

<https://doi.org/10.29296/25877305-2018-11-04>

Ноотропные препараты в комплексной терапии хронического алкоголизма

Т. Потупчик¹, кандидат медицинских наук,

Т. Лопатина¹,

В. Лопатин²

¹Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

²Краевой красноярский наркологический диспансер №1, Красноярск

E-mail: potupchik_tatyana@mail.ru

Представлены данные о применении ноотропных лекарственных препаратов, которые могут быть использованы в комплексной терапии хронического алкоголизма.

Ключевые слова: наркомания, этанол, алкоголизм, абстинентный синдром, когнитивные нарушения, ноотропы.

Для цитирования: Потупчик Т., Лопатина Т., Лопатин В. Ноотропные препараты в комплексной терапии хронического алкоголизма // Врач. – 2018; 29 (11): 21–29. <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-11-04>

Алкоголизм — одна из актуальнейших социальных и медицинских проблем, стоящих перед современным обществом [1]. Комплекс заболеваний, развивающихся при алкогольной зависимости, затрагивает различные органы и системы организма и включает широкий спектр социальных и психопатологических проблем. Алкогольная зависимость вызывает поражение центральной (ЦНС) и периферической нервной системы, в том числе специфические неврологические, когнитивные и аффективные расстройства [11].

Степень поражения головного мозга и риск развития когнитивных нарушений у больных алкоголизмом характеризуются значительной вариабельностью. Когнитивные расстройства при алкоголизме проявляются нарушением регуляторных и зрительно-пространственных функций, снижением способности к вербальному и невербальному абстрагированию, концентрации внимания, нарушением памяти [22, 35].

Уровень заболеваемости хроническим алкоголизмом в Красноярском крае (1062,1 на 100 тыс. населения) ниже среднестатистического по РФ (1335,1 на 100 тыс.). Среди пациентов с впервые установленным диагнозом алкоголизма основную категорию составляют молодые люди 20–39 лет (48,1%) и лица в возрасте 40–59 лет (44,1%).

По данным Красноярскстата, в крае заболеваемость алкоголизмом и алкогольными психозами сни-

жается. Согласно данным исследований, за 2011–2015 гг. число пациентов с впервые установленным диагнозом алкоголизма и алкогольного психоза уменьшилось на 30,1%, а пациентов с данным диагнозом, состоящих на учете в лечебно-профилактических организациях, — на 30,8%.

Анализ показателей заболеваемости, по данным КГБУЗ ККНД №1, демонстрирует ярковыраженную тенденцию к ее снижению, но эти данные не могут считаться объективными, потому что многие пациенты обращаются в частные клиники, где им гарантирована анонимность. В такой ситуации критерием оценки становится заболеваемость алкогольными психозами, потому что такие больные нуждаются в круглосуточном медицинском наблюдении и могут быть госпитализированы только в государственные лечебные организации. Так, в 2016 г. на фоне снижения заболеваемости, связанной с зависимостью от алкоголя, число пациентов, перенесших алкогольный психоз, увеличилось.

Известно, что у больных 35–45 лет со «стажем» систематического употребления алкоголя 10–25 лет алкогольная энцефалопатия развивается в 70% случаев, полинейропатия — в 35–40%. Неврологическая симптоматика в виде алкогольной энцефалопатии у больных пожилого возраста выявляется в 2 раза реже (37%), полинейропатии — только в 9% случаев; «светлые» промежутки до 6 мес отмечены у 27% пациентов пожилого возраста, до 1 года — у 9%.

В преобладающем большинстве случаев больные поступали на стационарное лечение в тяжелом состоянии, 30% пациентов находились в палате интенсивной терапии. Наиболее частыми диагнозами были: «синдром отмены алкоголя средней степени тяжести» (28%), «синдром отмены алкоголя тяжелой степени» (24%), «синдром отмены алкоголя с делирием» (18%), «синдром отмены алкоголя с судорожным припадком» (13%), «алкогольное психическое расстройство, преимущественно галлюцинаторное» (13%), «синдром отмены алкоголя с судорожными припадками и делирием» (2%), «шизофреноподобное бредовое расстройство в связи с органическим поражением головного мозга сочетанного генеза (предположительно инфекционного, атрофического и токсического)» (2%).

Нервная система наиболее чувствительна к действию этанола, который является действующим компонентом алкогольных напитков. Этанол быстро впитывается в желудочно-кишечном тракте, проникая в мозг человека, вступает в контакт с нервными клетками. Он обладает выраженной органотропностью: в мозге его концентрация выше, чем в крови. Даже низкие дозы алкоголя запускают активность ингибиторных ГАМК (ингибитор торможения) систем головного мозга. Доказано влияние острого и хронического потребления алкоголя на функцию нейрохимических систем мозга [16], что обуславливает нарушения эмоциональной

сферы и поведенческих реакций, вызывает развитие алкогольной зависимости, абстинентного синдрома, изменение критического отношения к алкоголю [30]. Доказаны роль оксидантного стресса в ответ на прямое и опосредованное воздействие алкоголя и его метаболитов, а также влияние нарушений микроциркуляции крови в головном мозге.

Важную роль в алкогольном поражении мозга играют нейротрансмиттерные нарушения. Этанол является агонистом рецепторов ГАМК и антагонистом NMDA-рецепторов (естественным лигандом последних служит глутамат). Употребление алкоголя приводит к супрессии NMDA-рецепторов. При употреблении алкоголя избыточная активация постсинаптических ГАМК-рецепторов вызывает развитие характерных симптомов алкогольной интоксикации; считается также, что эти процессы лежат в основе уменьшения уровня тревожности при употреблении алкоголя. При воздержании от употребления алкоголя функции ГАМК-рецепторов возвращаются к норме, однако сам процесс восстановления функции этих рецепторов обуславливает вторичные изменения ЦНС [2].

Необходимо отметить, что поражение нервной системы при длительном злоупотреблении алкоголем может появляться на различных стадиях заболевания. В исследованиях было показано, что механизм алкогольной нейродегенерации может быть обусловлен ингибирующим влиянием этанола на постоянный процесс нейрогенеза в тканях головного мозга. Дисметаболическая энцефалопатия усугубляется травматическим поражением головного мозга, которое часто встречается в состоянии алкогольного опьянения, поэтому период

восстановления нервных функций варьирует от нескольких недель до нескольких лет [11, 18].

При прогрессировании заболевания в III стадии алкоголизма возникает глубокая социальная, физическая и психическая деградация. Изменения эмоционально-волевой сферы проявляются в колебаниях настроения. Отмечается снижение интеллектуально-мнестических функций: ухудшение памяти и внимания, снижение критической оценки своей личности, поведения и возможностей, утрата способности к производительному труду. Когнитивные нарушения встречаются более чем у 50% лиц с хроническим алкоголизмом, у 10% они – выраженного характера, проявляются тяжелыми мнестическими расстройствами или деменцией. Наиболее тяжелое проявление хронического алкоголизма – алкогольная энцефалопатия [11].

При прекращении употребления алкоголя расстройства могут регрессировать, что способствует полному или частичному восстановлению функций головного мозга и периферической нервной системы. Прогноз зависит от стадии заболевания, при которой начато лечение. Неблагоприятный прогноз при тяжелых формах алкоголизма обусловлен глубокими органическими поражениями головного мозга.

Цель фармакотерапии – воздействие на звенья патогенеза и дополнительные факторы, вызывающие неврологические расстройства. Поражение ЦНС и периферической нервной системы диктует необходимость применения метаболитических препаратов, улучшающих обменные процессы в клетках мозга [15, 16].

В настоящее время ноотропные препараты широко используются в наркологической практике для купирования абстиненции (синдрома отмены), в качестве вытрезвляющих средств, ускоряющих выход из делириозного состояния и улучшающих течение постпсихотического состояния, при формировании хронической энцефалопатии и развитии психоорганического синдрома.

Наиболее полная классификация средств с ноотропной активностью разработана в 1998 г. (проф. Т. Воронина и акад. РАН С. Середенин); она базируется на 2 принципах – это особенности химического строения препаратов и преимущественный механизм их действия [20]. Взяв за основу названную классификацию, мы предлагаем классификацию ноотропов, применяемых в комплексной терапии при хроническом алкоголизме, зарегистрированных в Госреестре РФ в 2018 г. (см. таблицу).

Эталонным ноотропным препаратом является **пиррацетам**. Связыва-

Классификация ноотропных препаратов, применяемых в комплексной терапии хронического алкоголизма

Группа	Лекарственные препараты; МНН (ТН)
<i>Ноотропные препараты с доминирующим мнестическим эффектом</i>	
Пирролидоновые (рацетамы), преимущественно метаболитного действия	Пирацетам (луцетам, мемотропин, ноотропил, пирацезин, тиоцетам)
Нейропептиды и их аналоги	Метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролин (семакс), полипептиды коры головного мозга скота (кортексин)
Вещества, влияющие на систему возбуждающих аминокислот	Глицин, мемантин (акатинол), тронин + пиридоксин (биотредин)
<i>Ноотропные препараты смешанного типа с широким спектром эффектов (нейропротекторы)</i>	
Антиоксиданты	Этилметилгидроксипиридина сукцинат (мексидол, мексиприм, нейрокс), пиритинол (энцефабол), цитиколин (цераксон, нейпилепт)
Активаторы метаболизма мозга	Актовегин
Вещества, влияющие на систему ГАМК	γ-Аминомасляная кислота (аминалон), никотиноилгамма-аминомасляная кислота (пикамилон, амилонсар), аминифенилмасляная кислота (фенибут, ноофен, анвифен), фонтурацетам (фенотропил)
<i>Примечание.</i> МНН – международное непатентованное наименование; ТН – торговое наименование.	

ясь с полярными головками фосфолипидов, он образует мобильные комплексы пирацетам–фосфолипид. В результате восстанавливаются 2-слойная структура клеточной мембраны и ее стабильность. Препарат стимулирует окислительно-восстановительные процессы, усиливает утилизацию глюкозы, увеличивает энергетический потенциал организма за счет ускорения оборота (аденозинтрифосфорная кислота – АТФ). Нормализация энергетических процессов при применении пирацетама повышает устойчивость тканей мозга при гипоксии и токсических воздействиях. Важными эффектами пирацетама являются также улучшение регионарного кровотока в ишемизированных участках, улучшение межнейрональных и межполушарных связей.

Препарат используют в комплексе средств, купирующих алкогольную абстиненцию (он снижает выраженность церебральных сосудистых расстройств, уменьшает головокружение, способствует устранению головной боли), а также в постабстинентном периоде (уменьшает апатию, сонливость, истощаемость). Пирацетам обладает умеренной способностью уменьшать патологическое влечение к алкоголю, чаще всего в случаях, когда в клиническом синдроме преобладают астенические проявления [5].

При алкогольном абстинентном синдроме препарат назначают в дозе 12 г/сут, поддерживающая доза – 2,4 г/сут. Взрослым назначают пирацетам, начиная с суточной дозы 1,2 г (по 0,4 г 3 раза в сутки), и доводят ее до 2,4 г, иногда – до $\geq 3,2$ г. Отчетливый терапевтический эффект в этих случаях отмечается, как правило, через 2–3 нед лечения. В последующем дозу снижают до 1,2–1,6 г (по 0,4 г 3–4 раза в сутки).

При предделириозном состоянии, развившемся алкогольном делирии и состоянии наркотической абстиненции пирацетам вводят внутримышечно или внутривенно. Это заметно ускоряет разрешение делириозных состояний, уменьшает количество осложнений, астенических проявлений в постделириозном периоде. При парентеральном введении суточная дозировка определяется конкретными показателями и колеблется от 3–4 г (при алкогольном абстинентном синдроме) до 10–15 г (при коматозных состояниях). При купировании алкогольного делирия пирацетам вводят парентерально в дозе до 4 г [9].

Результаты обследования больных, находящихся в абстинентном и предделириозном состоянии и получающих пирацетам, показали достаточно высокую его эффективность: «очень хорошая» – в 57%, «хорошая» – в 30%, «удовлетворительная» – в 11%, «неудовлетворительная» – только в 2% случаев, причем эти результаты не зависели от выраженности предделириозной симптоматики. Существенное улучшение всех симптомов произошло уже через 30 мин после введения пирацетама, в дальнейшем отмечался их последующий регресс. Это исследование позволило авторам сделать вывод

о целесообразности использования пирацетама при терапии острой алкогольной абстиненции благодаря быстрому наступлению положительного эффекта, отсутствию привыкания и возможности уменьшения доз бензодиазепинов [6].

Открытие нейротрофических пептидных факторов побудило к формированию новой стратегии фармакотерапии – пептидергической или нейротрофической терапии нейродегенеративных заболеваний. Исходная идеология связывает нейродегенеративные процессы с активностью различных нейротрофических факторов мозга и нейропептидов. На этой основе был разработан ряд препаратов, успешно применяемых в терапии широкого спектра неврологических расстройств: метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролин (семакс); полипептиды коры головного мозга скота (кортексин, церебролизин).

Нейропептиды – эндогенные регуляторы функций ЦНС – свободно проникают через гематоэнцефалический барьер и оказывают многостороннее действие на ЦНС, что сопровождается высокой эффективностью и выраженной направленностью действия при очень малой их концентрации в организме. Их молекулы, представляющие собой короткие аминокислотные цепи, «нарезаются» из более крупных белковых молекул-предшественников ферментами протеолиза (процессинг) лишь «в нужном месте и в нужное время» в зависимости от потребностей организма. Эндогенное образование нейропептида в ответ на какое-либо изменение внутренней среды приводит к высвобождению ряда других пептидов, для которых первый является индуктором. Если их совместное действие однонаправленно, эффект будет суммированным и продолжительным. Выход пептида может регулироваться несколькими регуляторными пептидами предыдущего каскада. Таким образом, эффекторная последовательность совокупности пептидов образует так называемый пептидный регуляторный континуум, особенность которого заключается в том, что каждый из регуляторных пептидов способен индуцировать или ингибировать выход ряда других пептидов [45].

Нейропептидные препараты оказывают органоспецифическое мультимодальное действие на головной мозг, то есть обеспечивают метаболическую регуляцию, нейропротекцию, функциональную нейромодуляцию и нейротрофическую активность.

Метаболическая регуляция заключается в повышении эффективности аэробного энергетического метаболизма головного мозга, внутриклеточного синтеза белка в головном мозге. Нейропротективный эффект связан с защитой нейронов от повреждающего действия лактацидоза и образования свободных радикалов, предотвращением гибели нейронов в условиях гипоксии и ишемии, снижением повреждающего нейротоксического действия возбуждающих аминокислот (глутамата). Препарат церебролизин – единственный

ноотропный пептидергический препарат с доказанной нейротрофической активностью, аналогичной действию естественных факторов нейронального роста (NGF), но проявляющейся в условиях периферического введения. Функциональная нейромодуляция нейропептидов заключается в улучшении когнитивных функций, концентрации внимания, процессов запоминания [19].

Препарат **метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролин (семакс)** обладает прямой нейротрофинсинтезирующей активностью. В различных структурах мозга он в 3–7 раз повышает содержание наиболее важных мозговых нейротрофинов: фактора роста нервов (NGF), фактора дифференцировки и развития мозга (BDNF), а также NF3–5. Видимо, нейротрофическая активность семакса и лежит в основе механизма его терапевтической активности при лечении нейродегенеративных поражений различных неврологических структур [29].

В ходе клинических исследований была показана безопасность (отсутствие побочных эффектов, хорошая переносимость) применения семакса при купировании острого абстинентного синдрома, а также эффективность при восстановлении мнестических функций, сопоставимая с эффектом пирацетама. Полученные данные позволяют определить безопасную курсовую дозировку препарата семакс (до 50 мкг/кг) в условиях хронической алкоголизации и рекомендовать включение данного ноотропа в комплексную схему терапии больных с алкогольной зависимостью [17].

Кортексин – полипептидный препарат, выделенный из коры головного мозга крупного рогатого скота и свиней. Препарат снижает интенсивность свободно-радикального окисления, проявляет антиоксидантное действие, обладает нейропротективным и антиапоптозным эффектом, воздействует на все этапы патологической цепи молекулярных событий, приводящих к гибели нейронов. Установлено, что кортексин снижает уровень апоптоза нейронов, вызванного избыточным накоплением глутамата в синаптической щели. Микроэлементы (цинк, марганец, селен, медь и др.), содержащиеся в препарате, участвуют в поддержании активности более 1000 внутриклеточных белков и ферментов, регулирующих процессы клеточной динамики и апоптоза. Представленные экспериментальные данные свидетельствуют о том, что кортексин *in vitro* оказывает выраженный антиапоптозный эффект на лимфоциты периферической крови здоровых людей, защищая их от пагубного воздействия активных форм кислорода и этанола [12].

Проведенные исследования эффективности кортексина в качестве антиабстинентного средства в постабстинентном периоде у больных алкоголизмом показали довольно высокую эффективность препарата у пациентов со сформированной алкогольной зависимостью средней степени в постабстинентный период.

При проведении курса кортексина отмечены следующие положительные изменения:

- снижение уровня невротизации (повышение эмоциональной устойчивости и спокойствия, общительности, инициативности и оптимизма);
- снижение тревоги с субклинического уровня до границ нормы к 7-му дню исследования с сохранением достигнутого уровня к 14-му дню (при этом уровень ситуативной тревоги остается достоверно высоким и имеет тенденцию к нарастанию);
- нивелирование депрессивного эпизода, показатель которого снижается в 2 раза к 7-му дню и полностью редуцируется к 14-му дню введения кортексина;
- улучшение самочувствия до хорошего уровня и повышение активности до высокого уровня к концу курса введения препарата, стабилизация колебаний настроения с тенденцией к его повышению до хорошего уровня;
- снижение влечения к спиртным напиткам на 28% к концу курса введения кортексина.

Снижение влечения к алкоголю в период применения кортексина позволяло в дальнейшем более эффективно проводить курс стационарного лечения и формировать у больных ремиссию [7].

Аминокислоты играют важную роль в функционировании организма как материал для синтеза белков и источник разнообразных метаболитов, в том числе нейромедиаторов. Так, тирозин – источник L-DOPA, дофамина, норадреналина и адреналина, а триптофан – предшественник серотонина [41]. Некоторые аминокислоты сами являются нейромедиаторами. Например, глутамат и аспартат – возбуждающие нейромедиаторы, а глицин и ГАМК – тормозные [39]. Дисбаланс аминокислот в биологических жидкостях возникает, когда нарушается их поступление из пищеварительной системы в кровь вследствие метаболизма аминокислот в крови, их проникновения в нервную систему через гематоэнцефалический барьер и метаболизма в нервной системе. Результат этих процессов – недостаточный или избыточный уровень нейромедиаторов и зависящие от этого неврологические нарушения [8].

Глицин является агонистом глицинового участка NMDA-рецептора глутаматергических структур, улучшает метаболические процессы в тканях мозга, оказывает седативное и антидепрессивное действие. Нормализует процессы возбуждения и торможения в ЦНС. Повышает умственную работоспособность, влияет на процессы вегетативной регуляции. Глицин предохраняет ткани от интоксикации при гипоксии или реперфузии. В условиях гипоксии под влиянием глицина наблюдалось увеличение продолжительности жизни нейронов коры головного мозга. Глицин значительно снижает количество продуктов окислительного стресса в зоне ишемии, что показано в экспериментах с фокальной ишемией. Защита нервных клеток

в условиях гипоксии возможна при участии глицина в профилактике когнитивных нарушений. В литературе имеются сведения об антиоксидантном действии глицина, которое проявляется как в снижении содержания продуктов перекисного окисления липидов — малонового диальдегида и диеновых конъюгатов, так и в повышении активности антиоксидантных ферментов — супероксиддисмутазы и каталазы. Описано антиоксидантное действие глицина при химических (в том числе алкогольных) интоксикациях [21, 25].

В наркологии глицин применяется в качестве средства, повышающего умственную работоспособность и уменьшающего психоэмоциональное напряжение в период ремиссии при явлениях энцефалопатии, органических поражениях ЦНС и периферической нервной системы. Назначают в таблетках сублингвально по 100 мг 2–3 раза в день в течение 14–30 дней. При необходимости курсы повторяют 4–6 раз в год [9].

Известно, что наибольшее значение в патогенезе алкогольной энцефалопатии имеет дефицит тиамина, что приводит к недостаточному образованию тиаминпирофосфата (ТПФ) и снижению активности ТПФ-зависимых ферментов, катализирующих многие биохимические реакции, в том числе процессы, обеспечивающие нормальный метаболизм нервной ткани. Количественные патоморфологические исследования показали, что большинство структурных повреждений головного мозга вследствие злоупотребления алкоголем развиваются именно в результате тиаминовой недостаточности. Таким образом, фактически недостаточность тиамин является главным фактором, вызывающим повреждение головного мозга при алкоголизме. Поэтому необходимым компонентом терапии острых алкогольных расстройств и предупреждения (или лечения) острых форм алкогольной энцефалопатии является нормализация биохимических процессов в головном мозге с помощью витаминов. Больным назначают тиамин (витамин В₁), во 2-ю очередь — другие витамины, в том числе пиридоксин (витамин В₆), цианокобаламин (витамин В₁₂) и никотиновую кислоту (витамин РР) [26].

Ноотропный ряд сегодня пополнен соединением **треонина** и **пиридоксина (биотредин)**. Препарат предназначен для применения в качестве безопасного стимулятора мозговой активности, а также как эффективный и безопасный препарат для лечения алкогольной зависимости.

L-треонин и пиридоксин (витамин В₆) — естественные вещества для живого организма. L-треонин является структурным элементом ЦНС и представляет собой незаменимую аминокислоту, не синтезируемую организмом, которую последний может получить только извне. Треонин имеет большое значение в функционировании ряда нейротрансмиттерных систем, в частности рецепторов глутамата в ЦНС. В формировании и функционировании головного мозга человека

исключительную роль играет серин-треонинкиназа, которая обеспечивает восприятие многих воздействий на нейрон и трансформацию внешних сигналов в стимулы, обеспечивающие процессы развития нервной ткани [48]. Считается, что именно благодаря серин-треонинкиназе осуществляется воздействие на нервную ткань широкого спектра таких ростовых факторов, как инсулиноподобный, мозговой нейротрофический факторы роста и др. [49]. Вследствие своих метаболических эффектов треонин опосредованно (через синтез ряда соединений, участвующих в функционировании ЦНС, в частности в регуляции обмена нервных импульсов между нейронами) влияет на процессы консолидации памяти, усвоения информации. Он оказывает биологическое действие на организм: активизирует обмен веществ в тканях, увеличивает интеллектуальные качества, повышает работоспособность, снимает психоэмоциональное напряжение, способствует устранению тяги к алкогольным напиткам, способен быстро и эффективно купировать абстинентный синдром [31].

Пиридоксин участвует в разнообразных метаболических процессах, протекающих в нервной ткани. Во многих случаях его введение в организм способствует нормализации обмена веществ, стимулирует протекание в нервной ткани репаративных процессов в условиях повреждения, например, способствует восстановлению проведения импульса по поврежденным нервным волокнам [37].

Биотредин назначают людям, злоупотребляющим алкоголем, больным хроническим алкоголизмом при актуализации патологического влечения к алкоголю, сочетающегося с аффективными (раздражительность, пониженное настроение, внутренний дискомфорт), сенсорными (чувство голода) и идеаторными (мысли об алкоголе) нарушениями, при алкогольном абстинентном синдроме, а также для поддержания ремиссий.

Препарат применяют сублингвально (таблетка цельная или измельченная в порошок). Для лечения хронического алкоголизма и злоупотребления алкоголем — по 1–3 таблетки 2–3 раза в сутки в течение 4–5 дней. При необходимости курс повторяют 5–10 раз в год.

Для лечения алкогольного абстинентного синдрома: в 1-е сутки — по 1–4 таблетки 3–4 раза в сутки (суточная доза — 3–16 таблеток), далее — по 1–2 таблетки 2–3 раза в сутки (суточная доза — 3–6 таблеток) в течение 21–28 дней. Курс можно сократить до 10–14 дней.

Наибольший эффект препарата биотредин достигается при сочетанном приеме с глицином: 1 таблетка (100 мг) сублингвально за 10–15 мин до приема биотредина.

В период ремиссии для выявления скрытого влечения к алкоголю биотредин принимают по 2–3 таблетки натощак. Появление в течение 10–20 мин легкого головокружения, успокаивающего эффекта, покраснения лица, потоотделения свидетельствуют о наличии скры-

того влечения. В этих случаях рекомендуется 5–10-дневный курс по 1–2 таблетки 2–3 раза в день (в сочетании с глицином по 100 мг сублингвально за 10–15 мин до приема биотредина) [9].

Биотредин рекомендован к широкому медицинскому применению у детей и подростков:

- для распознавания в коллективах подростков, часто употребляющих алкоголь или испытывающих к нему тягу;
- как препарат, оказывающий отчетливое положительное влияние на психоэмоциональное состояние подростков с высоким нейротизмом, эмоциональным стрессом, не употребляющих или редко употребляющих алкоголь. Специфичность действия препарата определяется в значительной степени исходным психоэмоциональным состоянием подростков;
- в качестве средства, резко улучшающего функцию внимания у детей – как употребляющих алкоголь часто, так и не употребляющих его [34].

Некоторые нейротропные лекарственные препараты не принадлежат к категории средств специфической противоалкогольной терапии, но при этом обнаруживают способность снижать потребление алкоголя как в эксперименте с лабораторными животными, так и в ходе клинического исследования. К числу таких препаратов относится, в частности, **мемантин**, представляющий собой неконкурентный антагонист NMDA-рецепторов. Подавляя эксайтотоксические эффекты глутамата, мемантин смягчает проявления отмены алкоголя. В опытах на животных продемонстрирована также значительная дозозависимая способность мемантина уменьшать алкогольное повреждение ЦНС, ослаблять связанные с алкогольной интоксикацией изменения поведения и предотвращать когнитивные расстройства, вызванные алкоголем [42]. По данным Е.М. Крупицкого и соавт. [43], мемантин оказывает дозозависимое редуцирующее влияние на индуцированное влечение к алкоголю, что позволяет авторам ставить вопрос о необходимости дальнейшего изучения роли антагонистов NMDA-рецепторов с хорошей переносимостью в лечении алкогольной зависимости. Возможно, антикрейвинговое (от англ. *craving* – влечение) действие мемантина объясняется сходством субъективных эффектов его и алкоголя, в той или иной мере свойственных всем антагонистам глутамата [26]. Мемантин препятствует алкогольному повреждению нервной ткани и предотвращает вызванное алкоголем угнетение процессов нейрогенеза [4].

Одним из наиболее эффективных и широко используемых энергокорректоров, синтезированных из соли янтарной кислоты, является **2-метил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат (мексидол)**. Препарат характеризуется комплексным механизмом действия, позволяющим ему реализовывать свои эффекты на 3 уровнях – нейрональном, сосудистом и метаболиче-

ском; он ингибирует процессы свободнорадикального окисления и подавляет окислительный стресс, который рассматривается в качестве одного из наиболее значимых факторов патогенеза нейродегенеративных заболеваний. Благодаря наличию в формуле янтарной кислоты, принимающей участие в синтезе АТФ, мексидол улучшает энергетический обмен в клетках, оптимизирует энергосинтезирующие функции митохондрий в условиях гипоксии, способствует улучшению структурных и функциональных свойств клеточных мембран, улучшает синаптическую передачу. Его применение способствует повышению запасов дофамина в головном мозге и, таким образом, улучшению дофаминергической передачи. Существенными преимуществами препарата являются его малая токсичность и большая широта терапевтического действия. Препарат практически не дает побочных эффектов, характерных для нейропротективных средств, что крайне актуально при лечении пожилых пациентов [24].

Мексидол оказывает выраженное антитоксическое действие при абстинентном синдроме. Он устраняет неврологические и нейротоксические проявления при острой алкогольной интоксикации, восстанавливает нарушение поведения, вегетативные функции, когнитивные нарушения, которые значительно выражены при длительном приеме этанола. Применяется для купирования абстинентного синдрома при алкоголизме с преобладанием невротоподобных и вегетососудистых расстройств, при постабстинентных расстройствах. Назначают по 200–500 мг внутривенно капельно или внутримышечно 2–3 раза в сутки, в таблетках по 250 мг 3 раза в день в течение 5–7 дней [9].

Цитиколин, являясь предшественником ключевых ультраструктурных компонентов клеточной мембраны (преимущественно фосфолипидов), характеризуется широким спектром действия – способствует восстановлению поврежденных мембран клеток, ингибирует действие фосфолипаз, препятствует избыточному образованию свободных радикалов, а также предотвращает гибель клеток, воздействуя на механизмы апоптоза. При хронической гипоксии головного мозга цитиколин эффективен в лечении когнитивных расстройств, таких как ухудшение памяти, безынициативность, трудности при выполнении повседневных действий и самообслуживании. Повышает уровень внимания и сознания, а также уменьшает проявление амнезии. Эффективен в лечении чувствительных и двигательных неврологических нарушений дегенеративной и сосудистой этиологии.

Клинический опыт применения цитиколина при алкоголизме не столь обширен, хотя есть несколько свидетельств его эффективности [47]. Так, в рандомизированном двойном слепом исследовании А. Chinchilla и соавт. [38] изучали эффекты цитиколина у 20 пациентов с абстинентным алкогольным синдромом. В группе пациентов, получавших цитиколин,

в конце исследования (через 2 мес) было отмечено 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 цитиколина у наркозависимых людей, в том числе употреблявших этанол. Так, P. Renshaw и соавт. [46] провели двойное слепое плацебоконтролируемое исследование по оценке влияния цитиколина на улучшение функционального состояния ЦНС. Приведенные данные свидетельствуют о высокой эффективности цитиколина при назначении его в дозе 1000–2000 мг/сут, что важно учитывать при лечении больных алкоголизмом. С учетом данных о метаболизме и эффектах этанола, о его влиянии на нервную систему, нейропротективная терапия препаратом цитиколин может стать альтернативой в лечении посталкогольных последствий изменения нервной системы, таких как энцефалопатии с выраженными когнитивными нарушениями.

Нейропротекцию определяют как создание предпосылок для адаптации нейрона к новым функциональным условиям и уменьшения повреждений мозговой ткани. В настоящее время доказана универсальность механизмов повреждения клеток при различных патологических процессах; конечным звеном в этих случаях являются нарушение окислительно-восстановительных процессов, изменение метаболизма и энергетического обеспечения клеток.

Перспективным направлением в нейропротекции считается использование плейотропных препаратов. Плейотропный нейропротективный эффект предполагает одновременное модулирующее влияние на разные повреждающие патологические механизмы – эксайтотоксичность, воспаление, апоптоз, оксидантный стресс и др. [44].

Существует несколько фармакологических групп препаратов нейрометаболического типа действия [40]. К ним относится и **актовегин**. Он представляет собой депротеинизированный гемодиализат высокой степени очистки, получаемый методом ультрафильтрации из крови молодых телят и включающий >200 биологических субстанций [9]. Актовегин в основном состоит из веществ с низкой молекулярной массой, включая аминокислоты, биогенные амины и полиамины, сфинголипиды, гексозы, лактат, сукцинат, холин, витамины, аденозинмонофосфат и инозитолфосфолигосахариды [44]. Препарат содержит также макроэлементы (магний, натрий, кальций, фосфор) и нейроактивные микроэлементы (кремний и медь). Одним из наиболее важных макроэлементов является магний, входящий в состав многих белков и ферментов. Кроме того, магний входит в состав глутатионпероксидазы, принимающей участие в метаболизме H_2O_2 , приводящем к образованию глутатиона [27, 28].

Результатов, полученных при исследованиях по назначению нейропротективной терапии больным с алкогольным поражением нервной системы пока недостаточно – есть лишь единичные сообщения о применении актовегина. Доклинические исследования показали, что на молекулярном уровне актовегин улучшает утилизацию и захват кислорода, а также энергетический метаболизм и усвоение глюкозы, которая служит основным источником энергии для ЦНС [36]. Известно, что переносчики глюкозы играют важную роль в нейрональном гомеостазе и утилизации глюкозы. Нарушение гомеостаза глюкозы в ЦНС приводит к изменению нейрональной активности и когнитивных функций, что особенно значимо для гиппокампа – области мозга, связанной с обучением и памятью [13].

Лечение алкогольной энцефалопатии – один из ведущих компонентов терапии неотложных состояний, связанных с приемом этанола [10]. Из множества лекарственных средств, применяемых в лечении энцефалопатии, универсальные нейрометаболические свойства, в том числе нейропротективные, подтверждены у препарата актовегин. Нередко последний назначают в комплексной терапии для купирования алкогольного абстинентного синдрома (по 2 мл внутримышечно или внутривенно).

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 с психоэмоциональными (тревога, депрессия, астения) и когнитивными нарушениями, был проведен 14-дневный курс внутривенной терапии актовегином в дозе 1000 мг/сут. 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, проанализированы результаты функциональной магнитно-резонансной томографии до и после курса внутривенных инфузий актовегина, продемонстрировавшие рост активации 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 [33].

В составе комплексного лечения при хроническом алкоголизме применяют препараты, влияющие на систему ГАМК, которые улучшают метаболизм ГАМК при хронической алкогольной интоксикации и после отмены этанола. Фармакологические эффекты обу-

словлены, как показано экспериментально, прямым влиянием на ГАМК в рецепторно-канальном комплексе, оказывают нейрометаболическое действие на обменные процессы в мозге, влияют на уровень энергетических реакций, улучшают утилизацию глюкозы и кровоснабжение мозга, повышают устойчивость мозга к гипоксии, стимулируют анаболические процессы в нейронах [23].

К ним относят **ГАМК (аминалон)**, которая применяется в клинике алкоголизма для лечения постабстинентных и постделириозных состояний астении, астенодепрессивных, апатических и депрессивных состояний, а также при алкогольной энцефалопатии и полинейропатии. Назначают в таблетках; суточная доза составляет 3,0–3,75 г и делится на 3 приема; продолжительность лечения устанавливают индивидуально [9].

В клинике алкоголизма также используют **пикамилон**. В период абстинентного синдрома его используют для устранения общей слабости, вялости, чувства тревоги. Наиболее адекватно применение пикамилона у больных с астеноневротическими расстройствами в структуре патологического влечения к алкоголю – при астении, эмоциональной лабильности, напряженности, гиперстезии, неустойчивом фоне настроения. На фоне приема препарата у больных исчезают тревожность, астения, аффективная лабильность, нормализуется ночной сон (сокращается время засыпания, увеличивается глубина сна), пациенты становятся более спокойными и сдержанными. Замечена эффективность курсового применения пикамилона у больных алкоголизмом, перенесших черепно-мозговую травму, в также с проявлениями энцефалопатии [13].

Пикамилон назначают больным хроническим алкоголизмом в период абстиненции (внутривенно или внутримышечно по 100 мг/сут курсом 6–15 дней или в таблетках по 100–150 мг/сут в течение 5–7 дней) или вне острого периода абстиненции (в дозе 40–60 мг/сут в течение 1 мес) [9].

Аминофенилмасляная кислота (фенибут) – ноотропный препарат с анксиолитическим и антиоксидантным эффектом. Он улучшает функциональное состояние мозга за счет нормализации метаболизма тканей и влияния на мозговое кровообращение (увеличивает объемную и линейную скорость мозгового кровотока, уменьшает тонус сосудов мозга, улучшает микроциркуляцию, оказывает антиагрегантное действие). Способствует снижению или исчезновению чувства тревоги, напряженности, беспокойства и страха, нормализует сон. Препарат уменьшает проявления астении и вегетативные симптомы (в том числе головную боль, ощущение тяжести в голове, нарушения сна, раздражительность, эмоциональную лабильность), повышает умственную работоспособность, поэтому особенно показан больным в период алкогольного абстинентного синдрома, протекающего с тревожным компонентом, а также для купирования психопатологических и со-

матовегетативных расстройств. В настоящее время рекомендуют использование фенибута в дозе 250–500 мг 3 раза в течение дня и 750 мг на ночь с постепенным понижением суточной дозы [9].

Фонтурацетам (фенотропил) относится к циклическим производным ГАМК и является фенильным производным пиратацетамового ряда (М-карбамоил-метил-4-фенил-2-пирролидон), близким по химическому строению к эндогенным медиаторам. Поскольку фонтурацетам действует на большинство нейромедиаторных систем, он обладает и широким терапевтическим диапазоном. При алкогольной зависимости его применяют с целью уменьшения явлений астении, депрессии, интеллектуально-мнестических нарушений [3].

Результаты двойного слепого рандомизированного плацебоконтролируемого исследования фонтурацетама подтвердили его положительное действие. В составе комплексного лечения он оказывает положительное действие на психопатологическую, соматовегетативную и неврологическую симптоматику при абстинентном синдроме и постабстинентном состоянии – у всех пациентов отмечено значительное улучшение состояния к 3–7-му дню терапии. Кроме того, препарат оказывает влияние на осознанное влечение к алкоголю. Редукция данного компонента синдрома быстрее достигается при использовании фенотропила в дозе 300 мг.

Результаты экспериментально-психологического исследования показали положительное влияние фонтурацетама на мнестические функции (оперативное запоминание, отсроченное воспроизведение) и свойства внимания (концентрация, устойчивость, распределение, объем). Собственно ноотропный эффект фенотропила у больных с зависимостью от алкоголя становился клинически заметным не ранее чем через 4 нед терапии. Высокая эффективность и оптимальный профиль безопасности фонтурацетама позволяют рекомендовать его для использования в комплексных терапевтических программах в стационарных и амбулаторных условиях при лечении больных с зависимостью от алкоголя [14].

Таким образом, ноотропные препараты занимают значительное место в лечении хронического алкоголизма, в том числе сочетающегося с различными соматическими и неврологическими расстройствами у пациентов разного возраста.

* * *

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Барденштейн Л.М., Герасимов Н.П., Можгинский Ю.Б. и др. Алкоголизм, наркомании, токсикомании. Учеб. пособие / М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007; 55 с.
2. Андрианова Е.Д., Дамулин И.В., Сиволап Ю.П. Когнитивные расстройства при алкоголизме // Наркология. – 2013; 12 (6): 79–85.
3. Ахалкина В.И., Воронина Т.А. Спектр фармакологических эффектов Фенотропила // Фарматека. – 2005; 13: 12–3.
4. Ахрамейко А.В. Современные аспекты лечения алкоголизма // Молодой ученый. – 2015; 19: 255–9.

5. Беленичев И.Ф., Павлов С.В., Соколик Е.П. и др. Новые возможности лечения алкогольной болезни. Перспективы применения Цереброкурина // *Международ. неврол. журн.* – 2009; 1: 105–19.
6. Востриков В.В. Место пирacetамов в современной практической медицине // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* – 2017; 15 (1): 14–25.
7. Востриков В.В., Цыган В.Н., Нурманбетова Ф.Н. и др. Кортиксин в терапии постабстинентного синдрома у больных алкоголизмом. Лечащий врач [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2005/06/4532712/>
8. Горина А.С., Колесниченко Л.С. Аминокислоты сыворотки крови и мочи у детей с синдромом Аспергера // *Сиб. мед. журн.* – 2011; 7: 69–73.
9. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>
10. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга / М.: Медицина, 2001; 328 с.
11. Ерышев О.Ф., Рыбакова Т.Г., Шабанов П.Д. Алкогольная зависимость: Формирование. Течение. Противорецидивная терапия / СПб: ЭЛБИ-СПб, 2002; 189 с.
12. Жернова Е.В., Лосенков И.С., Вялова Н.М. и др. Протективный эффект кортексина в условиях индуцированного окислительного стресса и под влиянием этанола на модели лимфоцитов периферической кровяной системы // *Фундаментальные исследования.* – 2012; 7 (2): 314–8.
13. Зозуля И.С., Мартынюк В.Ю., Майструк О.А. Нейропротекторы, ноотропы, нейрометаболиты в интенсивной терапии поражений нервной системы / К., 2005; 130 с.
14. Иванец Н.Н., Винникова М.А., Мохначев С.О. и др. Терапевтическая эффективность и безопасность использования фенотропила у больных с зависимостью от алкоголя // *Вопросы наркологии.* – 2008; 4: 16–32.
15. Камчатнов П.Р., Воробьева О.В., Рачин А.П. Коррекция эмоциональных и когнитивных нарушений у пациентов с хронической ишемией головного мозга // *Журн. неврол. и психиат. им. С.С. Корсакова.* – 2014; 4: 52–6.
16. Кулагин А.В. Научные основы создания системы реабилитации лиц с различными формами зависимости (никотиновая, алкогольная, наркомания, токсикомания) и медико-экономические оценки ее эффективности. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб: Б.и., 2005; 21 с.
17. Ловать М.Л., Винникова М.А., Козырева Н.А. и др. Влияние ноотропного препарата семакс на поведенческие признаки абстинентного синдрома и влечение к алкоголю у белых крыс, а также оценка его клинической эффективности и безопасности у пациентов, страдающих алкогольной зависимостью // *Нейрохимия.* – 2008; 25 (1–2): 49–56.
18. Надеждин А.В. Возрастные особенности наркологических заболеваний. Руководство по наркологии. Под ред. Н.Н. Иванца / М.: Медпрактика-М, 2002; Т. 1: с. 408–22.
19. Петрухин А.С., Пылаева О.А. Церебролизин в педиатрической и неврологической практике // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* – 2014; 1–2: 75–80.
20. Потупчик Т.В., Веселова О.Ф., Эверт Л.С. Фармакодинамические аспекты применения ноотропных средств при когнитивных нарушениях // *Фарматека.* – 2014; 13: 90–5.
21. Потупчик Т.В., Веселова О.Ф., Эверт Л.С. и др. Спектр фармакологических эффектов глицина // *Врач.* – 2015; 12: 14–7.
22. Разводовский Ю.Е. Медико-социальные аспекты алкоголизма / Гродно, 2005; 128 с.
23. Родинский А.Г., Демченко Т.В., Романенко Л.А. Медиаторные и метаболические свойства ГАМК в нервной системе (обзор литературы) // *Вестник проблем биологии и медицины.* – 2014; 2: 38–44.
24. Румянцева С.А., Федин А.И., Сохова О.Н. Антиоксидантная терапия ишемических поражений головного мозга // *Журн. неврол. и психиат. им. С.С. Корсакова.* – 2011; 4: 28–31.
25. Селин А.А., Лобышева Н.В., Воронцова О.Н. Механизм действия глицина как протектора нарушения энергетики тканей мозга в условиях гипоксии // *Бюлл. эксперим. биологии и медицины.* – 2012; 1: 52–5.
26. Сиволап Ю.П. Злоупотребление алкоголем и фармакотерапия алкоголизма // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* – 2014; 6 (3): 4–9.
27. Старчина Ю.А. Применение Актовегина в неврологии // *Фармакотерапия.* – 2010; 63–7.
28. Старчина Ю.А. Нейропротективная терапия в клинической практике // *Фарматека.* – 2012; 14: 65–9.
29. Страхов В.В., Попова А.А., Федоров В.Н. Результаты исследования нейропротекторной эффективности препарата «Семакс» // *Офтальмолог. ведомости.* – 2014; 7 (4): 43–51.
30. Сыропятов О.Г., Дзержинская Н.А. Патогенез и биологическое лечение алкоголизма (Пособие для врачей) / УВМА, 2000; 46 с.
31. Умарова Х.Я., Чугунов А.В., Казаков А.Ю. Применение Биотредина в практике невролога // *Неврол. и психиат.* – 2014; 94 (6): 49–52.
32. Шавловская О.А. Алкогольные поражения нервной системы. Нейропротективная терапия // *Эффект. фармакотер.* – 2014; 17: 16–24.
33. Шавловская О.А. Применение актовегина при нейропротективной терапии больных с цереброваскулярными заболеваниями // *Журн. неврол. и психиат. им. С.С. Корсакова.* – 2013; 6: 74–6.
34. Шешегова Е.В., Тюкина Е.С., Нарциссов Я.Р. и др. Биотредин в педиатрической практике // *Врач.* – 2016; 12: 27–30.
35. Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической практике // *Неврол. журн.* – 2016; 6: 4–12.
36. Brann D., Bhat G., Lamar C. et al. Gaseous transmitters and neuroendocrine regulation // *Neuroendocrinology.* – 1997; 65: 385–95.
37. Caram-Salas N., Reyes-Garcia G., Medina-Santillán R. et al. Thiamine and cyanocobalamin relieve neuropathic pain in rats: synergy with dexamethasone // *Pharmacology.* – 2006; 77 (2): 53–62.
38. Chinchilla A., Lopez-Ibor J., Vega M. et al. CDP-colina en la evolucion de lasfuncionesmentales en el sindrome de abstinenciaalcoholica // *Psiquiatria Biologica.* – 1995; 2: 171–5.
39. Cohen B. GABA-transaminase, the liver and infantile autism // *Med. Hypotheses.* – 2001; 57 (6): 673–4.
40. Dhar-Mascareno M., Sacramo J. Hypoxia – reoxygenation – induced mitochondrial damage and apoptosis in human endothelial cells // *Free Radic. Biol. Med.* – 2005; 38 (10): 1548–54.
41. Kaáuzna-Czaplińska J., Michalska M., Rynkowski J. Determination of tryptophan in urine of autistic and healthy children by gas chromatography/mass spectrometry // *Med. Sci. Monit.* – 2010; 16 (10): 488–92.
42. Idrus N., McGough N., Riley E. et al. Administration of memantine during withdrawal mitigates overactivity and spatial learning impairments associated with neonatal alcohol exposure in rats // *Alcohol Clin. Exp. Res.* – 2014; 38 (2): 529–37.
43. Krupitsky E., Neznanova O., Masalov D. et al. Effect of memantine on cue-induced alcohol craving in recovering alcohol-dependent patients // *Am. J. Psychiatry.* – 2007; 164 (3): 519–23.
44. Machicao F., Muresanu D., Hundsberger H. et al. Pleiotropic neuroprotective and metabolic effects of Actovegin's mode of action // *J. Neurol. Sci.* – 2012; 322: 222–7.
45. Neuropeptide Y. Its multiple effects in the CNS and potential clinical significance // *Neurology.* – 2009; 72 (11): 1016–20.
46. Renshaw P., Daniels S., Lundahl L. et al. Short-term treatment with citicoline (CDP-choline) attenuates some measures of craving in cocaine-dependent subjects: a preliminary report // *Psychopharmacology.* – 1999; 142: 132–8.
47. Secades J. Citicoline: pharmacological and clinical review, 2010 update // *Rev. Neurol.* – 2011; 52 (2): 1–62.
48. Takei N., Nawa H. mTOR signaling and its roles in normal and abnormal brain development // *Front. Mol. Neurosci.* – 2014; 7: 28–33.
49. Yao J., Sun J., Zhao Q. et al. Neuregulin-1/ErbB4 signaling regulates Kv4.2-mediated transient outward K⁺ current through the Akt/mTOR pathway // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* – 2013; 305 (2): 197–206.

NOOTROPIC DRUGS IN THE COMBINATION THERAPY OF CHRONIC ALCOHOLISM

T. Potupchik¹, Candidate of Medical Sciences; T. Lopatina¹; V. Lopatin²

¹Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University

²Krasnoyarsk Territorial Narcology Dispensary One, Krasnoyarsk

The paper gives data on the use of nootropic drugs that may be used in the combination therapy of chronic alcoholism.

Key words: drug addiction, ethanol, alcoholism, withdrawal syndrome, cognitive impairment, nootropics.

For citation: Potupchik T., Lopatina T., Lopatin V. Nootropic drugs in the combination therapy of chronic alcoholism // *Vrach.* – 2018; 29 (11): 21–29. <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-11-04>