъяснениями, данными на Генеральной Ассамблее ВМА, Токио, 2004), ГОСТ Р 52379-2005 и требованиями национального законодательства. Изучаемый препарат зарегистрирован на территории Российской Федерации (регистрационный номер Р N001355/02) и разрешен к применению в клинической практике. Научно-исследовательская работа и Протокол были одобрены на заседании локального этического комитета (ЛЭК) (заключение №05/2016) при ГБУЗ «МНПЦ наркологии» ДЗМ. Все меры предосторожности для защиты конфиденциальности субъектов исследования и их личной информации были предусмотрены. Решение пациента на оказание помощи в рамках нахождения в стационаре фиксировалось в форме «Добровольное информированное согласие», которая подписывалась каждым пациентом до начала лечения в стационаре.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включались пациенты с алкогольной зависимостью, психическими и физическими признаками ААС тяжелой степени, которым были необходимы процедуры детоксикации в стационарных условиях.

Общая характеристика пациентов

Для выявления различий в 5 баллов по шкале CIWA-Ar на 5% уровне значимости с 80% мощностью, принимая стандартное отклонение равным 7,5 баллам, было необходимо включить не менее 40 человек в каждую группу (основную и контрольную).

Критерии включения: 1. Алкогольная зависимость, II, II-III, III стадии (F10.2x2; F10.2x3); 2. Алкогольный абстинентный синдром (F10.30), тяжелой степени; 3. Стационарные больные мужского пола в возрасте от 25 до 65 лет; 4. Оценка по шкале CIWA-Ar от 15 до 20 баллов и выше; 5. АЛТ, АСТ от 3 до 7 норм, ГГТ от 1,5 норм.

Алкогольный абстинентный синдром оценивался, как тяжелый, если присутствовали, следующие клинические проявления: ЧСС более 120 уд/мин; АД диастолическое более 110 мм рт. ст.; были выраженными по крайней мере три из следующих симптомов: гипергидроз, озноб, тошнота, рвота, боли различной локализации, тахикардия, тахиаритмия, аритмия, тремор, атаксия, бессонница, тревога, психомоторное возбуждение, влечение к алкоголю, транзиторные иллюзии и галлюцинации. Количественная оценка данных расстройств проводилась по шкале CIWA-Ar.

Критерии невключения: 1. Активные формы туберкулеза, положительный анализ на ВИЧ, острые вирусные гепатиты; 2. Инфаркт миокарда, стенокардия 3–4 функционального класса, стадия обострения; 3. Декомпенсированные или острые варианты любых соматических, неврологических заболеваний; 4. Сопутствующие психические заболевания; 5. Сочетание алкогольной зависимости с зависимостью от других видов ПАВ, кроме никотина; 6. Экстренные хирургические вмешательства в течение 30 дней до включения в исследование; 7. Повышенная чувствительность/индивидуальная непереносимость компонентов препарата; 8. Участие в каком-либо клиническом исследовании лекарственного препарата последние 3 месяца; 9. Невозможность, по мнению исследователя, выполнять условия протокола.

Критерии исключения: 1. Отказ больного от участия в исследовании или несоблюдение им требований лечащего врача согласно протоколу; 2. Возникновение любых интеркуррентных заболеваний или ухудшение течения основного заболевания, требующих изменения тактики лечения; 3. Возникновение серьезных нежелательных реакций на фоне приема препарата.

Большинство пациентов, поступающие на стационарное лечение по поводу алкогольной зависимости – это люди среднего, наиболее работоспособного возраста ($44,5 \pm 10,1$ лет). Преобладали пациенты с 2-й стадией алкогольной зависимости, которых в основной и контрольной группах было подавляющее большинство (78% и 80%, соответственно). Средняя длительность заболевания в выборке составила $17,4 \pm 6,7$ лет. Преобладали пациенты с периодической (псевдозапойной) формой употребления алкоголя (65% – в основной группе, 62,5% – в контрольной). Уровень толерантности (в пересчете на водку) был высокий ($868,1 \pm 234,6$ мл в основной группе; $767,2 \pm 266,6$ мл – в контрольной). Достоверных различий по социодемографическим и клиническим данным между группами не было.

Общая характеристика методов исследования

В ходе исследования эффективность и безопасность лечения оценивалась с учетом динамики следующих биохимических показателей: аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ), гаммаглутамилтрансферазы (гамма-ГТ), билирубина общего, прямого, креатининфосфокиназы, триглицеридов и холестерина общего профиля (холестерин общий, липопротеиды высокой плотности, липопротеиды низкой плотности).

Для квантификации состояния пациентов в ходе исследования использовались следующие шкалы: CIWA-Ar – Шкала оценки состояния отмены алкоголя Клинического института Фонда исследования зависимостей (Sullivan J.T., 1989); ВАШ – Визуальная аналоговая шкала (Huskisson E.C., 1974); Пенсильванская шкала оценки влечения к алкоголю (Flannery B., 1999); Анкета балльной оценки субъективных характеристик сна Я.И. Левина (1995), ШАС – Шкала астенического состояния, созданная Л.Д. Малковой и адаптированная Т.Г. Чертовой (1999), а также Шкала динамики клинической симптоматики ААС, разработанная в ГБУЗ «МНПЦ наркологии» ДЗМ специально для нужд настоящего исследования.

Дизайн исследования

Общая длительность исследования составляла 10 + 2 суток. Рандомизация проводилась с использованием генератора случайных чисел, методом конвертов. Каждому пациенту при его соответствии критериям включения и невключения присваивался двухзначный порядковый номер от 01 до 80. В основной группе (больные с рандомизационным кодом 1) были пациенты, которые на этапе купирования ААС получали раствор инозин глицил-цистеинил-глутамат натрия по 120 мг внутривенно (4,0 мл), ежедневно, однократно (всего 10 инфузий) с 0,9% раствором натрия хлорида и минимизированную стандартную терапию. В контрольной группе (больные с рандомизационным кодом 2) пациенты получали плацебо по 120 мг в разведении 0,9% раствор натрия хлорида, также 10 инфузий. Минимизированная стандартная терапия предусматривала использование инфузионных и ионосодержащих растворов, транквилизаторов, снотворных, витаминов (табл. 1).

Таблица 1. Минимизированная стандартная терапия тяжелого алкогольного абстинентного синдрома в группах

№	Наименование препарата	Средняя суточная доза
1	NaCl 0,9%	400–800, макс. 1200 мл
2	MgSO ₄ 25%	2500–5000 мг
3	KCl 10%	40–80 мг
4	Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин (феназепам)	6–10 мг
5	Паглюферал	1–3 таб.
6	Тиамин гидрохлорид 5% (вит. В ₁)	100 мг
7	Пиридоксин гидрохлорид 5% (вит. В ₆)	100 мг

К неразрешенным относились следующие группы препаратов: антиоксиданты, метаболические, пептидные, ноотропы, гепатопротекторы, нейролептики, антидепрессанты, антиконвульсанты.

После завершения исследования, т.е. после 10-го (+2) дня терапии, пациентам проводилось лечение, соответствующее общепринятым подходам, основанное на выделении мишени терапии, могли быть использованы различные группы препаратов: специфические, психотропные, препараты других групп.

В течение исследования проводился количественный учет принимаемых препаратов, входящих в минимизированную стандартную терапию (табл. 1). При статистическом анализе объемы получаемых лекарственных средств в группах сравнивались. Статистически достоверных различий получено не было.

В качестве первичного показателя эффективности использовалась динамика по CIWA-Ar: эффективность предложенной схемы лечения считалась положительной при не менее чем 30% редукции симптомов к концу терапии. Остальные критерии эффективности препарата – динамика биохимических (АлАТ, АсАТ, гамма-ГТ) показателей, динамика состояния по результатам шкальных оценок клинической симптоматики ААС, ВАШ, Пенсильванской шкале, ШАС, Анкете балльной оценки субъективных характеристик сна, а также количество больных (%) с наличием нежелательных реакций на фоне проведения терапии; количество больных (%), полностью прошедших исследование на фоне проведения терапии; количество больных (%), которым понадобилась дополнительная сопутствующая терапия, были отнесены к вторичным критериям эффективности. За критерий эффективности принималась не менее чем 30% редукция перечисленных показателей на 10 день терапии.

Безопасность препарата определялась на основании данных о развитии нежелательных явлений (НЯ), серьезных нежелательных явлений (СНЯ) или побочных реакций (ПР) (их проявлениях, частоте и степени тяжести), выявленных у пациентов (в соответствии с ФЗ №61 «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 (ст. 64); Приказ МЗ РФ от 26 августа 2010 г. №757н «Об утверждении порядка осуществления мониторинга безопасности лекарственных препаратов для медицинского применения, регистрации побочных действий, серьезных нежелательных реакций, непредвиденных нежелательных реакций при применении лекарственных препаратов для медицинского применения»). Связь НЯ с лекарственным средством (ЛС) оценивалась по алгоритму Наранжо [6]. Степень достоверности взаимосвязи «ЛС–НЯ» по алгоритму Наранжо определяется как:

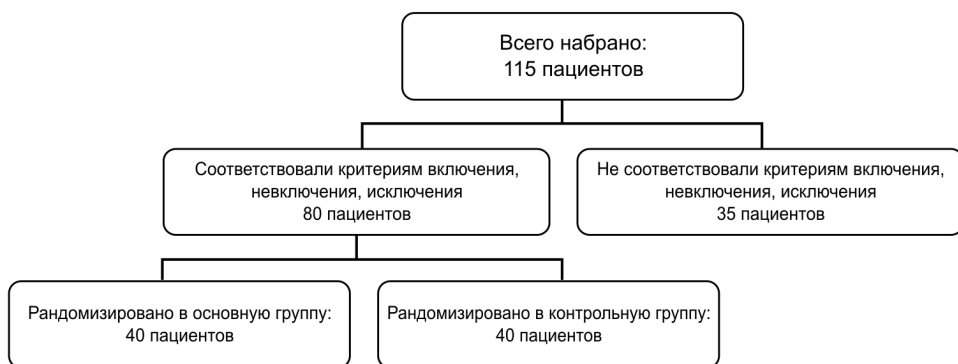
- определенная, если 9 и более баллов;
- вероятная, если 5–8 баллов;
- возможная, если 1–4 балла;
- сомнительная, если 0 баллов и меньше.

При возникновении НЯ врач регистрировал свои действия в первичной документации, а также заполнял соответствующую форму [4].

Статистический анализ

В работе анализировалась выборка объемом 80 наблюдений. Каждое наблюдение содержало 90 переменных, каждая из которых оценивалась в соответствии с графиком визитов пациентов. Полученные данные проанализированы методами описательной, сравнительной статистики. Базовым программным обеспечением для выполнения статистического анализа является программа IBM SPSS Statistics, Ver. 22, библиотеки SciPy, NumPy, Pandas, Matplotlib, Seaborn. Проверка нормальности распределения осуществлялась с использованием критерия Шапиро-Уилка, а также визуальный анализ гистограмм распределения и квантиль-квантиль графиков. Для выявления внутригрупповых различий непрерывных данных с нормальным распределением ($P_{\text{Шапиро-Уилка}} > 0,05$) использовался парный t-критерий Стьюдента, для данных, которые не подчиняются закону нормального распределения ($P_{\text{Шапиро-Уилка}} < 0,05$), использовался критерий Вилкоксона. При межгрупповых сравнениях непрерывных данных с нормальным распределением использовался непарный t-критерий Стьюдента и критерий Манна-Уитни (для переменных с отклоненной гипотезой о нормальности распределения). В случае, когда данные не подчинялись закону нормального распределения, использовался одновыборочный критерий Вилкоксона. Корреляционный анализ данных с нормальным распределением проводился по критерию Пирсона. Для данных, не подчиняющихся закону нормального распределения, использовался непараметрический коэффициент корреляции Спирмена. Для оценки достоверности различий между ранговыми признаками использовался критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йетса. Выборочные параметры, приводимые в таблицах, имеют следующие обозначения: M – среднее, SD – стандартное (среднеквадратичное) отклонение, N – объем анализируемой подгруппы, p – достигнутый уровень значимости.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ



CIWA-Ar: внутригрупповые и межгрупповые сравнения

Критерий динамики ААС по шкале CIWA-Ar в настоящем исследовании являлся основным. Внутригрупповая динамика показала, что и в основной, и в контрольной группе к 10-му дню терапии статистически достоверно наблюдалась редукция симптоматики ААС: в основной группе более, чем на 90%, в контрольной группе – на 80%. Результат внутригрупповой динамики достаточно хороший в двух группах. Но основная группа представляется более эффективной, что подтверждает межгрупповое сравнение, которое к 10-м суткам терапии показало статистически достоверное различие между группами ($p = 0,0003$) (табл. 2).

Таблица 2. CIWA-Ar: внутригрупповое и межгрупповое сравнение

Дни терапии	Основная группа M ± SD	Контрольная группа M ± SD	Значение p, отражающее межгрупповые различия
1-й	28,9 ± 8,1	29,6 ± 6,7	0,6979 ¹
10-й	1,5 ± 1,8	5,8 ± 4,4	0,0003 ²
Значение p, отражающее внутригрупповые различия	0,0001 ³	0,0001 ⁴	

Примечание: ¹ – непарный t-критерий Стьюдента; ² – критерий Манна-Уитни; ³ – парный t-критерий Стьюдента; ⁴ – парный t-критерий Стьюдента.

Динамика клинической симптоматики ААС

Соматовегетативные и неврологические нарушения в структуре ААС имели отчетливую тенденцию к редукции в двух группах, но при проведении категориального статистического анализа выявлены межгрупповые различия. Ниже рассматриваются только те симптомы, в отношении которых достигнута статистически достоверная разница.

Ярко проявились различия между группами в динамике артериального давления (АД). В основной группе нормализация АД происходила уже на 2-е сутки терапии, при этом стабильное АД сохранялось на протяжении всего исследования. Систолическое артериальное давление (САД) приходило в норму чуть раньше, на 2-й день, диастолическое артериальное давление (ДАД) – на 3-й день. Межгрупповая статистически достоверная разница регистрировалась со 2-го дня терапии (табл. 3).

Исходя из динамики пульсового АД, можно сказать, что в основной группе наблюдалась его быстрая нормализация, в то время как в контрольной группе наблюдались его «скачки» на 2-й ($p = 0,003$), 7-й ($p = 0,003$), 8-й ($p = 0,043$) дни (рис. 1).

Таблица 3. Артериальное давление: межгрупповое сравнение

Сравниваемые критерии, дни	Основная группа M ± SD	Контрольная группа M ± SD	Значение p
САД, 2-й день	127,5 ± 26,2	137,6 ± 12,3	0,030 ¹
САД, 10-й день	107,6 ± 37,2	121,5 ± 21,6	0,006 ²
ДАД, 3-й день	79,9 ± 16,7	87,4 ± 7,5	0,002 ³
ДАД, 10-й день	68,3 ± 24,0	78,5 ± 14,8	0,003 ⁴

Примечание: ¹ – непарный t-критерий Стьюдента; ² – критерий Манна-Уитни; ³ – критерий Манна-Уитни; ⁴ – критерий Манна-Уитни.

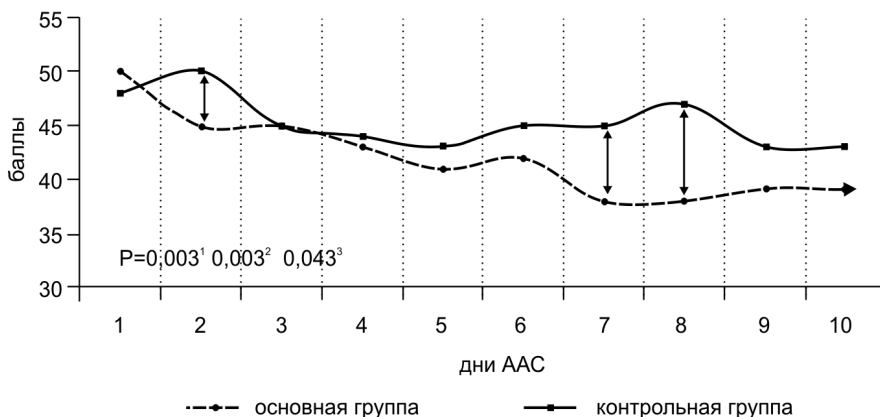


Рис. 1. Динамика пульсового артериального давления в группах.

¹ – критерий Манна-Уитни; ² – критерий Манна-Уитни; ³ – непарный t-критерий Стьюдента.

Симптом «гиперемия лица, шеи, верхней половины туловища» в основной группе купировался к 4-му дню, так как преобладали лица с отсутствием или слабо выраженным симптомом (23 человека), в то время как в контрольной группе преобладали лица с умеренно выраженным и ярко выраженным симптомом (30 человек) ($p = 0,009$). В группе контроля редукция данного симптома наблюдалась лишь к 8–9-му дню терапии (рис. 2).

Статистически достоверные различия достигнуты между группами в отношении следующих соматовегетативных симптомов (критерий для оценки $p - \chi^2$ Пирсона с поправкой Йетса):

– отечность лица, отечность конечностей: в основной группе эти симптомы купировались уже к 2-му дню лечения ($p = 0,004$);

– инъектированность склер: между группами достигнуты достоверные различия к 7-му дню терапии ($p = 0,014$);

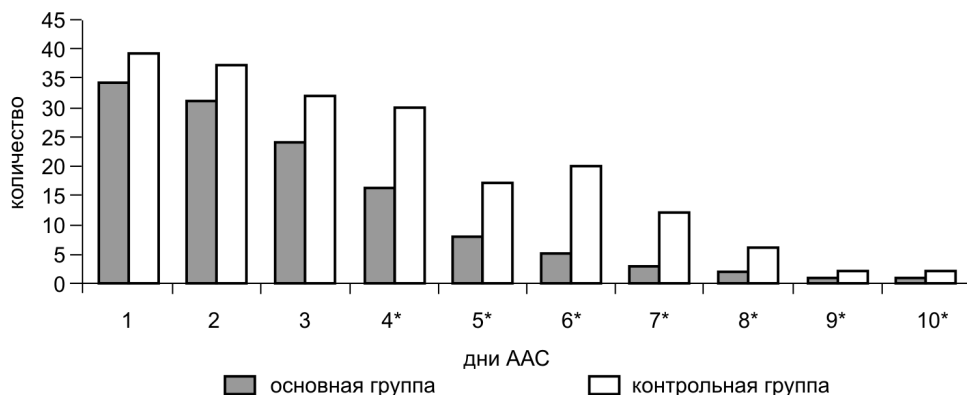


Рис. 2. Динамика симптома «гиперемия лица, шеи, верхней половины туловища» в структуре ААС (сравнение количества пациентов с умеренно и ярко выраженным симптомом).

* – статистически достоверные отличия для $p < 0,05$ (истинные значения p представлены в тексте); критерий для оценки p – χ^2 Пирсона с поправкой Йетса.

- потоотделение: достоверное отличие между группами достигнуто к 5-му дню терапии ($p = 0,020$);
- головная боль и головокружение: в основной группе симптом «головная боль» купировался к 4-му дню ($p = 0,026$), а симптом «головокружение» – к 3-му дню ($p = 0,046$).

Из неврологической симптоматики необходимо выделить более быструю редукцию таких симптомов, как слабость в ногах, нарушение температурной чувствительности: в основной группе статистически достоверные различия достигнуты к 3-му дню терапии ($p = 0,001$). Другие неврологические симптомы редуцировались в группах одинаково, по времени – позднее: правильное выполнение координационных проб фиксировалось к 5-му дню, шаткость походки и установочный нистагм проходили к 7 дню, а тремор сохранялся до 8–9 дня.

В отношении симптомов ААС, связанных с диспепсическими расстройствами (обложенность языка, тошнота, рвота, отрыжка, диарея, запор, другие кишечные дискинезии) статистически достоверных различий между группами достигнуто не было. Динамика была следующей: рвота купировалась к 3-му дню, тошнота и диарея – к 5-му дню, обложенность языка, сухость во рту – к 6-му дню, отрыжка – к 8-му дню; аппетит восстанавливался только к 9-му дню терапии.

Визуально-аналоговая шкала (ВАШ) оценки патологического влечения к алкоголю (ПВА)

На рис. 3 показана динамика ПВА по ВАШ в группах. Пациенты оценивали уровень влечения к алкоголю достаточно высоко в первые 4–5 дней ААС, в дальнейшем острота переживаний спадала. Следует обратить внимание на то, что в

контрольной группе уровень влечения выше практически на всем протяжении ААС. В основной группе кривая ПВА имеет плавный пологий вид с ежедневной редукцией переживаний.

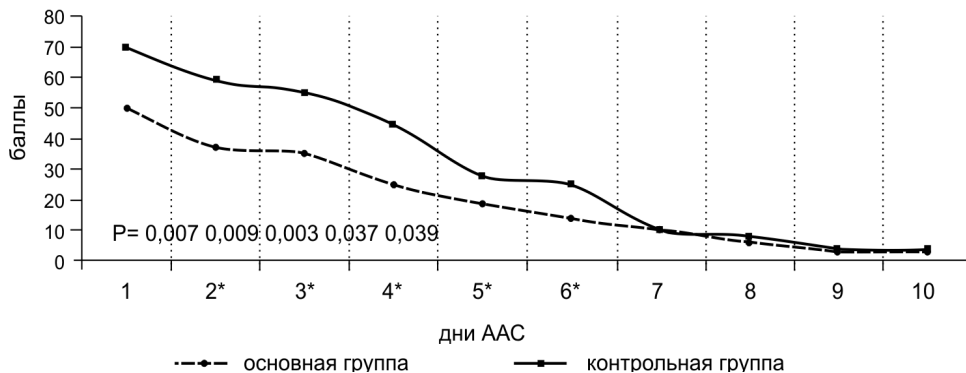


Рис. 3. Динамика ПВА по визуальной аналоговой шкале: межгрупповое сравнение.

* — статистически достоверные отличия для $p < 0,05$ (истинные значения p представлены на рисунке); критерий для оценки p — критерий Манна-Уитни.

Межгрупповое сравнение показало, что уровень ПВА в группах статистически достоверно различается со 2-х по 6-е сутки. В дальнейшем кривые совпадают: интенсивность ПВА одинаково низкая в двух группах (рис. 3).

Анкета балльной оценки субъективных характеристик сна

Нарушения сна (до 19 баллов по соответствующей шкале) у пациентов наблюдались до 4-го дня ААС, в период с 4-го по 6-й дни суммарный балл имел пограничные значения (19–21 балл), начиная с 7-го дня сон можно было считать нормальным (от 22 баллов и выше). Внутригрупповая динамика выражена в двух группах. Статистически достоверных отличий между группами не достигнуто.

Пенсильванская шкала оценки влечения к алкоголю

По Пенсильванской шкале не было получено межгрупповых различий. Положительная динамика внутри групп наблюдалась, статистически достоверного уровня не достигала.

Шкала астенического состояния

У пациентов диагностировались астенические расстройства умеренной выраженности. Несмотря на наличие положительной внутригрупповой динамики, к 10-му дню лечения ни в основной, ни в контрольной группе астенические расстройства не были купированы, хоть и качественно определялись, как слабые. Это подчеркивает тяжесть состояния в общей выборке пациентов. Межгрупповых различий не наблюдалось.

Динамика лабораторных показателей

При прекращении действия алкоголя на организм (в условиях хронической интоксикации) наблюдается спонтанное снижение трансаминаз, улучшение мозговых, в том числе интеллектуально-мнестических функций. Такие адаптивные способности организма предъявляют крайне высокие требования к доказательной базе дезинтоксикационных, гепатопротекторных и нейропротекторных свойств лекарственных препаратов системного действия.

В данной работе оценивалась динамика биохимических показателей, являющихся непрямыми биомаркерами хронической интоксикации (АлАТ, АсАТ, гамма-ГТ, фракции билирубина), а также на показателях холестерина профиля, исходя из механизма действия изучаемого препарата.

При сравнении лабораторных показателей 1-го и 10-го дня следует отметить хорошую внутригрупповую динамику в двух группах.

При проведении межгруппового сравнения выявлена достоверные отличия к 10-му дню по показателям прямого билирубина и холестерина (*табл. 4*). АлАТ, АсАТ, гамма-ГТ стремились к нормативным показателям, статистических различий между группами не выявлено.

Таблица 4. Лабораторные показатели: межгрупповое сравнение

Сравниваемые критерии, дни	Основная группа M ± SD	Контрольная группа M ± SD	Значение p, межгрупповое сравнение
Холестерин, 1-й день	5,7 ± 1,4	5,2 ± 1,2	0,018 ¹
Холестерин, 10-й день	4,6 ± 0,9	5,1 ± 0,8	0,011 ²
Прямой билирубин, 1-й день	4,9 ± 3,9	3,8 ± 1,6	0,007 ³
Прямой билирубин, 10-й день	1,7 ± 0,8	1,8 ± 0,9	0,028 ⁴

Примечание: ¹ – критерий Манна-Уитни; ² – непарный t-критерий Стьюдента; ³ – критерий Манна-Уитни; ⁴ – критерий Манна-Уитни.

Показатели холестерина до начала терапии в основной группе были достоверно выше, чем в контрольной (5,7 ± 1,4 ммоль/л в сравнении 5,2 ± 1,2 ммоль/л, p = 0,018). Но к 10-м суткам терапии в основной группе **средний показатель уровня холестерина был достоверно ниже, чем в группе контроля** (4,6 ± 0,9 ммоль/л в сравнении 5,1 ± 0,8 ммоль/л, p = 0,011).

Показатели прямого билирубина в основной группе до лечения были также достоверно выше, чем в группе контроля (4,9 ± 3,9 ммоль/л в сравнении 3,8 ± 1,63 ммоль/л, p = 0,007). К 10-м суткам терапии в основной группе **прямой билирубин был достоверно ниже, чем в контроле** (1,7 ± 0,8 ммоль/л в сравнении 1,8 ± 0,9 ммоль/л, p = 0,028).

Следует отметить еще один любопытный факт в отношении холестеринного профиля. При снижении показателей холестерина в двух группах, **в основной**

группе выражена тенденция к снижению фракции липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и повышению фракции липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), в то время как в контрольной группе наоборот: стагнация или даже некоторое повышение фракции ЛПНП. Данный факт, несомненно, нуждается в более детальном анализе, однако свидетельствует о достаточно выраженной антиоксидантной эффективности изучаемого препарата.

Развитие серьезных нежелательных явлений в группах

Наиболее частое осложнение ААС – это алкогольный делирий. По количеству развившихся делириев значительно благополучней выглядела основная группа. В основной группе удалось избежать развития алкогольного делирия практически в половине случаев: из 6 (15% от группы) пациентов, уже ранее переносивших алкогольный делирий, в настоящем исследовании он развился только у 3 пациентов (8% от группы). Первичных случаев развития делирия не наблюдалось. В группе контроля этот показатель был хуже: повторное развитие делирия наблюдалось во всех случаях, кроме того, у двух пациентов наблюдалось развитие делирия впервые. Т.е. в анамнезе алкогольный делирий был у 3 пациентов (8% от группы), алкогольный делирий развился у 5 пациентов (12,5% от группы).

Оценка безопасности препарата

Препарат имеет хороший профиль безопасности. Из неблагоприятных побочных явлений наблюдались слабость, сонливость, расстройства аппетита, тошнота, нарушения сна, сухость во рту, головокружение, потливость. Они были краткосрочными, слабо выраженными, не требовали отмены препарата или назначения дополнительных лекарственных средств, выявлялись только при расспросе больных, проходили самостоятельно. Причинно-следственная связь с приемом препарата сомнительная, а клинические проявления не выходят за рамки приоритетных проявлений ААС.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования показали следующее. Инозин глицил-цистеинил-глутамат динатрия (Моликсан®) в структуре тяжелого алкогольного абстинентного синдрома достоверно лучше, по сравнению с плацебо влияет на такие его проявления, как АД, гиперемия лица, шеи, верхней половины туловища, инъецированность склер, потоотделение, отечность лица, отечность конечностей, головная боль, головокружение, некоторых из признаков алкогольной полинейропатии (слабость в ногах, нарушение температурной чувствительности). Не отмечено влияние препарата на кишечную дискинезию.

Моликсан® имеет положительное статистически достоверное влияние на некоторые из лабораторных биохимических показателей: прямой билирубин, холестерин. Динамика фракций липопротеидов (снижение холестерина, тенден-

ция к снижению ЛПНП и тенденция к повышению/стабилизации ЛПВП) позволяет предполагать эффективное влияние препарата на холестеринный (липидный) профиль. Использование Моликсана[®] позволяет предупредить развитие осложнений ААС в виде алкогольного делирия. Моликсан[®] обладает благоприятным профилем безопасности.

ВЫВОДЫ

1. Проведенное исследование показало целесообразность включения в протокол терапии тяжелого ААС Моликсана[®] как базового лекарственного средства.
2. Влияние на липидный профиль крови подтверждено лабораторными методами, определяется к 10-му дню лечения.
3. Моликсан[®], как лекарственное средство, влияющее на окислительно-восстановительную регуляцию глутатионового цикла, обладает высоким детоксикационным потенциалом.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Бокий И.В., Лапин И.П.* Алкогольный абстинентный синдром. – Л.: Медицина, 1976. – 120 с.
2. *Галанкин Л.Н., Ливанов Г.А.* Непсихотический и делириозный синдром отмены алкоголя: концепция формирования и лечение. – СПб.: Крига, 2003. – 271 с.
3. Европейский план действий по сокращению вредного употребления алкоголя 2012–2020 [Электронный ресурс]. – URL: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0008/187154/e96726R.pdf?ua=1. – (дата обращения 18.01.2018).
4. Извещение о нежелательной реакции или отсутствии терапевтического эффекта лекарственного препарата. – URL: <http://www.roszdravnadzor.ru/drugs/monitringlp/documents/547>. – (дата обращения 18.04.2019).
5. *Киржанова В.В., Григорова Н.И., Киржанов В.Н., Сидорюк О.В.* Основные показатели деятельности наркологической службы в Российской Федерации в 2015–2016 гг.: статистический сборник. – М.: ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П. Сербского», 2017. – 183 с.
6. Определение степени достоверности причинно-следственной связи «Неблагоприятная побочная реакция-лекарственное средство» (классификация и методы) : методические рекомендации / утв. руководителем Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития Н.В. Юргелем 2 октября 2008 г. [Электронный ресурс]. – URL: <http://www.rosminzdravnadzor.ru>. – (дата обращения 18.04.2019).
7. *Павлова С.В.* Алкогольный абстинентный синдром: клиническая картина метаболических нарушений и прогноз осложнений: дис. ... канд. мед. наук. – Красноярск, 2010. – 128 с.
8. *Соловьев А.Г., Вязьмин А.М., Мордовский Э.А.* Методологические подходы к учету алкоголь-атрибутивной смертности в России и за рубежом. // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* – 2012. – №10 (4). – С. 30–41.
9. *Сосин И.К., Мысько Г.Н., Слабунов О.С., Гуревич Я.Л., Сема В.И., Ломакин С.Г.* Неотложная наркология. – М.: РИО ЦОЛИУВ, 1986. – 88 с.
10. *Халютин Д.А., Гребенюк А.Н., Рейнюк В.Л., Антушевич А.Е., Маркосян А.М., Ховпачев А.А.* Эффективность гепатопротектора с пептидным компонентом моликсана при острой крайне тяжелой интоксикации этанолом // *Токсикологический вестник.* – 2014. – №4(127). – С. 18–24.

11. Шабанов П.Д. Психофармакология. – СПб.: Элби-СПб, 2008. – 416 с.
12. Шабанов П.Д. Фармакология пептидных препаратов // Мед. академ. журн. – 2008. – №8 (4). – С. 3–24.
13. Aberle N. et al. Experimental assessment of the role of acetaldehyde in alcoholic cardiomyopathy // Biol. Proced. Online. – 2003. – N5. – С. 1–12.
14. Global status report on alcohol and health – 2014, ed. – World Health Organization, 2014. – 86 p. – URL: www.who.int. – (accessed 18.01.2018).
15. Guy W. (ed.). ECD EU Assessment for psychopharmacology, Revised Edition. – Rockville, M.D.: NIMH Publication. – 1976. – 612 p.
16. Lingjaerde O., Ahlfors U.G., Bech P. et al. The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects on neuroleptic-treated patients // Acta Psychiatrica Scandinavica Supplementum. – 1987. – N334. – P. 1–100.
17. Lotfi J., Meyer J.S. Cerebral hemodynamic and metabolic effects of chronic alcoholism // Cerebrovasc Brain Metab Rev. Spring. – 1989. – N1 (1). – P. 2–25.
18. Petrov A. Neurotrophic effects of regulatory peptides and their cyclic fragments // The toxicologist. – 2007. – N96. – P.78.
19. Sewald N., Jakubke H. Peptides: chemistry and biology. – Weinheim : Willey-VCH, N. Sewald, 2002. – 247 p.

**INOSINE GLYCYL-CYSTEINYL-GLUTAMATE DISODIUM (MOLIXAN®)
IN THE TREATMENT OF SEVERE ALCOHOL WITHDRAWAL SYNDROME: RESULTS
OF A RANDOMIZED, BLIND, PLACEBO-CONTROLLED TRIAL**

Vinnikova M.A.^{1,2}, Krenkel N.T.¹, Titkov M.S.³, Tsareva I.S.¹, Ablova V.V.¹

¹ Moscow Scientific and Practical Center on Addictions of the Moscow City Department of Health
37/1, Lyublinskaya st., Moscow, 109390, Russia

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
8/2, Trubetskaya st., Moscow, 119991, Russia

³ European Medical Center
35, Shchepkin st., Moscow, 129090, Russia

The article presents the results of a randomized, blind, placebo-controlled study of inosine glycyL-cysteinyl-glutamate disodium (Molixan®) use in the treatment of severe alcohol withdrawal syndrome in patients admitted for inpatient care. Molixan® is an organic salt containing inosine (purine component) and glycyL-cysteinyl-glutamate disodium (peptide component) in a ratio of 1:1.

The main objective of the study was to identify and assess detoxification characteristics of the drug. The study involved 80 patients (males) who were randomized into 2 groups of 40 patients each. The experimental group received Molixan as the main detoxification agent once a day in the dose 120 mg as an IV infusion in 0.9% sodium chloride (400 ml), a total of 10 infusions. The control group received 120 mg of Placebo in 0.9% sodium chloride (400 ml) IV as the main detoxification agent, with a total of 10 infusions as well. There were no other differences in the treatment protocol, the set of drugs and the doses of medications used. The minimum standard therapy included tranquilizers, hypnotics, and vitamins

B. An effective therapeutic effect of Molixan on somatic, visceral and neurological components of alcohol withdrawal syndrome was revealed, i.e. blood pressure, hyperemia, scleral injection, sweating, oedema, headache and dizziness, and also on some manifestations of alcoholic polyneuropathy. Molixan® contributed to the rapid normalization of direct bilirubin levels and lipid profile. Such complication of withdrawal syndrome as delirium tremens in the experimental group was observed less frequently, thus confirming good detoxification and antioxidant properties of the medication. The analysis of the frequency of side and serious adverse effects showed a positive safety profile of the drug. It is concluded that the use of Molixan® in severe alcohol withdrawal syndrome allows optimizing the treatment protocol.

Keywords: *severe alcohol withdrawal syndrome, treatment, detoxification, peptide drugs, lipid profile, chronic alcohol intoxication.*