



Научно-исследовательский центр Первого Московского государственного университета им. И.М. Сеченова, научно-исследовательский отдел неврологии научно-образовательного клинического центра неврологии

Алкогольные поражения нервной системы. Нейропротективная терапия

О.А. Шавловская

Адрес для переписки: Ольга Александровна Шавловская, shavlovskaya@mma.ru

В статье рассмотрены возможности терапии неврологических посталкогольных нарушений. Отмечается, что алкоголь и его токсические метаболиты отрицательно действуют на центральную нервную систему и весь организм в целом. Во многих исследованиях показано негативное влияние алкоголя на когнитивные функции. Исходя из данных о метаболизме и эффектах этанола, в том числе в отношении нервной системы, в качестве альтернативной терапии посталкогольных нарушений нервной системы, таких как энцефалопатии с выраженными когнитивными нарушениями и алкогольная полиневропатия, предложена нейропротективная терапия. Из множества лекарственных средств универсальные нейрометаболические, в том числе нейропротективные, свойства подтверждены у препаратов Цераксон и Актовегин. Цераксон назначают в капсулах по 500 мг 2 раза в день коротким курсом, Актовегин назначают в комплексной терапии для купирования алкогольного абстинентного синдрома по 2 мл внутримышечно или внутривенно.

Ключевые слова: алкоголизм, алкогольная энцефалопатия, алкогольная полиневропатия, наркотическая зависимость, когнитивные нарушения, нейропротективная терапия, Цераксон, Актовегин

Введение

Алкоголизм – это заболевание, характеризующееся совокупностью психических и соматических расстройств, возникающих в результате систематического злоупотребления алкоголем в дозах, вызывающих алкогольное опьянение. Важнейшими проявлениями алкоголизма являются измененная толерантность к алкоголю, патологическое влечение к опьянению, возникновение после прекращения приема спиртных напитков синдрома отмены. По данным Российской ассоциации общественного здоровья, уровень потребления алкоголя в России является одним из самых высоких в мире. Соответственно, в нашей стране не теряют актуальности медико-социальные последствия острой и хронической алкоголизации [1].

Алкоголизм, хроническая алкогольная интоксикация и алкогольные висцеропатии при их объединении в одну группу «ал-



когальная болезнь» входят в первую десятку причин смерти населения в Москве среди классов заболеваний по МКБ-10 [2]. При хронической алкогольной интоксикации нередко развивается алкогольная болезнь, которая может приобрести вид любой как соматической, так и психической патологии с преимущественным поражением органов-мишеней и развитием угрожающих жизни состояний. У пожилых людей влияние алкоголизма осложняется его взаимодействием с возрастными физиологическими изменениями. Наиболее важными последствиями злоупотребления алкоголем являются нарушения иммунитета со снижением способности противостоять инфекции и опухоли, повышенная заболеваемость артериальной гипертензией, аритмиями, инфарктом миокарда, кардиомиопатиями, инсультом, возросший риск развития алкогольной деменции, рака пищевода и опухолей иной локализации, а также цирроза и других заболеваний печени [3].

Статистика

На начало 2012 г. в лечебно-профилактических учреждениях РФ на учете с диагнозом «алкоголизм» и «алкогольные психозы» состояло 1866 тыс. человек (1304 на 100 тыс. человек постоянного населения) [4]. Это на 4,5% меньше, чем годом ранее (заболеваемость на 4,6% меньше), и на 25% меньше, чем было в конце 1990 г. (на 22% по показателю в расчете на 100 тыс. человек). Наиболее высокие значения показателя были зарегистрированы в середине 1980-х гг. – 2,8 млн человек, или 1959 на 100 тыс. человек. Под наблюдение с впервые установленным диагнозом «алкоголизм» и «алкогольные психозы» в 2011 г. было взято 138,1 тыс. человек, или 97 в расчете на 100 тыс. человек. Это меньше, чем регистрировалось начиная с середины 1970-х гг. По сравнению с 2010 г. число взятых под наблюдение пациентов уменьшилось на 10,3% (по показателю в расчете на 100 тыс.

человек – на 10,4%), а по сравнению с 1990 г. – на 38,5% (на 36,4%). Кроме того, на профилактический учет в связи с вредными последствиями алкоголя за 2011 г. было взято 136,2 тыс. человек (в 2010 г. – 142 тыс. человек). В отличие от тенденции к снижению заболеваемости, связанной со злоупотреблением алкоголем, число лиц, состоящих на учете в лечебно-профилактических учреждениях с диагнозами «наркомания» и «токсикомания», стало снижаться лишь в последние годы.

Алкоголь и его токсические метаболиты действуют на центральную нервную систему и весь организм в целом. Алкогольные энцефалопатии – одна из групп металкогольных психозов, развивающихся при хроническом алкоголизме, для которых характерно сочетание психических расстройств с системными соматическими и неврологическими нарушениями, нередко доминирующими в клинической картине. Непременным фоном для развития всех форм алкогольной энцефалопатии является хронический алкоголизм, с продолжительностью злоупотребления алкоголем от 6–7 до 20 лет и более [5]. Для всех форм алкогольной энцефалопатии характерен продромальный период продолжительностью от нескольких недель или месяцев до года и более. Каждый перенесенный психоз сопровождается стойкими, а зачастую и необратимыми изменениями в центральной нервной системе, проявляющимися в виде хронической энцефалопатии [6].

Общепринятой классификации алкогольной энцефалопатии нет, обычно выделяют острые, подострые и хронические алкогольные энцефалопатии. К первым двум относятся заболевания типа Гайе – Вернике; хронические алкогольные энцефалопатии соответствуют корсаковскому психозу [5]. Энцефалопатия Гайе – Вернике – это геморрагическая энцефалопатия с подострым течением. В патогенезе данного состояния особую роль играет

Цитиколин (Цераксон) – естественный эндогенный нуклеозид – стимулирует биосинтез структурных фосфолипидов в нейрональных мембранах, повышает активность метаболизма в головном мозге и влияет на уровни различных нейротрансмиттеров.

нарушение обмена витамина В₁. Острые энцефалопатии наблюдаются при массивной алкогольной интоксикации на III, реже на II стадии алкоголизма или при интоксикации суррогатами алкоголя и техническими жидкостями. На фоне проводимой терапии проявления острой алкогольной энцефалопатии редуцируются, их исходом могут быть преходящие неврологические и астенические расстройства различной степени тяжести или хроническая алкогольная энцефалопатия. Хроническая энцефалопатия, по сути, является следствием длительной, систематической алкогольной интоксикации. В клинической картине наряду с когнитивными нарушениями, достигающими уровня деменции, наблюдаются нарушения чувствительности, ослабление сухожильных рефлексов в нижних конечностях (алкогольная полиневропатия), корсаковский синдром (фиксационная, ретро- и антероградная амнезия, амнестическая дезориентировка, конфабуляции (ложные воспоминания), эйфория) и другие расстройства [1, 6].

Влияние алкоголя на структуру и функции центральной нервной системы

В эксперименте на животных моделях (взрослые самцы мышей) оценивали повреждающее действие этанола на орбито-фронтальную или медиальную префронтальную область коры головного мозга, следствием которого является угнетение когни-



тивных функций [7]. Изменения, происходящие под воздействием алкоголя, фиксировали в течение 72 часов и через 10 дней после проведения повторных циклов формирования хронической неустойчивости к этанолу. В первые 72 часа алкогольной абстиненции у мышей наблюдалась утрата выполнения ранее заученных заданий. Тестирование через 10 дней показало, что выявляемый ранее дефицит уже не определялся, то есть вызванные этанолом изменения в функции орбито-фронтальной коры исчезли. Полученные данные могут свидетельствовать о том, что угасание когнитивных функций нарушается кратковременно в момент абстиненции. Результаты многочисленных исследований головного мозга у больных алкоголизмом методами рентгеновской компьютерной и магнитно-резонансной томографии подтвердили наличие выраженных структурных изменений. Так, М. DeBellis и соавт. [8] при магнитно-резонансной томографии головного мозга у подростков, злоупотребляющих алкоголем, обнаружили, что у больных обоего пола объем гиппокампа с обеих сторон оказался меньше, чем у здоровых подростков. На этом основании они предположили, что гиппокамп наиболее чувствителен к токсическому влиянию алкоголя. G. Halliday и A. Harding [9] изучали систематическое влияние алкоголя на вазопрессинпродуцирующие нейроны гипоталамуса на ауто-

псином материале в случаях смерти больных алкоголизмом мужчин. Макроскопически они констатировали уменьшение размеров мозга у больных алкоголизмом по сравнению с контрольной группой, а при гистологическом исследовании установили, что хроническое потребление алкоголя вызывает дозозависимую дегенерацию вырабатывающих вазопрессин нейронов: на каждые 100 г ежедневно потребляемого алкоголя теряется около 13,5% нейронов. При этом дегенерация коррелирует в большей степени с токсическим действием алкоголя, нежели с его кумулятивным эффектом. Более общие изменения в виде поражения нейронов и глиоза были обнаружены в среднем мозге людей, злоупотребляющих алкоголем, с помощью метода изотопного магнитного резонанса D. Meyerhoff и соавт.

В других работах [10, 11] были выявлены атрофия коры (69%), атрофия мозолистого тела (61,9%), атрофия мозжечка (30,9%), расширение борозд коры, третьего и боковых желудочков (50%), вазогенные изменения (26,1%). В большинстве случаев атрофия мозолистого тела сочеталась с атрофией коры и реже – с вазогенными нарушениями. Чаше патологические изменения локализовались в мозолистом теле. По некоторым данным, атрофия коры была наиболее выражена в лобных долях, и ее степень коррелировала с интенсивностью злоупотребления алкоголем [12]. R. Emsley и соавт. обнаружили выраженную атрофию мозга с преимущественным поражением субкортикальных структур у больных алкоголизмом с корсаковским синдромом. Авторы связывают данный факт с нутриционнозависимой диэнцефальной патологией, но не с нейротоксическим действием алкоголя на кору головного мозга [13]. В эксперименте на животных моделях (мыши) L. Qin и F.T. Crews попытались (на основании данных гистохимических показателей) обосновать тот факт, что корсаковский синдром при эн-

цефалопатии Вернике может быть следствием дефицита тиамин и дегенерации таламуса, которые развиваются под воздействием этанола [14]. Для исследования выделены следующие группы: контрольная, «дефицит тиамин», «этанол», «дефицит тиамин + этанол». На 5-й день активация микроглии, провоспалительного гена-индуктора и нейродегенерации таламуса были определены в группе «дефицит тиамин + этанол». К 10-му дню дегенерация таламуса и глиальная нейроиммунная дегенерация установлены в группах «дефицит тиамин», «этанол», при этом активация микроглии и астроцитов энторинальной коры выявлена в группе «дефицит тиамин + этанол» и, напротив, дегенерация энторинальной коры не была зарегистрирована в группе «дефицит тиамин». Получены данные о гибели множественных астроцитарных маркеров в таламусе, входящих в состав глиальных клеток. Дефицит тиамин блокирует метаболизм глюкозы в большей степени, чем ацетат. Ацетат – производное метаболизма этанола в печени – транспортируется уже как монокарбоновая кислота в нейроны и астроциты, которые «используют» далее ацетил-КоА-синтазу для энергообеспечения клетки. Авторы предполагали, что если экспрессия монокарбоновой кислоты и ацетил-КоА-синтазы в таламусе ниже, чем в энторинальной коре, то фокальная дегенерация таламуса может быть связана с данными процессами. Для проверки этой гипотезы ученые применили триацетат глицерина для увеличения уровня ацетата в крови и обнаружили, что это препятствует дегенерации таламуса, вызванной дефицитом тиамин. Таким образом, дефицит тиамин ингибирует общий метаболизм глюкозы, и, следовательно, уменьшается клеточный энергообмен, что ведет к фокальной дегенерации таламуса при алкоголизме. Результаты другого исследования на животных моделях (крысы)

Цитиколин увеличивает уровни норадреналина и дофамина в центральной нервной системе, благодаря чему он оказывает нейропротективное действие при состояниях гипоксии и ишемии и улучшает обучаемость и память на животных моделях старения головного мозга.



демонстрируют, что несостоятельность трансмиссии глутамата оказывает неблагоприятное влияние на нейронные связи в мезокортиколимбическом контуре подкрепления (*nucleus accumbens* – прилежащее ядро, также центр удовольствия, префронтальная кора), участвующем в формировании алкогольной зависимости [15]. На основании результатов исследования Y. Sari предположил, что транспортер глутамата 1, участвующий в регуляции глутаматной трансмиссии, можно рассматривать как потенциальную терапевтическую мишень в лечении алкоголизма.

В некоторых исследованиях [16, 17] проведена оценка отрицательного влияния алкоголя на когнитивные функции – ослабление мышления, памяти (как кратковременной, так и оперативной), познавательной деятельности и способности к концентрации внимания, что приводит к ухудшению адаптивных возможностей, выраженному профессиональному и социальному снижению. Многочисленные эпидемиологические исследования показали, что при употреблении алкоголя значительно возрастает риск нарушений мозгового кровообращения [18] и особенно геморрагического мозгового инсульта (данные экспериментального исследования на животных моделях) [19]. Кроме того, у больных алкоголизмом отмечена повышенная встречаемость энцефалопатий и полиневритов, энцефаломиелопатий [20].

Алкогольная невропатия занимает второе место по частоте (после диабетической) среди соматических невропатий. Полиневропатия развивается у алкоголиков вторично (алиментарная), а также может быть непосредственным следствием токсических эффектов алкоголя. Считается, что алкоголь нарушает защитный барьер периферической нервной системы и может быть фактором риска развития хронической гипергликемии, нарушая утилизацию витаминов группы В [21].

Так, K. Schott и соавт. [22], используя метод Н-рефлекса, оценивали степень выраженности алкогольной полиневропатии: сенсорные нарушения были выявлены в 12% случаев, симптомы поражения вегетативной нервной системы – в 50%; при электромиографии патологическая задержка рефлекса (поражение двигательного нерва) определялась у 60% пациентов. Своевременная коррекция нарушений обмена витаминов, наряду с другими лечебными мероприятиями, способна предупредить развитие полиневропатии или облегчить ее течение.

Нейропротективная терапия посталкогольных нарушений нервной системы

В настоящее время доказана универсальность механизмов повреждения клеток при различных видах патологических процессов, в том числе и воздействии этанола. Конечным звеном при воспалении, ишемии является нарушение окислительно-восстановительных процессов, нарушение метаболизма и энергетического обеспечения клеток. Сегодня нейротрофичность, нейропротекция, нейропластичность и нейрогенез рассматриваются как фундаментальные нейробиологические процессы, участвующие в реализации эндогенной защитной активности, а также в попытках противодействовать патофизиологическим повреждающим механизмам и стимулировании эндогенного восстановления. Нейропротекцию определяют как непрерывную адаптацию нейрона к новым функциональным условиям, являющуюся ключевой предпосылкой к уменьшению повреждений мозговой ткани, вызванных ишемией; она действует на уровне молекулярного каскада, обуславливающего дисфункцию и смерть нейронов [23].

Одним из широко используемых сегодня нейропротекторов является препарат Цераксон (цитидин 5'-дифосфохолин, или ЦДФ-холин) – естественный эндогенный нуклеозид, участвующий

На молекулярном уровне Актовегин улучшает утилизацию и захват кислорода, так же как и энергетический метаболизм и усвоение глюкозы, которая служит основным источником энергии для центральной нервной системы.

в трех основных метаболических путях в качестве промежуточного звена. Образование цитиколина в мембранах нейронов и фосфолипидов макросом является этапом, лимитирующим скорость синтеза фосфатидилхолина (лецитина). Цитиколин служит донором холина для синтеза ацетилхолина и может ограничивать объем последнего; при окислении образуется бетаин – донор метильных групп [24]. Основная роль фосфолипидов сводится к восстановлению структуры и функций поврежденных клеточных мембран. Предотвращая потерю клетками ферментов и других биологически активных веществ, фосфатидилхолин, составляющий основу в структуре фосфолипида, нормализует белковый и жировой обмен, восстанавливает детоксицирующую функцию печени, ингибирует процессы формирования соединительной ткани, тем самым снижая интенсивность развития фиброза и цирроза печени [1]. Цитиколин стимулирует биосинтез структурных фосфолипидов в нейрональных мембранах, повышает активность метаболизма в головном мозге и влияет на уровни различных нейротрансмиттеров. Так, в экспериментах было показано, что цитиколин увеличивает уровни норадреналина и дофамина в центральной нервной системе. Благодаря этим фармакологическим механизмам, цитиколин оказывает нейропротективное действие при состояниях гипоксии и ишемии и улучшает обучаемость и память на животных моделях старения головного мозга [25].



Клинический опыт применения Цераксона при алкоголизме и наркомании не столь обширен, хотя есть некоторые свидетельства его эффективности при этих состояниях [25]. Так, в рандомизированном, двойном слепом исследовании A. Chinchilla и соавт. (1995) [26] изучали эффекты Цераксона у 20 пациентов с абстинентным алкогольным синдромом. В группе пациентов, получавших Цераксон, в конце исследования (через 2 месяца) отмечалось значимое улучшение внимания и концентрации, а также ориентации во времени и пространстве. Как отметили авторы, данное наблюдение свидетельствует о том, что препарат может быть полезен в лечении хронического алкоголизма.

В ряде работ показана эффективность применения Цераксона у наркозависимых лиц, в том числе употреблявших этанол. Так, P.F. Renshaw и соавт. (1999) [27] провели двойное слепое, плацебоконтролируемое исследование по оценке влияния Цераксона на улучшение функционального состояния центральной нервной системы. В исследовании приняли участие 14 пациентов с кокаиновой зависимостью, рандомизированные в группы приема Цераксона ($n=6$; $38,0 \pm 6,1$ года, также длительно употребляли этанол) и плацебо ($n=8$; $35,8 \pm 6,5$ года).

Цераксон назначали в капсулах 500 мг 2 р/сут коротким курсом (2 недели). Оценивался эффект

влияния Цераксона на непосредственную тягу к наркотику и субъективное настроение. По данным результатов опросника «Зависимость от кокаина» было отмечено достоверное ($p=0,002$) уменьшение тяги к наркотику при сравнении показателей до и после лечения, а также снижение уровня тревоги ($p=0,013$), улучшение настроения (желание испытывать приятные чувства) по визуально-аналоговой шкале ($p=0,07$). Субъективные показатели после лечения в тесте «Необходимость (убежденность) в кокаине» в группе плацебо были достоверно выше ($p=0,057$), чем в группе лечения. Были также отмечены достоверные ($p=0,046$) изменения после курса лечения Цераксоном в тестах «Желание использовать кокаин прямо сейчас» и «Отсутствие контроля над применением кокаина». За весь период наблюдения побочные эффекты отмечены не были. Результаты пилотного исследования позволяют предполагать, что Цераксон может быть использован в качестве дополнительного средства лечения наркотической зависимости.

E.S. Brown и соавт. (2007) [28] провели 12-недельное, рандомизированное, двойное слепое, плацебоконтролируемое наблюдение по назначению Цераксона как дополнительного средства терапии у больных манией (гипоманией) и зависимостью от кокаина. Цель исследования заключалась в оценке изменения в декларативной памяти, настроении и тяги (зависимости) к кокаину. В исследование были включены 44 пациента, которым назначали Цераксон ($n=23$; $42,1 \pm 6,6$ года) или плацебо ($n=21$; $40,7 \pm 8,0$ лет). Цераксон применялся начиная с 1 таблетки (500 мг/сут) с последующим увеличением до 2 таблеток (1000 мг/сут) в течение 2 недель, далее по 3 таблетки (1500 мг/сут) в течение 4 недель и по 4 таблетки (2000 мг/сут) в течение 6 недель. Настроение, тягу к кокаину, побочные эффекты оценивали каждые две недели, познавательные процессы – каждые 4 недели.

О побочных эффектах пациенты не сообщали. По результатам оценки теста Рея на слухоречевое заучивание (Rey Auditory Verbal Learning Test) авторы пришли к заключению, что применение Цераксона можно рассматривать как новый подход в лечении наркозависимости.

S.J. Yoon и соавт. (2010) [29] провели продольное исследование методом протонной магнитно-резонансной спектроскопии с целью оценки изменения уровня нейрометаболитов после 4-недельной терапии Цераксоном у пациентов с метамфетаминовой зависимостью. В исследовании принял участие 31 больной с метамфетаминовой зависимостью, получавшие Цераксон ($n=16$; $38,6 \pm 3,9$ лет) или плацебо ($n=15$; $38,3 \pm 3,5$ лет) в течение 4 недель. На основании уровней N-ацетиласпартата и холина в префронтальной зоне было установлено, что изменения данных маркеров выше в группе Цераксона, нежели плацебо. Побочные действия отмечены не были. На основании полученных данных авторы сделали вывод о том, что терапия Цераксоном может иметь непосредственное нейроактивное влияние на снижение дозировки употребляемого наркотика при метамфетаминовой зависимости.

Было проведено еще одно двойное слепое плацебоконтролируемое исследование по оценке эффектов влияния цитиколина у лиц с кокаиновой зависимостью [30]. Всего в исследовании приняли участие 29 участников с наркозависимостью (кокаин, алкоголь), из них методом рандомизации выделили группу цитиколина ($n=15$; $38,4 \pm 4,5$ лет) и плацебо ($n=14$; $39,0 \pm 5,3$ лет). Цитиколин назначали по 500 мг 2 р/сут. Курс лечения составил 8 недель с последующим 4-недельным наблюдением в группе кокаиновой зависимых лиц. Побочные эффекты (головная боль, ощущение холода/потливость, мышечные спазмы, тошнота/расстройство желудка/диарея, дрожь/

Увеличение активации гиппокампальных зон головного мозга с усилением их интенсивности обусловлено улучшением метаболизма и перфузии в этих областях мозга под действием комплексного полимодального, в том числе нейропротективного, механизма препарата Актовегин.



тремор) наблюдались в обеих группах в период исследования. По результатам самоотчетов пациентов за весь период наблюдения отмечено улучшение концентрации внимания, аппетита, качества сна, преимущественно в группе цитиколина, а также снижение уровня раздражительности и физического дискомфорта до и после терапии. Однако не было никаких существенных изменений в эмоциональной сфере (настроение, беспокойство, напряженность) как во время периода лечения, так и при последующем лечении и не получено существенных различий между группами цитиколина и плацебо. В каждой из групп (цитиколин, плацебо) в анамнезе наряду с употреблением кокаина у пациентов было употребление алкоголя и табакокурение. Результаты позволили авторам предположить, что препарат может быть использован как вспомогательное средство (уменьшение дозы употребления) в терапии алкогольной и кокаиновой зависимости. Однако необходимо дальнейшее проведение исследований препарата как вспомогательного средства в терапии кокаиновой и алкогольной зависимости. Пока не достаточно результатов исследования по назначению нейропротективной терапии у больных с алкогольным поражением нервной системы, имеются лишь единичные сообщения о применении Актовегина, обладающего плейотропным нейропротективным эффектом. Доклинические исследования показали, что на молекулярном уровне Актовегин улучшает утилизацию и захват кислорода, так же как и энергетический метаболизм и усвоение глюкозы, которая служит основным источником энергии для центральной нервной системы [31]. Результаты доклинических исследований показали, что Актовегин улучшает метаболический баланс путем повышения усвоения глюкозы и потребления кислорода в условиях ишемии [31]. Известно, что переносчики глюкозы играют

важную роль в нейрональном гомеостазе и утилизации глюкозы. Нарушение гомеостаза глюкозы в центральной нервной системе приводит к нарушению нейрональной активности и когнитивных функций, что особенно значимо для гиппокампа, области мозга, связанной с обучением и памятью [32].

Лечение алкогольной энцефалопатии является одним из ведущих компонентов терапии неотложных состояний, связанных с приемом этанола [33]. Из множества лекарственных средств, применяемых в лечении энцефалопатии, универсальные нейрометаболические, в том числе нейропротективные, свойства подтверждены у препарата Актовегин. Нередко Актовегин назначают в комплексной терапии для купирования алкогольного абстинентного синдрома по 2 мл в/м или в/в.

За последние годы накоплен большой опыт назначения Актовегина у больных с когнитивными нарушениями, страдающими цереброваскулярными заболеваниями (которые характерны также для больных алкоголизмом), поскольку одним из самых важных направлений лечения недементных когнитивных расстройств является именно нейропротективная терапия. Так, в исследовании с участием 44 пациентов с хроническими цереброваскулярными заболеваниями, страдающих психоэмоциональными (тревога, депрессия, астенизация) и когнитивными нарушениями, был проведен 14-дневный курс в/в терапии Актовегином в дозе 1000 мг/сут [34]. По полученным данным, терапия высокими дозами Актовегина в 90,5% случаев позитивно влияет на динамику клинических симптомов, в частности на когнитивно-мнестические процессы (объем зрительного запечатления, продуктивность мнестической деятельности). Кроме того, был проведен анализ результатов функциональной магнитно-резонансной томографии до и после курса внутривенных инфузий Актовегина,

Нейропротективная терапия препаратами Цераксон и Актовегин может стать альтернативой в лечении посталкогольных изменений нервной системы, таких как энцефалопатии с выраженными когнитивными нарушениями и алкогольная полиневропатия.

который выявил увеличение активности гиппокампальных зон головного мозга с усилением их интенсивности. Подобное действие обусловлено улучшением метаболизма и перфузии в этих областях мозга под действием комплексного полимодального, в том числе нейропротективного, механизма Актовегина.

Эффективность Актовегина изучалась у 1549 пациентов пожилого возраста (средний возраст 74,1 года) с нарушением церебральных функций. Препарат назначали по стандартной схеме лечения: 2 недели в/в инъекций 10 мл раствора Актовегина, а затем 4 недели перорального приема таблеток Актовегина, покрытых оболочкой (по 2 таблетки 3 р/сут) [35]. Была показана практическая значимость комбинированной терапии: старт с внутривенного введения 10 мл Актовегина для достижения быстрого и хорошего ответа, с последующим продолжением перорального приема Актовегина.

В другом исследовании принял участие 101 пациент с дисциркуляторной энцефалопатией I–II степени в возрасте 50–80 лет с выраженными когнитивными расстройствами [36]. Актовегин назначался по 10 мл в/в ежедневно в течение 10 дней с последующим переходом на пероральный прием по 2 таблетки 2 р/сут в течение 2 месяцев. После лечения Актовегином у больных достоверно уменьшилась лобная дисфункция (по результатам батареи тестов для оценки лобной дисфункции), достоверно улуч-



шились показатели в тестах на оптико-пространственные и интеллектуальные функции.

Оценивалось влияние Актовегина на когнитивные функции у больных с хронической цереброваскулярной недостаточностью: наблюдались 38 больных в возрасте 48–63 года, страдающих артериальной гипертензией и церебральным атеросклерозом [37]. Курс Актовегина включал 10 в/в инъекций по 10 мл с последующим дневным приемом таблетированной формы препарата по 200 мг 3 р/сут в течение 2 месяцев. После приема Актовегина в 60,5% случаев отмечена нормализация пространственно-временной структуры по данным

электроэнцефалографии (уменьшились признаки межполушарной асимметрии и выраженность локальных изменений), наблюдалось улучшение когнитивных функций, уменьшение неврологического дефицита, что позволило рекомендовать Актовегин к применению в лечении больных с хронической цереброваскулярной недостаточностью.

Лечение дистальной полиневропатии базируется на использовании препаратов, действующих на патогенетические механизмы ее формирования, в том числе таких, как [38]:

1) сосудорасширяющие препараты и аналоги простагландинов, способствующие уменьшению

гипоксии и увеличению эндоневрального кровотока;

2) ингибиторы протеинкиназы С для улучшения эндотелийзависимых реакций сосудистой стенки;

3) антиоксиданты.

Заключение

Исходя из данных о метаболизме и эффектах этанола, о его влиянии на нервную систему, нейропротективная терапия препаратами Цераксон и Актовегин может стать альтернативой в лечении посталкогольных изменений нервной системы, таких как энцефалопатии с выраженными когнитивными нарушениями и алкогольная полиневропатия. *

Литература

1. Вёрткин А.Л., Скотников А.С. Значение комплекса растительных фосфолипидов и глицерата в терапии неотложных состояний, ассоциированных с приемом этанола. Методические рекомендации для врачей. М., 2008.
2. Зайратьянц О.В., Ковальский Г.Б., Рыбакова М.Г. и др. Медико-демографические показатели: Россия, Москва, Санкт-Петербург. XX век и начало XXI века. Справочное пособие. Таблицы и графики. М.: МГМСУ, 2006.
3. Smith J.W. Medical manifestation of alcoholism in the elderly // *Int. J. Addict.* 1995. Vol. 30. № 13–14. P. 1749–1798.
4. Щербакова Е. Число состоящих на учете с диагнозом алкоголизм и алкогольные психозы, наркомания и токсикомания в 2011 году продолжало сокращаться // www.demoscope.ru/weekly/2013/0547/barom04.php
5. Никифоров И.А. Соматоневрологические расстройства при злоупотреблении психоактивными веществами // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2006. Т. 106. № 8. С. 65–73.
6. Уткин С.И. Алкогольные психозы // *Лечащий врач.* 2003. № 4. С. 23–28.
7. Badanich K.A., Becker H.C., Woodward J.J. Effects of chronic intermittent ethanol exposure on orbitofrontal and medial prefrontal cortex-dependent behaviors in mice // *Behav. Neurosci.* 2011. Vol. 125. № 6. P. 879–891.
8. DeBellis M.D., Clarc D.B., Beers S.R. et al. Hippocampal volume in adolescent-onset alcohol use disorders // *Am. J. Psychiat.* 2000. Vol. 157. № 5. P. 737–744.
9. Halliday G., Harding A. What drives an alcoholics thirst? // *Search.* 1996. Vol. 27. № 8. P. 254–256.
10. Pfefferbaum A., Rosenbloom M., Deshmukh A. et al. Sex differences on the effects of alcohol on brain structure // *Am. J. Psychiat.* 2001. Vol. 158. № 2. P. 188–197.
11. Rosse R.B., Riggs R.L., Dietrich A.M. et al. Frontal cortical atrophy and negative symptoms in patients with chronic

alcohol dependence // *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 1997. Vol. 9. № 2. P. 280–282.

12. Pfefferbaum A., Sullivan E.V., Mathalon D.H. et al. Frontal lobe volume loss observed with magnetic resonance imaging in older chronic alcoholics // *Alcoholism.* 1997. Vol. 21. № 3. P. 521–529.
13. Emsley R., Smith R., Robert M. et al. Magnetic resonance imaging in alcoholics Kosakoff's syndrome: evidence for an association with alcoholic dementia // *Alcohol and Alcohol.* 1997. Vol. 32. № 5. P. 479–486.
14. Qin L., Crews F.T. Focal thalamic degeneration from ethanol and thiamine deficiency is associated with neuroimmune gene induction, microglial activation, and lack of monocarboxylic acid transporters // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2013. www.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/acer.12272/pdf
15. Sari Y. Potential therapeutic role of glutamate transporter 1 for the treatment of alcohol dependence // *OA Alcohol.* 2013. Vol. 1. № 1. P. 6.
16. Acheson S.K., Swartzwelder H.S. Acute effects of ethanol on human learning and memory: age-related // *Alcoholism.* 1997. Vol. 21. № 3. Suppl. P. 80A.
17. Fogarty J.N., Vogel-Sprott M. Cognitive processes and motor skills differ in sensitivity to alcohol impairment // *J. Stud. Alcohol.* 2002. Vol. 63. № 4. P. 404–411.
18. Amponsah A., Knapp G., Berestoford T.P. Case comparison of cerebrovascular accident prevalence in alcoholics and nonalcoholics with hypertension // *Alcoholism.* 1997. Vol. 21. № 3. Suppl. P. 134A.
19. Zhao H., Mayhan W.G., Arrick D.M. et al. Alcohol-induced exacerbation of ischemic brain injury: role of NAD(P)H oxidase // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2010. Vol. 34. № 11. P. 1948–1955.
20. Баранов В.Н., Герасимова М.М., Черкесова И.В. и др. Особенности неврологических проявлений хронического алкоголизма // *Нижегородский медицинский журнал.* 2002. № 6. С. 48–51.



21. Шавловская О.А. Полинейропатия: современные аспекты метаболической терапии // Медицинский совет. 2013. № 12. С. 38–42.
22. Schott K., Schäfer G., Günthner A. et al. T-wave response: a sensitive test for latent alcoholic polyneuropathy // Addict. Biol. 2002. Vol. 7. № 3. P. 315–319.
23. Шавловская О.А. Особенности терапии перенесенного инсульта у больных сахарным диабетом // Фарматека. 2013. № 16. С. 78–83.
24. Шавловская О.А. Нейропротективная терапия неврологического дефицита при цереброваскулярной патологии // Практикующий врач сегодня. 2012. № 3. С. 39–44.
25. Secades J.J. Citicoline: pharmacological and clinical review, 2010 update // Rev. Neurol. 2011. Vol. 52. Suppl. 2. P. S1–S62.
26. Chinchilla A., Lopez-Ibor J.J., Vega M. et al. CDP-colina en la evolucion de las funciones mentales en el sindrome de abstinencia alcoholica // Psiquiatria Biologica. 1995. Vol. 2. № 5. P. 171–175.
27. Renshaw P.F., Daniels S., Lundahl L.H. et al. Short-term treatment with citicoline (CDP-choline) attenuates some measures of craving in cocaine-dependent subjects: a preliminary report // Psychopharmacology. 1999. Vol. 142. № 2. P. 132–138.
28. Brown E.S., Gorman A.R., Hyman L.S. A randomized, placebo-controlled trial of citicoline add-on therapy in outpatients with bipolar disorder and cocaine dependence // J. Clin. Psychopharmacol. 2007. Vol. 27. № 2. P. 498–502.
29. Yoon S.J., Lyoo I.K., Kim H.J. et al. Neurochemical alterations in methamphetamine-dependent patients treated with cytidine-5'-diphosphate choline: a longitudinal proton magnetic resonance spectroscopy study // Neuropsychopharmacology. 2010. Vol. 35. № 5. P. 1165–1173.
30. Licata S.C., Penetar D.M., Ravichandran C. et al. Effects of daily treatment with citicoline: a double-blind, placebo-controlled study in cocaine-dependent volunteers // J. Addict. Med. 2011. Vol. 5. № 1. P. 57–64.
31. Buchmayer F., Pleiner J., Elmlinger M.W. et al. Actovegin: a biological drug for more than 5 decades // Wien. Med. Wochenschr. 2011. Vol. 161. № 3–4. P. 80–88.
32. Machicao F., Muresanu D.F., Hundsberger H. et al. Pleiotropic neuroprotective and metabolic effects of Actovegin's mode of action // J. Neurol. Sci. 2012. Vol. 322. № 1–2. P. 222–227.
33. Огурцов П.П., Жиров И.В. Неотложная алкогольная патология. Пособие для врачей многопрофильного стационара. СПб.: Невский диалект, 2002.
34. Танашия М.М., Бархатов Д.Ю., Родионова Ю.В. и др. Новые подходы к коррекции когнитивных нарушений у больных с хроническими цереброваскулярными заболеваниями // Труды Национального конгресса «Неотложные состояния в неврологии». М., 2009. С. 168–171.
35. Летцел Х., Шиктигер У. Применение Актовегина у пожилых пациентов с органическим синдромом. Мультицентровое исследование 1549 пациентов // РМЖ. 2003. № 25. С. 1428–1431.
36. Бурова С.Г. Эффективность Актовегина в коррекции когнитивных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2008. 108. № 11. С. 93–95.
37. Деревянных Е.А., Бельская Г.Н., Падабед Д.А. и др. Влияние Актовегина на когнитивные функции у больных с хронической цереброваскулярной недостаточностью // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2007. Т. 107. № 10. С. 77–78.
38. Строков И.А., Фокина А.С., Федорова О.С. и др. Диабетическая полиневропатия: эффективность Актовегина // Медицинский совет. 2012. № 4. С. 48–53.

Alcohol-induced nervous system disorders. Neuroprotective therapy

O.A. Shavlovskaya

Research Center of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Research Neurology Department of the Academic Clinical Neurology Center

Contact person: Olga Aleksandrovna Shavlovskaya, shavlovskaya@mma.ru

The article addresses effects of alcohol on nervous system and treatment options for alcohol-induced disorders. Alcohol and its toxic metabolites affect central nervous system and a whole body. Numerous studies have demonstrated negative influence of alcohol on cognitive function. Based in the data on metabolism and effects of ethanol including effects on nervous system, neuroprotective agents are recommended as therapy option for patients with alcohol-induced nervous system disorders (i.e. encephalopathy with severe cognitive impairment and alcohol-induced polyneuropathy). Among numerous drugs, Ceraxon and Actovegin are characterized by proved general neurometabolic and neuroprotective activity. Recommended doses of Ceraxon are 500 mg b.i.d. during several days; Actovegin is administrated 2.0 ml i.m. or i.v. as a part of the management of alcohol withdrawal syndrome.

Key words: alcoholism, alcohol-induced encephalopathy, alcohol-induced polyneuropathy, drug abuse, cognitive impairment, neuroprotective therapy, Ceraxon, Actovegin