

Динамика симптомов синдрома отмены алкоголя в процессе лечения нооклерин (деанола ацеглумат)

Т.В. АГИБАЛОВА^{1, 2*}, О.Ж. БУЗИК¹, О.В. РЫЧКОВА³, А.В. СМЫШЛЯЕВ⁴, В.В. РУМБЕШТ⁵

¹Московский научно-практический центр наркологии Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия; ²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия; ³ФГБУ МЗ РФ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии» Минздрава России, Москва, Россия; ⁴ФГБУ МЗ РФ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения», Москва, Россия; ⁵ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, Россия

Цель исследования. Изучение терапевтического влияния нооклерина (деанол ацеглумат) по клиническим и биохимическим данным при алкогольном абстинентном синдроме. **Материал и методы.** Обследовали 90 больных в рамках многоцентрового открытого рандомизированного сравнительного исследования, в котором нооклерин применялся в комплексной терапии. Больные были разделены на основную (55 больных) и контрольную (35) группы (последняя лечилась без нооклерина). **Результаты и обсуждение.** При применении нооклерина (деанола ацеглумат) отмечено более выраженное уменьшение симптомов синдрома отмены алкоголя на протяжении всего периода наблюдений. Статистически значимыми оказались различия по показателям шкалы оценки отмены алкоголя (CIWA-Ar) и шкале астении (MFI-20) без избыточной активации больного. Нежелательных побочных эффектов не зарегистрировано.

Ключевые слова: синдром отмены алкоголя, нооклерин (деанола ацеглумат), алкогольная зависимость.

Alcohol withdrawal syndrome dynamics during treatment with nooclerin (deanoli aceglumas)

T.V. AGIBALOVA, O.ZH. BUZIK, O.V. RYCHKOVA, A.V. SMYSHLYAEV, V.V. RUMBESHT

Research Center for Substance Use Disorders, Moscow, Russia; Russian University for Friendship, Moscow, Russia; Federal Medical Research Center for Psychiatry and Narcology, Moscow, Russia; Central Scientific Research Institute of Health Organization and Informatization, Moscow, Russia; Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia

Objective. To study the efficacy of nooclerin (deanoli aceglumas) in alcohol withdrawal syndrome assessed by clinical and biochemical characteristics. **Material and methods.** A multicenter, open, randomized, comparative study of nooclerin in the complex treatment of alcohol withdrawal syndrome included 90 patients. The patients were randomized into nooclerin group ($n=55$) and control group ($n=35$). **Results and conclusion.** Nooclerin reduced alcohol withdrawal symptoms more significantly throughout the whole study period. There were significant between-group differences on the Clinical Institute Withdrawal Assessment of Alcohol Scale (CIWA-Ar) and the Multidimensional Fatigue Inventory (MFI-20). However, patients exhibited no excessive activity. No adverse side-effects were observed.

Keywords: alcohol withdrawal syndrome, nooclerin (deanoli aceglumas), alcohol dependence.

Несмотря на прилагаемые современным здравоохранением и обществом в целом усилия, число лиц с алкогольной зависимостью остается высоким, а последствия этой медико-социальной проблемы — тяжелыми [1]. Учитывая сложный, многофакторный патогенез алкогольной зависимости, по-прежнему актуальна задача поиска новых средств помощи больным. Общеизвестно, что такая помощь должна опираться на комплексный подход к лечению, при котором большое место занимает психофармакологическое воздействие для уменьшения интенсивности наиболее значимых симптомов наркологического заболевания.

При длительном злоупотреблении алкоголем вследствие нарушений метаболизма и развития оксидативного стресса часто поражается печень, а так-

же нервная, сердечно-сосудистая и другие системы [3—5]. Это приводит к возникновению ряда патологических симптомокомплексов, непосредственно связанных как с прямым токсическим действием этанола на клетки, «запуском» патологических реакций перекисного окисления липидов, изменением метаболизма, так и с нарушением детоксикационных функций печени. В печени накапливаются в особенно высоких концентрациях токсичные метаболиты. В результате печень становится главной мишенью для проявления токсичности и многих лекарственных препаратов [6]. Поскольку большинство лекарственных препаратов метаболизируется в печени, то при лечении алкогольной болезни формируется патологический «круг» реакций, ухудшающих функции печени, в первую очередь детоксици-

рующие, что, как следствие, также влияет на метаболизм и функции других систем организма, особенно ЦНС. Роль патологии печени в возникновении психических заболеваний обозначил еще в 1892 г. Клиппель. В отечественной литературе психические расстройства, возникающие при различных заболеваниях печени, были описаны рядом авторов. Так, психиатрами был выделен гепатоцеребральный синдром с определенными клиническими и психологическими (когнитивными) проявлениями. К числу последних относятся нарушения активности и динамики психических процессов по ригидному типу, сужение объема внимания и памяти, лабильность волевых усилий и изменения мыслительной деятельности церебрастенического типа. Для описания феноменологии нейрокогнитивных нарушений в литературе последних лет [7—11] используется термин «печеночная энцефалопатия» (hepaticencephalopathy).

Особое место в структуре симптоматики любой химической зависимости занимают проявления синдрома отмены психоактивного вещества (ПАВ). Алкогольный абстинентный синдром (ААС) — это комплекс вегетативных, соматических, неврологических и психических нарушений, которые возникают у больных алкоголизмом вслед за прекращением или резким сокращением более или менее длительной и массивной алкогольной интоксикации [2].

В соответствии со стандартами терапии состояний, связанных со злоупотреблением ПАВ, для купирования патологических симптомов синдрома отмены алкоголя предусматривается применение препаратов различных фармакологических групп в рамках проведения дезинтоксикационной, метаболической, гепатопротективной, кардиотропной и психотропной терапии¹. При этом продолжается активный поиск эффективных, безопасных и удобных в применении препаратов, которые не влияют токсически на функции печени и оказывают сочетанное действие на несколько групп симптомов, характерных для алкогольной болезни, а именно: гепатопротективное, ноотропное, антиастеническое, антиоксидантное. В этой области привлекает к себе внимание препарат нооклерин.

Нооклерин (деанола ацеглумат) — ноотропный препарат, составляющие которого оказывают нейрометаболическое действие, влияют на систему возбуждающих и тормозных аминокислот и обмен холина. По химической структуре активное вещество препарата близко к естественным метаболитам головного мозга (ГАМК, глутаминовая кислота). Были получены также данные, свидетельствующие о наличии у этого вещества антиоксидантных и гепатопротективных свойств.

Ранее проведенные клинические исследования нооклерина при коррекции ААС с астенодепрессивными или соматовегетативными нарушениями

[12—14] показали его ноотропное, антиастеническое действие, а также гепатопротективный эффект препарата; в исследованиях на животных было выявлено положительное влияние нооклерина на систему антиоксидантной защиты организма в виде повышения активности фермента супероксиддисмутазы и снижения уровня первичных продуктов перекисного окисления липидов.

Одним из преимуществ нооклерина является форма его выпуска в виде раствора для приема внутрь 200 мг/мл, содержащего в 1 чайной ложке (5 мл) 1000 мг деанола ацеглумата. Это позволяет применять препарат больным, не способным по каким-либо причинам к самостоятельному приему твердых лекарственных форм. Препарат выводится почками, что снижает лекарственную нагрузку на печень.

Цель настоящей работы — оценка терапевтического влияния нооклерина (международное непатентованное название — деанола ацеглумат, раствор для приема внутрь 200 мг/мл, флакон 100 мл) в дозе 2 г в сутки (по 1 г 2 раза в сутки) на основные проявления ААС и биохимические показатели системы антиоксидантной защиты и функций печени.

Материал и методы

Исследование проводилось по схеме многоцентрового открытого рандомизированного сравнительного изучения клинической эффективности и безопасности нооклерина.

В исследование были включены пациенты, находившиеся на стационарном лечении в наркологических отделениях Научно-практического центра наркологии, в Челябинской областной наркологической больнице и в наркологическом диспансере Калужской области, Тульском областном наркологическом диспансере №1 и в неврологическом отделении лечебного учреждения «Нефтяник» МЧС (Тюмень)².

В исследование были включены 90 больных, рандомизированные случайным образом на две группы: 1-я группа (основная) включала 55 человек, получавших стандартизированную терапию, в которую входил нооклерин; 2-я группа (контрольная) в

¹Приказ Министерства здравоохранения РФ от 4 сентября 2012 г. №124н-135н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при абстинентном состоянии, вызванном употреблением психоактивных веществ».

²В организации и проведении исследования помогли главный врач Челябинской областной наркологической больницы Б.В. Изаровский, заведующий отделением неотложной наркологической помощи Челябинской областной наркологической больницы Д.Б. Виноградов, врач наркологического диспансера Калужской области Н.Е. Богданова, заведующий наркологическим отделением Тульского областного наркологического диспансера №1 С.Н. Морозова, врачи неврологического отделения «Нефтяник» Е.С. Шичкова и Ю.В. Кузьмина.

составе 35 человек, получавших только стандартизованную терапию.

Все пациенты были мужчинами с установленным диагнозом «зависимость от алкоголя, средняя стадия» (по МКБ-10 F10.2). Все пациенты находились на стационарном лечении в связи с ААС и подписали информированное согласие.

Критериями исключения являлись психические заболевания (по МКБ-10: шизофрения — F20—F29, расстройства настроения — F30—F39, эпилепсия G40); тяжелые, декомпенсированные или нестабильные соматические, онкологические, инфекционные и другие заболевания, черепно-мозговые травмы, а также ААС, в структуре которого преобладали признаки психомоторного возбуждения; беременность. В исследование не включали также пациентов, у которых были установлены применение ноотропных и гепатотропных средств менее чем за 30 дней до включения в исследование, индивидуальная непереносимость компонентов препарата и/или отсутствие готовности к сотрудничеству, некомплаентность.

Стандартизованную терапию ААС проводили в соответствии со стандартом, утвержденным Минздравом России. Всем больными назначали одни и те же лекарственные препараты: диазепам в растворе 20—40 мг в сутки, внутримышечно, 2 раза в день, витамины В₁ и В₆.

Если в терапию включали нооклерин, то его назначали ежедневно в виде раствора для приема внутрь 200 мг/мл с 1-го по 10-й день перорально в суточной дозе 2000 мг, по 1 г 2 раза в сутки, последний прием не менее чем за 4 ч до сна в сочетании со стандартизированной терапией ААС.

Данные об обследовании больных приведены в **табл. 1**.

Для оценки выраженности ААС применяли шкалу оценки состояния отмены алкоголя, разрабо-

танную Клиническим институтом фонда исследования зависимости (CIWA-Ar) [15], которая позволяет оценивать основные симптомы синдрома отмены алкоголя и их выраженность в динамике. Она отличается высокой валидностью и надежностью и используется во многих зарубежных и отечественных исследованиях.

Статистический анализ результатов исследования проводили методами непараметрической статистики с помощью пакета прикладных программ Statistica 10.0 (США). При выборе метода учитывали нормальность распределения выборок, которую оценивали с помощью W-теста Шапиро—Уилка (Shapiro—Wilk's W-test). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$ (при статистической мощности более 80%). Для определения различий между группами количественных данных использовали U-тест Манна—Уитни (Mann—Whitney U-test), учитывающий ненормальный характер распределения данных в выборке. Форма представления всех количественных данных в работе: среднее \pm стандартное отклонение (Mean \pm Standart Deviation).

Результаты и обсуждение

Все больные поступили с признаками ААС, во второй стадии зависимости от алкоголя.

Возраст больных варьировал от 25 лет до 51 года. Возраст пациентов к периоду начала систематического злоупотребления спиртными напитками составлял от 16 до 28 лет. Длительность заболевания была от 2,5 года до 22 лет. Длительность запоев была от 3 до 14 дней. Интервалы между запоями в среднем длились от 1 нед до 2 мес, в отдельных случаях — до 3 мес. Толерантность больных в среднем составила от 0,5 до 1,5 л водки в сутки. Основная и контрольная группа по клинико-динамическим параметрам алкогольной зависимости достоверно не различа-

Таблица 1. Обследование пациентов основной и контрольной групп

Метод	До начала лечения (первые 24 ч после поступления в стационар)	3-и сутки	10-е сутки
Подписание информированного согласия	x		
Сбор анамнеза	x		
Оценка соответствия критериям включения/исключения	x		
Оценка общего соматического состояния	x	x	x
Регистрация симптомов по шкале оценки состояния отмены алкоголя по CIWA-AR	x	x	x
Регистрация частоты сердечных сокращений	x	x	x
Измерение уровня артериального давления	x	x	x
Оценка астении по шкале астении MFI-20	x	x	x
Биохимический анализ крови с определением состояния функции печени (АЛС, АСТ, ГГТ)	x	x	x
Общий анализ мочи	x		x
Назначение лечения	x	x	x
Регистрация нежелательных явлений	x	x	x

Таблица 2. Основные клинические показатели алкогольной зависимости у больных основной и контрольной групп

Показатель	Основная группа (n=55)		Контрольная группа (n=35)	
	абс.	%	абс.	%
Формирование ААС (от начала систематического употребления)				
Менее 1 года	1	1,8	0	—
От 1 года до 3 лет	10	18,2	7	20
Более 3 лет	44	80	28	80
Средняя продолжительность псевдозапаев				
До 3 дней	2	3,6	1	2,8
От 3 до 7 дней	50	91	33	94,4
Более 7 дней	3	5,4	1	2,8

Таблица 3. Динамика показателей ААС в исследованных группах по шкале CIWA-Ar, баллы

Группа больных	Период обследования	Тревога	Слуховые феномены	Головная боль	Зрительные нарушения	Ясность сознания	Суммарный балл
Основная (n=55)	До лечения	4,11±0,66	2,38±0,95	3,00±1,40	2,55±1,12	1,36±1,14	15,73±5,29
	3-и сутки	1,87±1,32	1,04±1,02	1,16±0,90	1,15±1,01	0,33±0,61	6,04±3,97
	10-е сутки	0,24±0,43	0,22±0,42	0,33±0,51	0,20±0,40	0,09±0,29	1,11±1,52
Значение критерия Z Вилкоксона	До лечения — 3-и сутки	13,30	8,86	15,92	9,75	8,52	18,82
	До лечения — 10-е сутки	42,98	15,56	15,70	15,23	9,54	22,61
	3-и сутки — 10-е сутки	9,47	6,42	8,12	7,53	3,45	11,02
Контрольная (n=35)	До лечения	4,11±0,76	2,40±1,03	3,46±1,31	2,54±0,92	1,83±1,27	17,20±4,39
	3-и сутки	2,54±1,24	1,23±0,73	1,86±1,03	1,40±0,88	0,97±0,98	9,03±3,58
	10-е сутки	0,89±0,87	0,20±0,41	0,89±0,93	0,34±0,48	0,29±0,46	2,89±1,81
Значение критерия Z Вилкоксона	До лечения — 3-и сутки	7,94	8,09	11,17	7,69	6,91	19,50
	До лечения — 10-е сутки	20,98	12,72	12,73	13,50	8,56	23,39
	3-и сутки — 10-е сутки	9,05	9,85	7,69	7,80	4,68	15,13

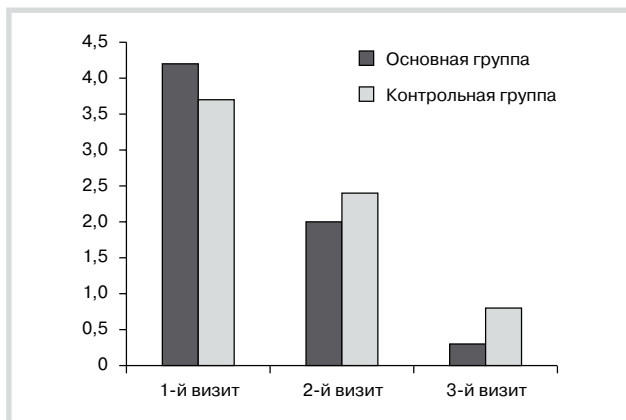
Примечание. Здесь и в табл. 4, 5: при сравнении показателей для каждой группы использован критерий Z Вилкоксона (для зависимых выборок); уровень значимости различий $p < 0,001$ для всех сравниваемых показателей и всех попарных сравнений.

лись. Более подробно клиническая характеристика больных представлена в **табл. 2**.

Для оценки влияния деанола ацеглумата на скорость редукции основных симптомов ААС (нейровегетативных, астенических, психических, соматических) была проведена регистрация симптомов по шкале CIWA-Ar в группах до лечения, а затем на 3-и и 10-е сутки от начала терапии. По всем показателям отмечено улучшение показателей общего состояния на протяжении всего периода наблюдений, особенно заметное в группе пациентов, получающих нооклерин (**табл. 3**).

При анализе полученных данных показатели каждой из групп сравнивали по периодам обследования. Проводили также и межгрупповое сравнение; использовали критерий Манна—Уитни для независимых выборок. Ограниченный объем статьи не

позволяет привести все полученные данные, но следует заметить, что на этапе скрининга, до начала лечения, пациенты обследованных групп не различались значимо по показателям нейровегетативных, астенических, психических, соматических симптомов ААС. Этот результат ожидаем и подтверждает важный факт сопоставимости исследуемых групп. Ко 2-му и, особенно, к 3-му визиту различия между обследованными группами достигали уже статистически значимого уровня. Наиболее выраженные изменения касались основной группы, пациенты которой помимо стандартизированной терапии получали нооклерин. Статистически значимыми оказались различия по показателям тревоги, головной боли, симптомам зрительных нарушений и показателю состояния сознания; тогда как динамика патологических слуховых феноменов от проводимой те-



Динамика тревоги в структуре ААС в исследованных группах по CIWA-Ag.

По оси ординат — баллы.

рапии не зависела. Суммарный балл по шкале CIWA-Ag был значимо ниже на 3-и и 10-е сутки терапии в основной группе.

Обращает на себя внимание факт, что, как показывают данные, тревога у пациентов основной группы, получавших препарат нооклерин, нивелировалась уже на 3-й день, в то время как у больных, не получавших нооклерин, — только на 10-е сутки. При этом средний балл уровня тревоги достоверно оставался выше по сравнению с основной группой (см. рисунок). Показатель критерия Манна—Уитни подтверждает значимость различий показателя тревоги в группах, получавших и не получавших нооклерин, к концу оцениваемого периода.

Проявления астении определяли по шкале MFI-20. Оценивались также формы астении, как общая астения, физическая астения, понижение активности, психическая астения и снижение мотивации. В основной группе было отмечено более выраженное снижение симптомов общей астении, повышение активности, улучшение мотивации (табл. 4). Значимость этих изменений подтверждается и межгрупповым сравнением, выполненным с использованием критерия Манна—Уитни.

С целью изучения гепатопротективного эффекта и безопасности нооклерина проводили регистрацию следующих биохимических показателей крови: активности ферментов АЛТ, АСТ, ГГТ и содержание билирубина. Динамика показателей активности ферментов представлена в табл. 5.

Изучение динамики изменения лабораторных показателей в течение первых 10 дней терапии ААС в основной и контрольной группах выявило улучшение ферментативной активности печени в группах, но с тенденцией к более быстрому ее восстановлению у пациентов основной группы. Межгрупповые сравнения не показали значимых различий (кроме показателя ГГТ, уровень которого ниже, а выраженность редукции от исходных значений к концу лечения выше у больных, получавших нооклерин); однако динамика показателей, отражающих гепатопротективный эффект проводимого лечения, видна и по данным табл. 5.

Оценивая эффективность применения нооклерина в целом, можно отметить наличие гепатопротективной активности нооклерина, что свидетельствует о безопасности его применения.

Полученные данные показали, что использование этого препарата позволяет быстрее воздействовать на ААС, тем самым позволяя на более ранних сроках включать пациентов в психотерапевтические программы, что в свою очередь должно положительно сказаться на качестве и продолжительности последующих ремиссий. Учитывая фармакологические свойства и безопасность препарата, полагаем целесообразным провести его исследование в режиме приема препарата на протяжении 2 мес у больных с III стадией алкогольной зависимости. Это могло бы дать возможность более активно включать таких пациентов в реабилитационный процесс.

Таким образом, в настоящем исследовании установлена эффективность нооклерина при его использовании в комплексной терапии ААС. Было отмечено статистически достоверное уменьшение выраженности симптомов по шкале оценки состояния

Таблица 4. Динамика показателей астении в исследованных группах по шкале MFI-20, баллы

Показатель		Общая астения	Пониженная активность	Снижение мотивации
Основная группа (n=55)	До лечения	17,38±1,91	16,27±1,98	15,45±2,36
	3-и сутки	12,35±3,44	12,13±2,82	11,02±3,62
	10-е сутки	5,80±1,47	5,42±1,41	5,69±2,53
Значение критерия Z Вилкоксона	До лечения — 3-и сутки	16,23	13,99	14,11
	До лечения — 10-е сутки	57,29	41,33	31,36
	3-и сутки — 10-е сутки	19,71	21,49	15,21
Контрольная группа (n=35)	До лечения	17,54±1,52	17,09±1,84	17,09±1,92
	3-и сутки	15,86±1,97	15,89±2,25	16,11±2,48
	10-е сутки	8,09±1,70	11,00±1,51	9,14±1,77
Значение критерия Z Вилкоксона	До лечения — 3-и сутки	13,29	15,31	9,03
	До лечения — 10-е сутки	34,92	36,02	28,40
	3-е сутки — 10-е сутки	22,67	20,71	18,50

Таблица 5. Динамика лабораторных показателей в исследованных группах (Ед/л)

Показатель		АСТ	АЛТ	ГГТ
Основная группа (n=55)	До лечения	83,0±85,6	67,3±78,4	119,3±120,4
	3-и сутки	78,5±133,8	59,1±55,35	95,4±84,2
	10-е сутки	35,4±23,7	38,2±28,6	64,9±36,5
Значение критерия Z Вил-коксона и уровень значимости	До лечения — 3-и сутки	0,23 p=0,8	1,48 p=0,14	3,58 p<0,01
	До лечения — 10-е сутки	4,6 p<0,001	3,63 p<0,01	4,28 p<0,001
	3-и сутки — 10-е сутки	2,46 p<0,05	4,58 p<0,001	4,07 p<0,001
Контрольная группа (n=35)	До лечения	95,4±100,9	111,5±176,2	160,9±163,2
	3-и сутки	83,8±87,8	69,1±64,2	115,8±106,7
	10-е сутки	49,5±49	50,0±47,7	80,3±48,9
Значение критерия Z Вил-коксона и уровень значимости	До лечения — 3-и сутки	1,98 p=0,06	1,66 p=0,11	2,31 p<0,05
	До лечения — 10-е сутки	4,24 p<0,001	2,31 p<0,05	3,39 p<0,01
	3-и сутки — 10-е сутки	3,45 p<0,01	4,74 p<0,001	3,24 p<0,01

отмены алкоголя (СИВА-Аг) на 3-и и 10-е сутки от начала терапии в группе больных, лечившихся нооклерином, по сравнению с контрольной группой. Применение нооклерина позволяет более быстро устранить астенический симптомокомплекс в рамках ААС, добиться восстановления активности больных. Использование нооклерина способствует сокращению времени купирования ААС, более быстрой редукции симптомов астении, улучшению субъективного самочувствия больного без избыточной активации. Нооклерин способствует также улучшению биохимических показателей, характеризующих функции печени.

Важно, что нооклерин не вызывает побочных эффектов, и в этом отношении можно констатировать его безопасность для пациентов.

В нашем исследовании не изучалась динамика патологического влечения к алкоголю, однако по общему клиническому состоянию и поведению больных симптомов, свидетельствующих об его активации, отмечено не было.

Нооклерин можно рассматривать как препарат, позволяющий повысить эффективность терапии, направленной на купирование ААС, за счет сочетания ноотропного, антиастенического, антиоксидантного и гепатопротективного действий. Препарат также позволяет оптимизировать лечение пациентов с алкогольной зависимостью.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Global status report on alcohol and health — 2014 ed. www.who.int. World Health Organization 2014;86. Дата обращения: 28.02.17.
- Альтшулер В.Б. *Алкоголизм*. М.: ГЭОТАР Медиа; 2010. [Altshuler VB. *Alcoholism*. М.: GEOTAR-Media; 2010. (In Russ.)].
- Абдуллаев Т.Ю. *Роль патологии печени в клинике алкоголизма*: Дис. ... к.м.н. М. 2001. [Abdullaev TYu. *Role of liver pathology in the clinic of alcoholism*: Dis. ... k.m.n. M. 2001. (In Russ.)].
- Агibalова Т.В., Тучин П.В., Гуревич Г.Л., Недобильский О.В., Шутова С.В., Кузнецов А.Г. Анализ эффективности результатов лечения больных алкогольной зависимостью с алкогольной полинейропатией. *Наркология*. 2014;6:64-67. [Agibalova TV, Tuchin PV, Gurevich GL, Nedobylsky OV, Shutova SV, Kuznetsov AG. Efficiency of Treatment of Alcohol-dependent Patients with Alcoholic Polyneuropathy. *Narcology*. 2014;6:64-67. (In Russ.)].
- Агibalова Т.В., Рычкова О.В., Кузнецов А.Г., Гуревич Г.Л., Вальчук Д.С., Петров А.Д. Алкогольная зависимость и нарушения психической адаптации (использование инъекционной формы налтрексона пролонгированного действия). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова (Алкоголизм)*. 2013;113:6:2:63-68. [Agibalova TV, Rychkova OV, Kuznetsov AG, Gurevich GL, Val'chuk DS, Petrov AD. Alcohol dependence and mental adaptation disorders (the use of injectable extended-release naltrexone). *Journal of Neurology and Psychiatry S.S. Korsakov*. 2013;113:6:2:63-68. (In Russ.)].
- Чиркин А.А. Молекулярные механизмы повреждения печени. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2000;1:27-34. [Chirkin AA. Molecular mechanisms of liver damage. *Immunopathology, Allergology, Infectology*. 2000;1:27-34. (In Russ.)].
- Amodio P, Montagnese S, Gatta A, Morgan MY. Characteristics of minimal hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis*. 2004;19:253-267. <https://doi.org/10.1023/B:MEBR.0000043975.01841.de>
- Lohr J, Acara M. Effect of dimethylaminoethanol, an inhibitor of betaine production, on the disposition of choline in the rat kidney. *J Pharmacol Exp Ther*. 1990;252(1):154-158. PubMed 2405150.
- Malanga G, Aguiar M, Martinez H, Puntarulo S. New insights on dimethylaminoethanol (DMAE) features as a free radical scavenger. *Drug Metab Lett*. 2012;6(1):54. <https://doi.org/10.2174/187231212800229282>
- Weissenborn K, Ennen JC, Schomerus H, Ruckert N, Hecker H. Neuropsychological characterization of hepatic encephalopathy. *J Hepatol*. 2001;34:768-773:PII:0168-8278(01)00026-5. [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(01\)00026-5](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(01)00026-5)

11. Weissenborn K, Giewekemeyer K, Heidenreich S, Bokemeyer M, Berding G, Ahl B. Attention, memory, and cognitive function in hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis.* 2005;20:359. <https://doi.org/10.1007/s11011-005-7919-z>
12. Альтшулер И.Б., Кравченко С.Л., Корольков А.И., Козырева А.В. О клинической эффективности препарата нооклерин (деанолаацеглумат) при лечении больных алкоголизмом. *Наркология.* 2013;11:55-60. [Altshuler IB, Korolkov SL, Kravchenko AI, Kozyreva AV. Analysis of the therapeutic effect of nooclerin on alcohol withdrawal syndrome, cognitive disorders and liver dysfunctions in alcoholic patients. *Narcology.* 2013;11:55-60. (In Russ.)].
13. Кожина Т.А., Гофман А.Г., Немкова Т.И., Шейн В.В., Ромашкина Н.В. Нооклерин (деанола ацеглумат) в практике купирования алкогольного абстинентного синдрома. *Наркология.* 2016;5:48-58. [Kozhinova TA, Gofman AG, Nemkova TI, Shein VV, Romashkina NV. Nooclerin (Deanol aceglumate) in patients with alcohol abstinent syndrome. *Narcology.* 2016;5:48-58. (In Russ.)].
14. Брюн Е.А., Соболев Е.А., Новиков Е.М., Савченко Л.М., Булатников А.Н., Соборникова Е.А., Матис О.А., Вдовин А.С., Романов А.С., Скрябин В.Ю., Орлов А.В., Нечаев М.О., Застрожин М.С. Клинические результаты применения нооклерина (деанолаацеглумата) в лечении алкогольного абстинентного синдрома. *Наркология.* 2017;1:45-54. [Bryun EA, Sobolev EA, Novikov EM, Savchenko LM, Bulatnikov AN, Sobornikova EA, Matis OA, Vdovin AS, Romanov AS, Skryabin VYu, Orlov AV, Nechaev MO, Zastrozhin MS. Clinical results of nooclerin (deanola atseglumat) in the treatment of alcohol withdrawal syndrome. *Narcology.* 2017;1:45-54. (In Russ.)].
15. Sullivan JT, Sykora K, Schneiderman J, Naranjo CA, Sellers EM. Assessment of alcohol withdrawal: The revised Clinical Institute Withdrawal Instrument for Alcohol Scale (CIWA-Ar). *British Journal of Addiction.* 1989;84:1353-1357. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.1989.tb00737.x>