

КОГНИТИВНЫЕ нарушения и эпилептический синдром при алкоголизме

Маркова Виктория Валерьевна

Кафедра нервных болезней ГБОУ ВПО ЮУГМУ

Особенности метаболизма алкоголя

- Отсутствуют специфические рецепторы
- Дозозависимые эффекты
- Прямые эффекты употребления
- Непрямые эффекты употребления (связанные с плохим питанием – энцефалопатия Вернике)

Эффекты низких доз алкоголя

- влияние на моноаминергическую трансмиссию
- уменьшение эмоциональной напряженности, возникновение эйфории

Протективные эффекты низких доз алкоголя

- повышение уровня холестерина высокой плотности
- повышение чувствительности к инсулину
- предотвращение клеточной агрегации
- повышение фибринолиза
- снижение активности фибрина
- цитопротекция глии за счет противовоспалительного и антиоксидантного действия

НО если дозы большие – повышается риск всех сосудистых событий.

При генотипе Apo E 4 даже средние дозы являются фактором риска ишемического инсульта

Эффекты высоких доз алкоголя

- повышает ГАБА активность (тормозящую)
- подавляет синтез аминокислот
- блокирует NMDA-рецепторы, что приводит к хроническому повышению уровня глутамата и эксайтотоксичности
- дефицит тиамина облегчает выделение глутамата и усиливает прямые эффекты

Оказывают на человека анксиолитическое и седативное действие

Синдромы алкогольного поражения нервной системы

- Энцефалопатия Гайе-Вернике-Корсакова
- Корсаковский психоз
- Пеллагра
- Алкогольная деменция
- Синдромы дегенерации мозолистого тела (синдром Маркиафавы-Беньямини)
- Центральный миелинолиз моста
- Прогрессирующая мозжечковая дегенерация.
- Энцефалопатия, связанная с циррозом печени.
- Полинейропатия.
- Миопатия.

Факторы, влияющие на степень когнитивного дефицита

- возраст начала зависимости
- пол (когнитивный дефицит, вызванный злоупотреблением алкоголем, более выражен у женщин)
- тяжесть абзуса
- количество принимаемого алкоголя
- частота абстиненций

Восстановление функций возможно за счет **нейропластичности** (после прекращения эксцесса усиливается глиальный и дендритный рост)

Алкогольная деменция

10% деменций молодого возраста (до 65 лет)

Деменции с ранним началом:

хирургические вмешательства при ЧМТ 25%,

алкогольная 15%,

ВИЧ 8%,

лобно-височная 3%

Равное количество мужчин и женщин.

Частично обратимая деменция:

улучшение возможно через 2 месяца после отказа от алкоголя.

Патогенез алкогольной деменции

- Прямое токсическое действие алкоголя, при равном употреблении непрогнозируемое развитие, даже в отсутствие ЧМТ и печеночной недостаточности
- Алиментарный фактор: мальабсорбция, дефицит В1, В6, В12, калия, магния, никотиновой, аскорбиновой, фолиевой кислот
- Снижение уровня ГАМК (тормозной медиатор), повышение уровня глутамата (возбуждающий медиатор)
- Нарушение метаболизма ацетилхолина
- Повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера

Критерии алкогольной деменции

- 5 и более лет алкогольной зависимости
- Минимум 4-5 стандартных доз в день (1,0-1,2 л пива, 0,5-0,6 л вина, 125 мл водки)
- Медленное прогрессирование
- Постепенное начало
- МРТ: на фоне диффузной обширной атрофии более выражена атрофия лобной доли и мозжечка, характерно расширение третьего желудочка

Характеристика алкогольной деменции

- Кортико-подкорковая с преимущественным поражением лобной доли (снижение внимания, нарушение кратковременной памяти, уплощение мышления, «лобный» юмор)
- Отличие от сосудистой деменции: более выраженное нарушение отсроченного воспроизведения и узнавания
- Отличие от болезни Альцгеймера: отсутствие серьезных нарушений памяти
- Изменения личности (злоба, агрессия).

Пеллагрическая деменция

- Гаспар Казаль (Don Gaspar Casal of Oviedo) описал пеллагру в 1735 как болезнь бедности и плохого питания
- В основе дефицит ниацина (витамин В3). Симптомы развиваются через 60 дней после исключения его из пищи.
- Топика поражения: базальные ганглии, ствол головного мозга, мозжечок, спинной мозг (передние рога, задние и боковые столбы)

Клиника пеллагрической деменции

три «Д»: деменция +дерматит+ диарея

Вместо «Д»- деменция зачастую «д» - делирий

- Эритему от пеллагры часто ошибочно принимают за фотодерматит
- Часто сочетание с полинейропатией, железодефицитной анемией
- Синдром-gegenhalten - паратоническая ригидность
- Диагноз клинический.



Лечение пеллагрической деменции

- ВОЗ рекомендует назначать никотинамид:
 - 300 мг (12 таб по 0,025) в день орально, разделяя на несколько приемов, или
 - 100 мг в день парентерально, разделяя на несколько приемов. Курс 3-4 недели.

Форма выпуска никотинамида: таблетки по 0,005 г и по 0,025 г; ампулы по 1 мл 1% раствора, 2,5% раствора и по 2 мл 5% раствора.

Диета: морепродукты, грибы, орехи, овсянка, бобовые, говядина.

На фоне лечения кожа и ЖКТ улучшаются через 48 часов.

Когнитивные нарушения могут регрессировать через несколько дней, могут не измениться.

Синдром Маркиафавы-Биньямини

- Эндемичен для юга Европы – употребление домашнего красного вина.
- Патогенез: первичная дегенерация (демиелинизация) мозолистого тела у пациентов зрелого и пожилого возраста.
- Постепенное начало, неуклонно прогрессирует от нескольких месяцев до 2-6 лет.
- Кортикальные нарушения: грубые расстройства памяти, эпилепсии, афазия, апраксия, слуховые и зрительные галлюцинации
- Конфабуляции, апатия, депрессия, эпизоды возбуждения, склонность к насилию

Синдром Маркиафавы-Биньямини

- Подкорковые нарушения: атетоз, хорея, тики. Походка похожа на походку при паркинсонизме: нарушение инициации ходьбы, застывает при повороте. Отличия: неравномерный шаг, нет антеропульсии, широко ставит ноги, широко машет руками, ноги не отрывает от пола – «походка лыжника».
- Тазовые нарушения
- Фатальный синдром.

Когнитивные нарушения при печеночной энцефалопатии

- Флюктуирующее течение с нарушением поведения.
- Астериксис (порхающий тремор, «хлопающий тремор», «flapping tremor», "печеночный хлопок" - "liver flap") - непроизвольный тремор кистей рук в запястьях, с частотой 3-5 Гц, двусторонний, может наблюдаться в голеностопных суставах и в языке
- Сочетание с корковыми нарушениями: апраксии, афазии, апатия
- ЭЭГ: билатеральная медленноволновая активность.
- МРТ T1: повышение сигнала от бледных шаров, черной субстанции, мозжечка

Когнитивные нарушения при печеночной энцефалопатии

- 1 стадия: нарушение циркадных ритмов+ синдром умеренных когнитивных нарушений +легкие координаторные расстройства+ периодический астериксис
- 2 стадия: апатия, легкая дезориентация, постоянный астериксис
- 3 стадия: выраженная дезориентация, возбуждение или сопор
- 4 стадия: кома.

Провоцирующие факторы (избегать): парацетамол, диуретики, транквилизаторы, снотворные, инфекции, белковая пища.



Корсаков Сергей
Сергеевич

КОРСАКОВСКИЙ СИНДРОМ



Купеческие поминки 1876

- Сергей Сергеевич Корсаков « ...в 1883 году привезли парализованного помещика Ш. 25 лет. Не без способностей, но ленив, не доучился, кутил. Крепок на вино, хмелел только после пяти бутылок красного и бутылки водки...после отнялись ноги и отшибло память».
- Картина Купеческие поминки Ф С Журавлев 1876
- 12 августа 1897 на 12 международном съезде психиатров был назван «корсаковским синдромом»

- «Корсаковский больной не помнит того, что было с ним несколько минут назад. Стоит ему отойти от стола с шахматной доской или едой, и он будет утверждать, что не играл и не ел. Меньше всего у этих больных страдает память привычек. Второе место по стойкости занимает память чувств. Третье – образная память. И на самом последнем месте – память времени.»

Клиника корсаковского синдрома

- **Нарушение памяти**

-  Эпизодической памяти
- Дезориентация в месте и времени
- Антероградная и ретроградная амнезия
- Относительная сохранность процедурной памяти (привычки)

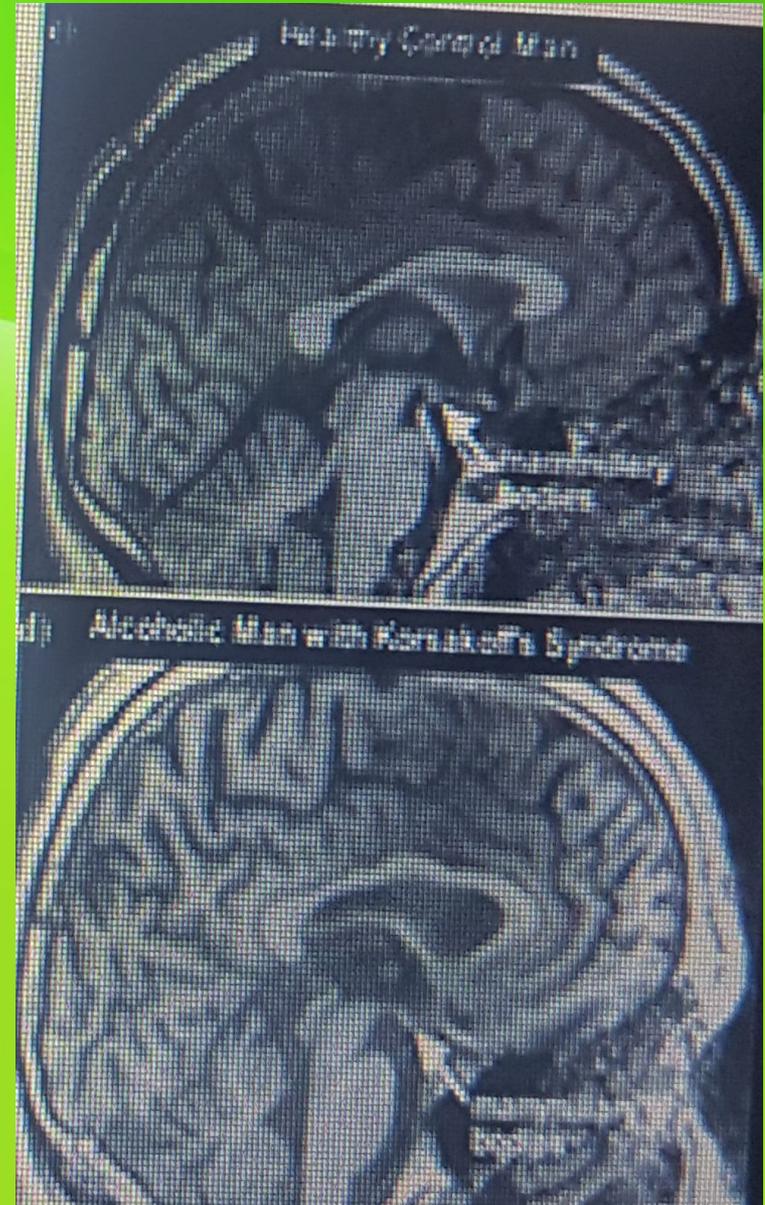
- **Сенсо-моторная полиневропатия**

Новое в корсаковском синдроме

- **Изменение мышления**
- **Аффективные нарушения**
 - Апатия
 - Депрессия 2-50%
 - Раздражительность, эйфория (на ранних стадиях) – от 10 до 54%
 - Нарушение распознавания выражений лица (страх, гнев, удивление) – склонность переоценивать и проявлять чрезмерные эмоциональные реакции
- **Анозогнозия**
- **Изменение воспоминаний:**
 - Конфабуляции
 - Псевдореминесценции - возникают за счет того, что нарушена память времени, реальные события прошлого могут двигаться по времени

MPT

- Атрофия сосцевидных тел
- Уменьшение объема мозолистого тела
- Без изменений (при отсутствии алкогольного анамнеза)



Профилактика корсаковского синдрома

- Сбалансированное питание
- Прием тиамина при риске тиамин-дефицитных состояний
- Своевременная диагностика энцефалопатии Вернике и использование рекомендованных доз тиамина (парентерально 200 мг 3 раза в день)
- 56-83% случаев развития корсаковского синдрома при отсроченном начале и малых дозах тиамина

Возможность лечения

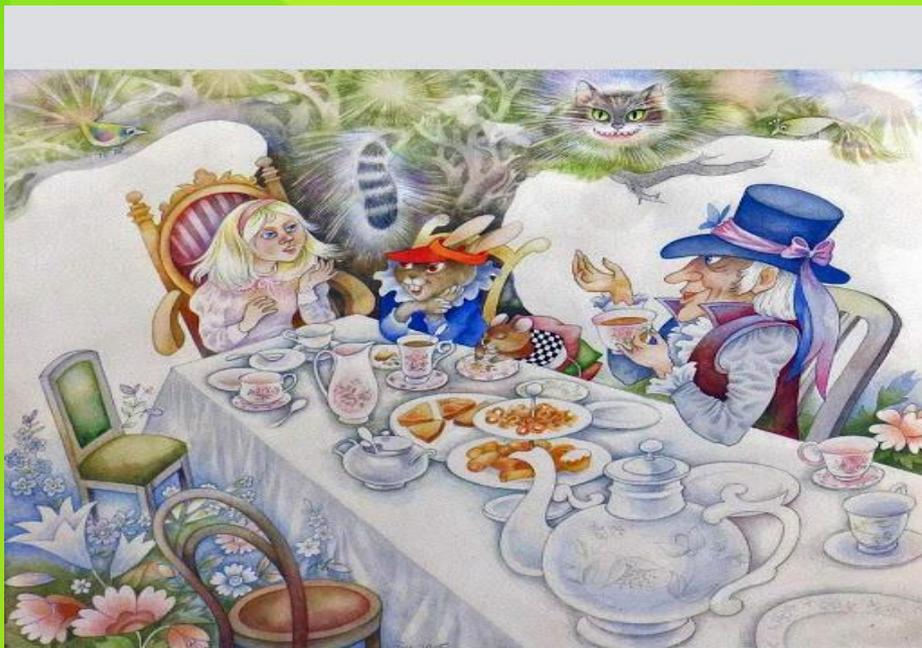
- Трезвость
- Профилактика развития эпизодов энцефалопатии Вернике
- Фармакологическая терапия не эффективна
- Использование процедурной памяти (памяти привычек) для реабилитации – безошибочное обучение.

Безошибочное обучение

- Разбить сложную задачу на простые действия
- Безальтернативные решения

Чаепитие

1. Налить воду в электрический чайник.
2. Включить чайник.
3. Положить чайный пакетик в чашку.
4. Залить кипятком в чашку с пакетиком.
5. Вынуть пакетик через две минуты.
6. Достать конфеты и печенье.
7. Можно пить чай.



Лечение алкогольных когнитивных нарушений

- Отказ от алкоголя
- Назначить тиамин 50-100 мг/сут

(50мг тиамин=1мл 5%,

по рекомендациям ЕФНС: более эффективная ежедневная доза - 200 мг тиамин).

Назначение тиамин должно предварять прием пищи, содержащей углеводы.

- Назначить никотинамид
- Назначить витамины группы В, фолиевую кислоту, магний.
- Лечение печеночной недостаточности и портальной гипертензии

Отличия Мильгаммы и Мильгаммы КОМПОЗИТУМ

Мильгамма (инъекции)	Мильгамма композитум (драже)
Тиамин гидрохлорид 100 мг	Бенфотиамин 100 мг
Пиридоксин гидрохлорид 100 мг	Пиридоксин гидрохлорид 100 мг
Цианокобаламин 1000 мкг	
Лидокаин 20 мг	

Мильгамма предназначена для начального этапа метаболической терапии, а Мильгамма композитум – для длительного применения с целью восстановления

Лечение алкогольных когнитивных нарушений

Необходима метаболическая терапия:

- употребление высоких доз алкоголя повышает вероятность сосудистых событий
- сочетание с черепно-мозговой травмой
- влияние метаболических препаратов на механизмы нейротоксичности

Лечение алкогольных когнитивных нарушений

Базисная терапия: ингибиторы холинэстеразы
и мемантин

Эффекты: улучшение когнитивных функций,
качества жизни, повседневной активности,
уменьшение аффективных и поведенческих
нарушений, уменьшение потребности в уходе.

Alcohol Withdrawal-Induced Hippocampal Neurotoxicity In Vitro and Seizures In Vivo are Both Reduced by Memantine Tracy D. Stepanyan, Justin M. Farook, Alexandra Kowalski, Eva Kaplan, Susan Barron, and John M. Littleton Vol. 32, No. 12 December 2008

Лечение алкогольных когнитивных нарушений

При сочетании когнитивных нарушений и эпилептических приступов преимущество имеет назначение антагониста NMDA-рецепторов мемантина:

- нейропротекция в отношении гиппокампа,
- снижает тягу к алкоголю.

Рекомендации Европейской федерации неврологических сообществ по диагностике судорог, вызванных приемом алкоголя

1. **Алкогольный анамнез** – установить факт злоупотребления: объем и частоту приема алкоголя, время последнего приема, изменение характера употребления в течение минимум последних 5 дней.

Рекомендуется опросник **АУДИТ (AUDIT** – Alcohol Use Disorders Identification Test) (уровень А), разработан в 1989 году рабочей группой ВОЗ.

Инструкция: «Обведите ту цифру, которая больше всего отражает Вашу ситуацию», четыре варианта ответа на каждый вопрос

1. Как часто Вы употребляете напитки, содержащие алкоголь?
2. Сколько рюмок* алкогольного напитка Вы выпиваете в тот день, когда употребляете алкоголь?
3. Как часто Вы выпиваете 6 или более рюмок?
4. Как часто за последний год Вы замечали, что, начав пить алкогольные напитки, не можете остановиться?
5. Как часто за последний год из-за чрезмерного употребления алкоголя Вы не смогли сделать то, что делаете обычно?

6. Как часто за последний год Вам необходимо было опохмелиться утром, чтобы прийти в себя после того, как Вы много выпили накануне?

7. Как часто за последний год Вы испытывали чувство вины или угрызения совести после выпивки?

8. Как часто за последний год Вы не могли вспомнить, что было накануне вечером, потому что вы были пьяны?

9. Получали ли Вы или кто-то другой травму по причине чрезмерного употребления вами алкогольных напитков?

10. Кто-нибудь из родственников, друг, врач или другой медицинский работник выражали озабоченность по поводу употребления Вами

Оценка результатов по опроснику АУДИТ (Alcohol Use Disorders Identification Test)

- Пороговый балл – 8.
- Пациенты с баллом больше 15 отвечают критериям имеющейся в настоящее время алкогольной зависимости.
- * для уточнения категории ответа принято считать, что одна порция алкогольного напитка равна 10 граммам чистого спирта. В самом общем виде – это кружка пива, рюмка крепких спиртных напитков или бокал сухого вина.

Рекомендации Европейской федерации неврологических сообществ по диагностике судорог, вызванных приемом алкоголя

2. Биомаркеры для выявления злоупотребления алкоголем

- УДТ – углевод-дефицитный трансферин – более специфичен
- ГГТ - гамма-глутамилтрансфераза

Для определения злоупотребления опросники чувствительнее биомаркеров.

3. Отличить абстинентные судороги и судороги, связанные с эпилепсией

Ранняя (до 72 часов) алкогольная абстиненция

- Бессоница
- Нервозность,
беспокойство,
ночные кошмары
- Тремор
- Усиленное
потоотделение
- АД повышено
- ЧСС повышена
- Лихорадка
- Нормальная ЭЭГ

Эпилепсия

- Сонливость
- Обычное
настроение
- Нет
- Нет
- АД норма
- ЧСС норма
- Нет
- постприступное
замедление ЭЭГ

Рекомендации Европейской федерации неврологических сообществ по диагностике судорог, вызванных приемом алкоголя

4. Нейровизуализация :

если это первый в жизни приступ - проводить КТ или МРТ (уровень С),

если судороги развились позднее 48 часов от прекращения злоупотребления – проводить КТ или МРТ для исключения субдуральной гематомы,

если приступы постоянно связаны с алкоголем, стереотипны – не проводить,

если характер приступов меняется – проводить КТ или МРТ

Рекомендации Европейской федерации неврологических сообществ по диагностике судорог, вызванных приемом алкоголя

Для оценки степени тяжести алкогольной абстиненции используется шкала CIWA –Ar - Clinical Institute Withdrawal Assessment Alcohol revised scale

Тошнота и рвота. Тремор. Пароксизмальная потливость. Беспокойство, тревога. Возбуждение (ажитация). Головная боль, ощущение распираания в голове. Тактильные расстройства. Слуховые расстройства. Визуальные нарушения. Нарушения ориентации и сенсорной сферы.

10 кластеров, максимум 7 баллов за каждый.

Лечение пациентов с судорогами и абстиненцией легкой и средней степени тяжести (менее 10 по CIWA)

- Покой, доверительная атмосфера, тусклый свет, ограничение кофеина, гидратация.
- Не рекомендуются профилактические противосудорожные препараты - уровень В
- Терапия тиамином в сочетании с препаратами магния

Лечение пациента с судорогами и тяжелой абстиненции

- Препараты для первичной профилактики
- Препараты для вторичной профилактики

Препараты для первичной профилактики судорог

Лоразепам (Апо-Лоразепам. Калмезе. Лорам. Лорафен. Мерлит. Трапекс. У-пан). Форма выпуска - таблетки 1 и 2 мг

Диазепам (Апаурин. Апо-Диазепам. Валиум. Дикам. Диазепабене. Диазепекс. Диапам. Дизеп-5. Калмпоуз. Ново-Дипам. Реланиум. Релиум. Седуксен Сибазон

Форма выпуска таблетки 0,005 и 0,5% раствор 2 мл

Постановление Правительства РФ от 04.02.2013 года №78 "О внесении изменений в некоторые акты Правительства Российской Федерации»: перевод под жесткие меры контроля. В этом списке находятся такие транквилизаторы, как алпрозалам, диазепам, клоназепам, медазепам, мидазолам, нитразепам, оксазепам, лоразепам, темазепам, флунитразепам, флуразепам, хлордиазепоксид.

Препараты для вторичной профилактики судорог

- Лоразепам – уровень А.
- Фенитоин не рекомендован.
- Прочие АЭП не имеют доказательной базы.
- **Лечить при рецидиве припадков, явно не связанных с приемом алкоголя.**

Лечение эпилепсии у пациентов, избыточно употребляющих алкоголь

Риски: низкая комплаентности, риск передозировки препаратов, риск взаимодействия препаратов.

Требования к препарату: хорошо переносится в комбинации с алкоголем, приемлемый профиль токсичности (низкий риск передозировки), подавляет желание принимать алкоголь.

Несколько небольших исследований по применению карбамазепина, вальпроатов, габапентина, прегабалина, топирамата.

Преимущества назначения леветирацетама

- Минимально метаболизируется в организме
- Не взаимодействует с цитохромом P450
- Уникальный механизм действия
- Возможно назначение при генерализованных и фокальных приступах

Сколько алкоголя безопасно принимать пациенту с эпилепсией?

- фокальная эпилепсия на фоне лечения с хорошим контролем припадков без злоупотребления в анамнезе: 1-3 стандартные дозы от 1 до 3 раз в неделю – уровень В,
- риск пропорционален объему употребляемого,
- пациенты с генерализованной эпилепсией, в частности, юношеской миоклонической, более чувствительны к алкоголю

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ