

## КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ИНОЗИНА ГЛИЦИЛ-ЦИСТЕИНИЛ-ГЛУТАМАТ ДИНАТРИЯ ПРИ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЯХ КОРВАЛОЛОМ ТЯЖЁЛОЙ СТЕПЕНИ

Музуров К. В., Халимов Ю. Ш., Синячкин Д. А., Лянгинен Т. В.

*ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова МО РФ», Санкт-Петербург, e-mail: conzze@mail.ru*

В статье изложены результаты клинической оценки эффективности использования инозина глицил-цистеинил-глутаматдинатрия ( $\text{Na}_2\text{GSSG}$ -инозин) при острых отравлениях корвалолом тяжёлой степени. Проведена сравнительная оценка течения отравления корвалолом тяжёлой степени у 20 пациентов. Пациентов делили на группы: 1-я группа – больные, получавшие традиционную детоксикационную терапию; 2-я группа – пациенты, в программу лечения которых был включен  $\text{Na}_2\text{GSSG}$ -инозин. Сравнение проводили по динамике восстановления сознания, нормализации когнитивных функций, концентрации токсиканта в крови, времени простой зрительно-моторной реакции и сложной зрительно-моторной реакции различения. Установлено, что использование комплексного препарата, сочетающего свойства пластического регулятора энергетического обмена и лиганда ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов, инозина глицил-цистеинил-глутаматадинатрия в комплексе детоксикационной терапии токсических и гипоксических поражений головного мозга приводит к более быстрому восстановлению сознания, ускоряет нормализацию когнитивных функций и уменьшает выраженность астенических проявлений при остром отравлении корвалолом.

Ключевые слова: инозин, окисленный глутатион, корвалол, фенобарбитал, кома, когнитивные функции, простая зрительно-моторная реакция, сложная зрительно-моторная реакция различения.

## CLINICAL INVESTIGATION OF THE EFFECTIVENESS OF THERAPEUTIC ACTION OF INOSINE GLYCYL-CISTEINIL-GLUTAMATE DISODIUM IN ACUTE SEVERE CORVALOL POISONING

Muzurov K. V., Khalimov Y. S., Sinyachkin D. A., Lyanginen T. V.

*Military Medical Academy n. a. S. M. Kirov, St.Petersburg, e-mail: conzze@mail.ru*

To describe the results of a clinical evaluation of inosine glycyL-cisteinil-glutamate disodium ( $\text{Na}_2\text{GSSG}$ -inosine) in acute severe poisoning by corvalol. The reintegration of behavior of poisoning was compared in 20 patients with severe acute poisoning by corvalol. Patients were randomized into groups: group 1st – receive initial intensive therapy; 2nd group –  $\text{Na}_2\text{GSSG}$ -inosine 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  $\text{Na}_2\text{GSSG}$ -inosine (plastic 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.

Keywords: inosine, oxidized glutathione, corvalol, phenobarbital, coma, cognitive function, simple visual-motor reaction, complex visual-motor reaction of discernment.

Нейродепримирующие вещества в структуре острых химических отравлений в настоящее время занимают лидирующее место, составляя до 86 % всех отравлений [7]. Интоксикации снотворно-седативными средствами входят в тройку наиболее часто встречающихся отравлений. Среди снотворно-седативных средств часто встречаются отравления комбинированным препаратом «Корвалол» (этанол, фенобарбитал и др.).

Выраженные нарушения центральной нервной системы (ЦНС) обусловлена как специфическим действием фенобарбитала и этанола, входящих в состав «Корвалола», на «структуры-мишени» (ГАМК<sub>A</sub>-рецепторы, глутаматные рецепторы и др.), так и действием

неспецифических патогенетических факторов: острая гипоксия; медиаторный дисбаланс; патологические интеграции между нервными центрами; нарушения механизмов генерации биоэлектрической активности [1].

В клинической практике больные поступают на этап оказания специализированной медицинской помощи в сроки, когда тяжесть их состояния обусловлена не только специфическим действием токсиканта, но и присоединившимися осложнениями в виде гипоксических поражений [5], приводящих к энергетическому дефициту в клетках. В связи с этим особую значимость приобретают вопросы фармакологической коррекции острых нарушений функционирования ЦНС, обусловленных как специфическими, так и неспецифическими механизмами действия ядов [1].

Одним из путей терапии токсико-гипоксических нарушений может быть комплекс мер фармакологической коррекции, направленных на восстановление клеточного метаболизма с целью предупреждения расстройств ЦНС, играющих основную роль в развитии осложнений. В комплексной терапии критических состояний всё большее распространение приобретают препараты, корригирующие энергетический обмен клеток [6].

Одним из таких препаратов является инозина глицил-цистеинил-глутаматдинатрия ( $\text{Na}_2\text{GSSG}$ -инозин), в состав которого входят инозин (пуриновый компонент) и глицил-цистеинил-глутаматдинатрия (пептидный компонент).

В организме инозин в условиях повышенной потребности в макроэргических соединениях, ацидоза, гипоксии и увеличенного содержания неорганического фосфата, метаболизируется в инозинмонофосфат (ИМФ), предшественник аденозинтрифосфата [10]. Накопление ИМФ способствует сохранению пула аденозинмонофосфата (АМФ) и защищает клетки от энергодефицита [10]. Имеются исследования, показывающие, что инозин может выступать эндогенным активирующим лигандом  $\text{GAMK}_A$  и  $A_1$  аденозиновых рецепторов [10], также проникая через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), защищает нервные клетки от повреждения при недостатке глюкозы и кислорода и стимулирует рост аксонов после повреждения [9].

Пептидная составляющая  $\text{Na}_2\text{GSSG}$ -инозина, представляющая собой окисленную форму глутатиона (GSSG), регулирует функциональную и метаболическую активность клеток, действуя на них путём специфических лиганд-рецепторных взаимодействий [2]. Имеются данные, что GSSG способен повышать проникновение лекарственных средств через ГЭБ, путём ингибирования Р-гликопротеина (Pgp) – одного из прогностически значимых маркеров множественной лекарственной резистентности [4].

$\text{Na}_2\text{GSSG}$ -инозин, активируя гемоксигеназу 1 может уменьшить выраженность реакций перекисного окисления липидов и нормализовать баланс восстановленного и

окисленного глутатиона (GSH/GSSG), дисбаланс которого приводит к энергетическому дефициту и апоптозу [10].

Na<sub>2</sub>GSSG-инозин усиливает эндоцитоз, активирует ферменты 2-фазы детоксикации, усиливает экзоцитоз, таким образом активирует детоксикационную функцию печени.

Таким образом, комплексный состав препарат может способствовать уменьшению токсического воздействия ядов как за счёт увеличения скорости их метаболизма, так и за счёт поддержания функционирования клеток ЦНС в условиях гипоксии.

**Целью** настоящего исследования являлась оценка эффективности Na<sub>2</sub>GSSG-инозина в составе комплексной терапии острых отравлений корвалолом тяжелой степени.

**Материалы и методы.** Исследование проводили в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) (токсикологической с психиатрическим режимом) клиники военно-полевой терапии Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова на 20 пациентах в возрасте от 35 до 50 лет с острыми отравлениями корвалолом тяжёлой степени (3 балла по шкале степени тяжести отравления Всемирной организации здравоохранения, 2005 г.) на фоне аффективной реакции [3].

Распределение групп осуществлялась следующим образом: I группу составили больные, получавшие стандартную детоксикационную терапию – 10 человек; II группа состояла из пациентов, в программу лечения которых был включен Na<sub>2</sub>GSSG-инозин – 10 человек.

Na<sub>2</sub>GSSG-инозин вводили 1 раз в сутки внутривенно струйно медленно в дозе 60 мг в течение всего периода нахождения больных в реанимационном отделении на фоне базисной терапии.

Глубину нарушения сознания оценивали по шкале коматозных состояний Глазго с количественной оценкой угнетения сознания (А. Н. Коновалов и соавт., 1982). Оценку состояния когнитивных функций проводили с помощью краткой шкалы оценки психического статуса «Mini Mental State Examination» (MMSE) [8]. Исследовали время простой зрительно-моторной реакции (ПЗМР) и время сложной зрительно-моторной реакции (СЗМР) различения. Используя среднее значение ПЗМР и СЗМР, рассчитывали показатель – «центральная задержка» (ЦЗ):  $ЦЗ = СЗМР - ПЗМР$ .

Исследование ПЗМР и СЗМР проводили на протяжении всего периода нахождения в ОРИТ после восстановления сознания до ясного (15 баллов по шкале Глазго) с использованием компьютерного комплекса для проведения психофизиологических и психологических тестов «НС-Психотест» «ООО Нейрософт» г. Иваново.

Из исследования исключались пациенты, не набравшие 28 баллов по шкале MMSE к моменту окончания исследования, имеющие тяжелую соматическую патологию

(хронические заболевания сердечно-сосудистой и дыхательной систем в стадии декомпенсации, патологию ЦНС) и находящиеся на учёте в психоневрологическом диспансере.

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  $\sigma$ . Данные в таблицах представлены в виде  $M \pm m_x$ . Значимость межгрупповых различий определяли с использованием U-критерия Манна – Уитни и H-критерия Краскела – Уоллиса. Для определения наличия или отсутствия связи между двумя показателями и определения её направления использовался критерий корреляции Спирмана. Для всех видов статистического анализа различия считали статистически значимыми при достигнутом уровне значимости  $p < 0,05$ .

**Результаты.** На момент поступления сознание пациентов в обеих группах соответствовало коме II–III степени (по шкале Коновалова). Уровня сознания соответствующего сопору пациенты обеих групп достигали через 9 часов наблюдения. Во 2-й группе пациентов (получавших  $Na_2GSSG$ -инозин) через 12 часов уровень сознания (по шкале Глазго) составлял  $12,47 \pm 0,68$  балла, что соответствовало умеренному либо глубокому оглушению, и значимо отличался от показателя пациентов 1-й группы (контроль), который составлял  $10,43 \pm 0,49$  балла, что соответствовало глубокому оглушению либо сопору.

Через 24 часа во 2-й группе (получавших  $Na_2GSSG$ -инозин) уровень сознания достигал значения  $14,67 \pm 0,28$  балла (умеренное оглушение), при этом был значимо выше показателя 1-й группы (контроль) ( $13,03 \pm 0,29$  балла). Ясного сознания (15 баллов по шкале Глазго) пациенты 2-й группы достигали в конце 2-х суток наблюдения, в то время как пациенты 1-й группы (контроль) максимального значения (15,0 баллов) достигали лишь в конце 3-х суток проводимой терапии (Таблица 1).

Таблица 1

Влияние  $Na_2GSSG$ -инозина на восстановление сознания по шкале Глазго при остром отравлении корвалолом тяжёлой степени

Время, сут	Время, ч	Группа 1 (n=10)	Группа 2 (n=10)
1	0	$3,00 \pm 0,00^x$	$3,00 \pm 0,00^x$
	3	$4,77 \pm 0,96^x$	$4,67 \pm 0,99^x$
	6	$6,47 \pm 0,87^x$	$6,97 \pm 0,91^x$
	9	$8,43 \pm 1,47^x$	$9,33 \pm 0,62^x$
	12	$10,43 \pm 0,49^{x*}$	$12,47 \pm 0,68^{x*}$
2	24	$13,03 \pm 0,29^{x*}$	$14,67 \pm 0,28^{x*}$
3	48	$13,53 \pm 0,47^{x*}$	$15,00 \pm 0,00^*$

4	72	15,00±0,00	15,00±0,00
---	----	------------	------------

Примечание: n – количество пациентов;

× – различия с физиологической нормой значимы ( $p < 0,05$ );

\* – различия между показателями групп значимы ( $p < 0,05$ );

Критерий оценки: 3–15 баллов

При токсико-химическом исследовании выявлено, что количество этанола в крови пациентов 1-й и 2-й групп при поступлении составляло 0,12–0,16 ‰, что меньше принятого для установления диагноза «лёгкая степень алкогольного отравления», а количество фенобарбитала соответствовало токсической дозировке (от 87,47 мг/л до 93,82±26,33 мг/л) [3], поэтому основные клинические признаки отравления считали обусловленными действием фенобарбитала. Следует отметить, что определение количества токсиканта в крови проводилось на протяжении всего периода наблюдения и значимых различий между группами по данному показателю не определялось. В связи с этим предположено, что различия в степени угнетения сознания между группами могли быть обусловлены ГАМК<sub>A</sub>-рецепторным воздействием инозина, входящего в состав препарата [10].

Уровень интеллектуально-мнестических функций в 1-е сутки терапии в обеих группах не определялся, ввиду невозможности добиться продуктивного сотрудничества с пациентом.

На 2-е сутки наблюдения в обеих группах интеллектуально-мнестический уровень соответствовал деменции умеренной степени выраженности (по шкале MMSE), при этом во 2-й группе (получавших Na<sub>2</sub>GSSG-инозин) этот показатель (17,23±1,05 балла) значимо превышал аналогичный у пациентов 1-й группы (контроль) (14,63±1,55 балла).

На 3-и сутки во 2-й группе (получавших Na<sub>2</sub>GSSG-инозин) сохранялись лёгкие когнитивные нарушения (25,07±1,13 балла), в то время как показатель 1-й группы (контроль) составлял 20,70±1,17 балла, что оценивалось как деменция лёгкой степени выраженности.

Восстановление нормальных физиологических показателей когнитивных функций (более 28 баллов) у пациентов 2-й группы (получавших Na<sub>2</sub>GSSG-инозин) наступило на 4-е сутки проводимой терапии (29,10±0,34 балла), тогда как в 1-й группе (контроль) в это время регистрировались лёгкие когнитивные нарушения (25,33±1,04 балла) и достигали физиологической нормы лишь на 5-е сутки терапии (29,03±0,35 балла).

Начиная с 4-х суток наблюдения в ОРИТ пациентам проводили исследование времени ПЗМР, в первые 3-е суток исследование не проводили ввиду угнетения сознания.

Во 2-й группе пациентов (получавших Na<sub>2</sub>GSSG-инозин) время ПЗМР на 4-е сутки составляло 1030,96±98,02 мс, в то время как в 1-й группе (контроль) – 1574,35±96,19 мс, что значимо ниже порогового значения физиологической нормы (не более 416 мс) и значимо больше значения времени ПЗМР пациентов 2-й группы. Данное состояние расценивалось как

выраженная астенизация, прогнозирующая крайне низкую работоспособность и большое количество ошибок при выполнении задач.

При дальнейшем наблюдении в обеих группах время ПЗМР уменьшалось, что свидетельствовало об улучшении функционального состояния ЦНС. Во 2-й группе (получавших Na<sub>2</sub>GSSG-инозин) время ПЗМР достигло нижней границы физиологической нормы на 6-е сутки (452,34±46,63 мс), в то время как в 1-й группе (контроль) время ПЗМР за 7 суток наблюдения не достигло порогового значения физиологической нормы и было значимо ниже времени ПЗМР пациентов 2-й группы в течение всего периода наблюдения (Таблица 2).

Таблица 2

Влияние Na<sub>2</sub>GSSG-инозина на динамику времени ПЗМР при острых отравлениях корвалолом тяжёлой степени

Время, сут	Группа 1 (n=10); время, мс	Группа 2 (n=10); время, мс
1–2–3	-	-
4	1574,35±96,19**	1030,96±98,02**
5	1211,14±123,62**	542,54±55,34**
6	918,62±44,55**	452,34±46,63*
7	562,34±53,46**	338,42±29,98*
Примечание: n – количество пациентов; * – различия с физиологической нормой значимы (p<0,05); * – различия между показателями групп значимы (p<0,05). Критерий оценки: физиологическая норма – не более 416 мс.		

Совместно с определением времени ПЗМР у пациентов фиксировали время СЗМР. На 4-е сутки наблюдения в 1-й группе (контроль) время СЗМР составляло 1879,01±152,69 мс, что значимо превышало порог физиологической нормы (не более 862 мс) в 2,2 раза, в то же время во 2-й группе (получавших Na<sub>2</sub>GSSG-инозин) время СЗМР составляло 1309,65±121,19 мс, что значимо превышало порог физиологической нормы лишь в 1,5 раза. В последующие дни наблюдения быстрота СЗМР увеличивалась и у пациентов 2-й группы (получавших Na<sub>2</sub>GSSG-инозин) на 5-е сутки наблюдения (790,08±77,97 мс) не имела значимых различий с показателями физиологической нормы, в то время как у пациентов 1-й группы (контроль) показатель достиг физиологической нормы (778,03±76,63 мс) лишь на 7-е сутки (Таблица 3).

Таблица 3

Влияние Na<sub>2</sub>GSSG-инозина на динамику времени СЗМР при острых отравлениях корвалолом тяжёлой степени

Время, сут	Группа 1 (n=10); время, мс	Группа 2 (n=10); время, мс
1–2–3	-	-
4	1879,01±152,69**	1309,65±121,19**

5	1512,43±107,11**	790,08±77,97*
6	1190,84±93,02**	626,09±55,25*
7	778,03±76,63*	488,52±47,12*
Примечание: n – количество пациентов; * – различия с минимальными значениями физиологической нормой значимы (p<0,05); * – различия между показателями групп значимы (p<0,05). Критерий оценки: физиологическая норма для правой руки – не более 862 мс.		

Для характеристики подвижности нервных процессов был проведён расчёт центральной задержки (ЦЗ).

Выполненные расчёты показывают, что пациенты 1-й группы (контроль) по показателю ЦЗ достигали уровня нижней границы физиологической нормы (не более 210 мс) лишь к 7-м суткам (215,68±23,17 мс на 7-е сутки). Полученные результаты свидетельствовали о низкой подвижности нервных процессов и затруднении переключения процессов от торможения к возбуждению на протяжении 6-и суток наблюдения.

В то же время результаты пациентов 2-й группы (получавших Na<sub>2</sub>GSSG-инозин) на 6-е сутки (173,74±11,35 мс) находились в пределах физиологической нормы, значимо отличаясь от показателей пациентов 1-й группы (контроль) (272,22±49,42 мс), что свидетельствовало о нормализации процессов возбуждения и торможения в ЦНС у пациентов 2-й группы (получавших Na<sub>2</sub>GSSG-инозин).

**Обсуждение результатов.** Проведённое исследование позволило установить, что использование препарата Na<sub>2</sub>GSSG-инозин при острых отравлениях корвалолом позволяло сократить время нахождения пациентов в состоянии комы. При использовании препарата Na<sub>2</sub>GSSG-инозин в комплексе лечебных мероприятий уровень глубины угнетения сознания поднимался с уровня комы до ясного сознания на 1 сутки раньше, чем у контрольной группы пациентов. Следует отметить, что значимые различия в динамике восстановления сознания пациентов сравниваемых групп (пациенты, получавшие Na<sub>2</sub>GSSG-инозин, раньше выходили из комы) наблюдались при отсутствии значимых различий по количеству токсиканта в крови. Вероятно, более быстрое восстановление сознания пациентов, получавших Na<sub>2</sub>GSSG-инозин, было обусловлено ГАМК<sub>A</sub>-рецепторным воздействием инозина, входящего в состав препарата [10].

Уменьшение длительности пребывания в состоянии комы, вероятно, обеспечило значительно более быструю динамику интеллектуально-мнестических функций. Также, у пациентов, получавших Na<sub>2</sub>GSSG-инозин, фиксировалась менее выраженная астенизация после прояснения сознания, что проявлялось меньшим временем ПЗМР, значительно быстрее происходило восстановление подвижности нервных процессов при остром

отравлении корвалолом, что проявлялось в меньшем времени ЦЗ, времени требуемом на обработку поступившего в ЦНС сигнала.

Принимая во внимание механизмы действия Na<sub>2</sub>GSSG-инозина, а именно пластическое регулирование нарушенного энергетического обмена, лиганд-рецепторное действие на ГАМК<sub>A</sub>-рецепторы, возможно предположить, что динамика восстановления свойств центральной нервной системы, а именно степени угнетения сознания, во многом явилась следствием комплексного нейропротекторного воздействия Na<sub>2</sub>GSSG-инозина, заключающегося в уменьшении токсических и гипоксических поражений головного мозга.

Более быстрое восстановление показателей когнитивных функций и результатов психофизиологического тестирования также могло быть обусловлено нейропротекторным действием инозина в условиях нарушенного энергетического обмена [9].

**Выводы.** Таким образом, использование Na<sub>2</sub>GSSG-инозина в комплексе мер детоксикационной терапии пациентов с острыми отравлениями корвалолом тяжёлой степени позволило существенно уменьшить время угнетения сознания, глубину нарушений когнитивных функций, обеспечить более быстрое восстановление скорости зрительно-моторных реакций.

Проведённое исследование обуславливает перспективность дальнейшего изучения Na<sub>2</sub>GSSG-инозина как потенциального средства патогенетической терапии острых отравлений нейротропными веществами.

### Список литературы

1. Александров М. В. Специфичность и системность действия психоактивных веществ на биоэлектродгенез / М. В. Александров // Всероссийская научно-практическая конференция «Количественная ЭЭГ и нейротерапия». – СПб., 2007. – С. 114.
2. Антушевич А. А. Патологические основы эффективности глутоксима как средства сопровождения лучевой терапии рака ротоглотки / А. А. Антушевич [и др.] // Вестн. Рос. Воен-мед. акад. – 2013. – № 3. – С. 32–37.
3. Афанасьев В. В. Руководство по неотложной токсикологии / В. В. Афанасьев. – Краснодар: Просвещение-Юг, 2012. – 575 с.
4. Богуш Т. А. Глутоксим как ингибитор фенотипа множественной лекарственной резистентности, ассоциированной с экспрессией Pgp / Т. А. Богуш, Е. А. Дудко, Е. А. Богуш [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. – 2010. – № 5. – С. 18–23.
5. Васильев С. А. Особенности организации оказания реаниматологической помощи больным в критическом состоянии с острыми отравлениями / С. А. Васильев, Г. А. Ливанов,

Б. В. Батоцыренов // Медицинский алфавит. Неотложная медицина. – 2013. – № 2. – С. 49.

6. Ливанов Г. А. Фармакологическая коррекция токсикогипоксической энцефалопатии у больных с тяжелыми формами острых отравлений ядами нейротропного действия / Г. А. Ливанов, Х. В. Батоцыренова, А. Н. Лодягин [и др.] // Токсикологический вестник. – 2007. – № 2. – С. 24–29.

7. Тарасова Ф. В. Динамика и структура острых отравлений химической этиологии в Московской области за 2011–2013 гг. / Ф. В. Тарасова. – М., 2014. – 4 с.

8. Folstein M. F. «Mini-mental state». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician / M. F. Folstein, S. E. Folstein, P. R. McHugh // J. Psychiatr. Res. – 1975. – Vol. 12, № 3. – P. 189–198.

9. Gökce E. C. Neuroprotective effects of thymoquinone against spinal cord ischemia-reperfusion injury by attenuation of inflammation, oxidative stress, and apoptosis / E. C. Gökce, R. Kahveci, A. Gökce [et al.] // J. Neurosurg. Spine. – 2016. – Vol. 24, № 3. – P. 1–11.

10. Kovács Z. Absence epileptic activity changing effects of non-adenosine nucleoside inosine, guanosine and uridine in Wistar Albino Glaxo Rijswijk rats / Z. Kovács, K. A. Kékesi, Á. Dobolyi [et. al] // Neuroscience. – 2015. – Vol. 300. – P. 593–608.