

Лечение синдрома отмены алкоголя

© Ю.П. СИВОЛАП

ФГБАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Резюме

Состояние отмены алкоголя развивается при отказе от употребления спиртных напитков, после продолжительного или недолгого, но массивного их употребления, проявляется соматическими симптомами и в ряде случаев осложняется развитием алкогольных судорог, алкогольного галлюциноза и алкогольного делирия, что может создавать угрозу жизни пациентов. Ведущими нейрохимическими факторами, лежащими в основе синдрома отмены алкоголя и его осложнений, являются недостаточное церебральное содержание ГАМК и избыточная активность глутамата, что имеет значение для терапии. Препаратами первой линии в лечении синдрома отмены алкоголя и алкогольного делирия служат бензодиазепины, обладающие максимальным фармакологическим сходством с этанолом. В качестве альтернативы бензодиазепинам и в дополнение к ним, особенно в случае затяжного делирия с терапевтической резистентностью, могут использоваться другие лекарственные средства, в том числе барбитураты, противоэпилептические препараты, пропופол, дексмедетомидин и антипсихотики. Определенные перспективы в лечении синдрома отмены алкоголя связывают с этилметилгидроксипиридина сукцинатом, обладающим некоторым фармакологическим сходством с бензодиазепинами.

Ключевые слова: расстройства употребления алкоголя, синдром отмены алкоголя, алкогольные судороги, алкогольный галлюциноз, алкогольный делирий, бензодиазепины.

Информация об авторе:

Сиволап Ю.П. — <https://orcid.org/0000-0002-4494-149X>

Автор, ответственный за переписку: Сиволап Юрий Павлович — e-mail: yura-sivolap@yandex.ru

Как цитировать:

Сиволап Ю.П. Лечение синдрома отмены алкоголя. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(6):150–155. <https://doi.org/10.17116/jnevro2021121061150>

Treatment of alcohol withdrawal syndrome

© Y.P. SIVOLAP

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

Alcohol withdrawal arises in result of long-lasting or short, but massive, alcohol abuse, manifests itself with oppressive symptoms and in some cases is complicated by seizures, hallucinosis and delirium tremens that may be life-threatening for patients. The leading neurochemical factors underlying alcohol withdrawal syndrome and its complications are lack of GABA and excessive glutamate activity, which is important for therapy choice. The first-line drugs in the treatment of alcohol withdrawal syndrome and alcoholic delirium are benzodiazepines, which have the maximum pharmacological similarity with ethanol. Other medications, including barbiturates, anticonvulsants, propofol, dexmedetomidine, and antipsychotics, may be used as alternatives to and in addition to benzodiazepines, especially in the case of protracted delirium with therapeutic resistance. Certain prospects in the treatment of alcohol withdrawal syndrome are associated with ethylmethylhydroxypyridine succinate, which is a bit similar to benzodiazepines in its pharmacology.

Keywords: alcohol use disorders, alcohol withdrawal syndrome, alcohol seizures, alcohol hallucinosis, delirium tremens, benzodiazepines.

Information about the author:

Sivolap Y.P. — <https://orcid.org/0000-0002-4494-149X>

Corresponding author: Sivolap Y.P. — e-mail: yura-sivolap@yandex.ru

To cite this article:

Sivolap Y.P. Treatment of alcohol withdrawal syndrome. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(6):150–155. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro2021121061150>

Чрезмерное употребление алкоголя относится к ведущим причинам ухудшения здоровья, нетрудоспособности и преждевременных смертей в развитых странах. По данным Глобального доклада ВОЗ (2018) «О влиянии алкоголя на здоровье», алкоголь служит причиной 7,2% преждевременных смертей у лиц в возрасте 69 лет и моложе, но среди молодых в возрасте 20—39 лет, в значительно большей мере подверженных употреблению алкоголя, этот показатель достигает 13,5%. При этом ежегодное количество смертей в мире, вызванных чрезмерным употреблением алкоголя, составляет 1,8 млн человек [1]. До 42% пациентов, поступающих в медицинские учреждения общего профиля, и не менее $\frac{1}{3}$ пациентов отделений неотложной помощи обнаруживают проблемы, связанные с алкоголем [2].

Злоупотребление алкоголем и алкогольная зависимость в современной литературе обозначаются обобщающим термином «расстройства употребления алкоголя» (alcohol use disorders). В DSM-5 разграничение между злоупотреблением алкоголем и алкогольной зависимостью не проводится, упомянутый выше термин используется в единственном числе, и под данным расстройством понимают его чрезмерное потребление, приводящее к клинически значимым нарушениям или страданиям [3].

Распространенность расстройств употребления алкоголя в большинстве западных стран оценивается приблизительно в 20% у мужчин и в 10% у женщин. Кроме того, те или иные проблемы, связанные с употреблением алкоголя, обнаруживаются у каждого 5-го пациента различных учреждений здравоохранения [4].

Подобно бензодиазепинам, алкоголь связывается с ГАМК_A-рецепторами, способствует быстрому высвобождению ГАМК и подавляет активность постсинаптических глутаматных NMDA-рецепторов. Снижение концентрации алкоголя в крови при его систематическом употреблении приводит к нейротрансмиттерным сдвигам, противоположным таковым при острой интоксикации, с недостаточным содержанием ГАМК и избыточными (эксайтотоксическими) эффектами глутамата, что наряду с другими факторами создает нейрохимическую основу состояния (синдрома) отмены алкоголя. Нейротоксическими эффектами глутамата во многом объясняются, по-видимому, нейродегенеративные изменения мозга при повторяющихся состояниях отмены алкоголя и отсутствии адекватной фармакологической терапии. Необходимо отметить, что исследования последних лет позволяют связывать угрозу жизни при тяжелой отмене алкоголя именно с избыточной активностью глутамата [5].

Состояние, или синдром, отмены алкоголя (alcohol withdrawal) развивается вследствие прекращения употребления алкоголя либо значительного уменьшения его дозы при интенсивном или длительном употреблении. Состояние отмены составляет один из шести критериев алкогольной зависимости по МКБ-10 и один из одиннадцати критериев расстройства употребления алкоголя по DSM-5.

Симптомы отмены алкоголя развиваются в течение нескольких часов после прекращения употребления алкоголя (либо значительного уменьшения его дозы), достигают максимального выражения в течение 24—72 ч и в нетяжелых случаях претерпевают самопроизвольную постепенную редукцию в пределах 2—7 дней. Неосложненное состояние отмены проявляется тревогой, тремором, повышенным потоотделением, ухудшением сна и тахикардией; возможны также тошнота, рвота, нарушения сердечного

ритма и артериальная гипертензия. Осложнения отмены алкоголя развиваются при его массивном и продолжительном употреблении и включают алкогольные судороги, алкогольный галлюциноз и алкогольный делирий, который представляет наибольшую опасность в связи с достаточно высокой летальностью.

Алкогольные судороги, как правило, носят генерализованный характер и ограничиваются одним приступом по типу grand mal (большой судорожный приступ), в то время как эпилептический статус развивается редко. По-видимому, триггерная зона алкогольных судорог отличается от таковой при классической эпилепсии, что может объяснять отсутствие последующей измененной ЭЭГ-активности у пациентов с алкогольными расстройствами, перенесших судорожный пароксизм [6].

Алкогольный галлюциноз представлен яркими и неприятными слуховыми, зрительными или тактильными галлюцинациями при ясном сознании, обычно продолжающимися не дольше 1 нед. Однако при отсутствии лечения они могут принимать хронический характер.

Алкогольный делирий (белая горячка) осложняет примерно 5% случаев тяжелого состояния отмены алкоголя, но не менее $\frac{1}{3}$ — у пациентов с алкогольными судорогами [3], что позволяет рассматривать последние в качестве предиктора последующего психоза. Симптомы алкогольного делирия включают нарушения ориентировки во времени и окружающей обстановке, возбуждение, неустойчивость внимания, наплывы галлюцинаций, тревогу и страх; возможны идеи преследования и оборонительное поведение, связанное с переживанием внешней угрозы и создающее основу опасности пациентов для себя и окружающих их людей. Делирий обычно развивается в течение 3 дней после появления первых симптомов отмены алкоголя и продолжается в пределах 1—8 дней (чаще всего 2—3 дня), но может принимать и затяжной характер.

Смертность пациентов с алкогольным делирием за 3 последних десятилетия снизилась с 35 до 5% [7]; по другим данным, этот показатель оценивается в 1—4% [4]. Основными предикторами смертельного исхода белой горячки являются физическое удержание пациента и гипертермия [7].

Пациент, регулярно употребляющий алкоголь, может поступить в клинику любого профиля, что приведет к прекращению доступа к алкоголю, поэтому синдром отмены алкоголя представляет собой серьезную проблему не только психиатрии и наркологии, но и клинической медицины в целом. Синдром отмены алкоголя диагностируется у 8% всех госпитализированных пациентов, 16% пациентов постоперационных отделений и 31% пациентов травматологических отделений [8, 9]. Мультидисциплинарная проблема острых алкогольных расстройств приобрела дополнительную значимость в период пандемии COVID-19 в связи с отмеченным во многих странах увеличением потребления алкоголя. Так, в 2020 г. число пациентов с синдромом отмены алкоголя, поступивших в одну из клиник американского штата Делавэр, увеличилось на 34% по сравнению с аналогичным периодом 2019 г. [10].

Синдром отмены алкоголя и осложняющий его течение алкогольный делирий ассоциированы с серьезной угрозой здоровью и жизни больных, особенно с сопутствующими болезнями внутренних органов и нервной системы, в том числе алкогольной болезнью печени, алкогольным панкреатитом, острой пневмонией, аритмией, острым инфарктом миокарда, желудочно-кишечным кровотечением, синдро-

мом Вернике—Корсакова и другими неотложными состояниями. Это определяет необходимость своевременного распознавания и лечения острых алкогольных расстройств.

Для оценки тяжести синдрома отмены алкоголя, позволяющей определять характер терапии, часто используется шкала CIWA-Ar (Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol Scale, revised version). Состояние отмены алкоголя оценивается в баллах от 0 до 67. Показатели <8 баллов позволяют констатировать легкие симптомы, не всегда требующие лечения. Средние показатели от 8 до 15 баллов указывают на умеренную тяжесть симптомов, которые, скорее всего, могут быть устранены небольшими дозами лекарственных препаратов. Показатель 16 баллов и более свидетельствует о тяжелом течении синдрома отмены с необходимостью тщательного мониторинга состояния пациента и активной терапии, способной (в тех случаях, когда это возможно) предотвратить судороги, галлюциноз и делирий.

Шкала CIWA-Ar рассматривается в качестве «золотого стандарта» в количественной оценке синдрома отмены алкоголя, но вместе с тем ее клиническое применение имеет определенные ограничения, приобретающие особенное значение во время пандемии COVID-19 в связи со значительным увеличением числа пациентов, получающих помощь в отделениях реанимации и интенсивной терапии, в том числе с эндотрахеальной интубацией и искусственной вентиляцией легких. T. Steel и соавт. [11] указывают на недостаточную пригодность шкалы CIWA-Ar при оценке тяжелых состояний, отсутствии речевого контакта и оказании помощи чернокожим пациентам, и в особых ситуациях, с учетом коммуникативных и расовых факторов, подчеркивают необходимость применения альтернативных оценочных инструментов — например, шкалы возбуждения-седации Ричмонд (Richmond Agitation-Sedation Scale, RASS), эффективность которой продемонстрирована в ряде исследований¹.

Лекарственными средствами первой линии терапии синдрома отмены алкоголя служат бензодиазепины, которые являются ближайшими фармакологическими аналогами алкоголя, обладающими сходным с ним влиянием на ГАМК_A-рецепторы² и нейротрансмиссию глутамата. Бензодиазепины смягчают симптомы отмены алкоголя, во многих случаях позволяя предотвратить появление судорог, галлюцинаций и алкогольного делирия, способствуют редукции последнего и уменьшают риск смертельного исхода. Поскольку убедительных доказательств очевидных преимуществ одних бензодиазепинов над другими в лечении отмены алкоголя до сих пор не получено, то с этой целью могут использоваться любые препараты данной фармакологической группы [12]. Вместе с тем считается, что в наибольшей мере целям предупреждения и лечения синдрома отмены алкоголя и его осложнений соответствуют 2-кетобензодиазепины, обладающие продолжительным фармакологическим действием: диазепам и хлордиазепоксид.

Диазепам наиболее часто применяется при терапии синдрома отмены алкоголя и в первую очередь упоминается во многих профильных национальных и международных клинических рекомендациях. С одной стороны, ди-

азепам характеризуется ускоренным достижением максимальной плазменной концентрации, что способствует быстрому облегчению симптомов и вместе с тем позволяет избежать чрезмерной седации. С другой стороны, диазепам и его активный метаболит дезметилдиазепам отличаются самым продолжительным среди бензодиазепинов периодом полужизни в плазме, длительным и постепенно прекращающимся фармакологическим действием, что приводит к уменьшению частоты и тяжести возможных явлений отмены.

Некоторые эксперты оптимальным средством лечения алкогольного делирия на всем его протяжении считают быстроедействующие бензодиазепины в дозах, позволяющих достигать состояния легкой дремоты. В сочетании с общей медицинской помощью данный подход считается наиболее эффективным в улучшении исхода делирия и предупреждении его осложнений [12].

Пожилым и ослабленным пациентам и пациентам с серьезными формами алкогольной болезни печени обычно назначаются 3-гидроксибензодиазепины, характеризующиеся более коротким периодом полужизни в плазме и не образующие фармакологически активных метаболитов: лоразепам и оксазепам.

S. Weintraub [13] оспаривает распространенную и недостаточно обоснованную, по его мнению, точку зрения о том, что диазепам плохо переносится пожилыми пациентами и пациентами с поражением печени, указывая на то, что суждение о плохой переносимости препарата у этих категорий больных, требующей его замены бензодиазепинами более короткого действия, основано исключительно на предположениях.

Единственное исключение, при котором диазепаму (а также лоразепаму), по мнению цитируемого эксперта, следует предпочесть мидазолам — необходимость внутримышечного введения препарата, при котором абсорбция диазепамы в кровь замедлена в связи с его недостаточными липофильными свойствами, но во всех остальных случаях диазепам следует рассматривать в качестве наиболее эффективного и достаточно безопасного бензодиазепина в лечении синдрома отмены алкоголя в диапазоне от умеренного до тяжелого [13].

Назначение бензодиазепинов при отмене алкоголя осуществляется в соответствии с одним из трех режимов (терапевтических протоколов): нагрузочной дозы, фиксированной дозы и режимом, регулируемым симптомами.

Стратегия нагрузочной дозы (loading dose regimen) или фронтальной нагрузки (front-loading regimen) основана на применении высоких доз бензодиазепинов продолжительного действия для достижения быстрого начального седативного эффекта с постепенным его ослаблением. Как правило, назначают 10—20 мг или 100 мг хлордиазепоксида с повторными приемами каждые 1—2 ч вплоть до нормализации состояния пациента; в типичных случаях в среднем бывает достаточно трех приемов одного или другого препарата в указанной дозе. Исследования показывают, что стратегия фронтальной нагрузки значительно снижает риск осложнений, уменьшает общую дозу необходимых бензодиазепинов и продолжительность синдрома отмены. Еще одним преимуществом этого подхода является то, что введение препаратов и интенсивное наблюдение требуются лишь на начальной стадии отмены алкоголя.

Поскольку режим нагрузочной дозы может вызвать седацию и угнетение дыхания, тяжесть отмены и клиническое

¹Шкала RASS чаще всего используется в практике интенсивной терапии при нарушениях сознания и во время искусственной вентиляции легких.

²Фармакологическая близость этанола и бензодиазепинов определяется их связыванием с соседними субъединицами ГАМК_A-рецептора.

состояние необходимо контролировать перед каждой назначаемой дозой бензодиазепаина, чтобы избежать нежелательных явлений, что особенно важно при лечении пожилых пациентов и пациентов с нарушением функции печени [14].

Протокол с фиксированной дозой предполагает прием определенного количества лекарства с регулярными интервалами и может быть полезен для пациентов, которым потребуется лечение независимо от симптомов — например, у пациентов с алкогольными судорогами или белой горячкой в прошлом. Фиксированный режим часто является единственным способом лечения пациентов с коморбидными болезнями, препятствующими точной оценке тяжести синдрома отмены. Другие преимущества метода — уменьшение частоты переоценки симптомов и меньшее количество протокольных ошибок по сравнению с терапией, регулируемой симптомами. Препаратами выбора, как и для предыдущего протокола, являются диазепам и хлордиазепоксид с максимальными суточными дозами 60 и 125 мг соответственно с 2–3-дневной стабилизацией состояния и постепенным уменьшением дозы в течение 7–10 дней. Контроль режима фиксированной дозы проявляется в занижении или завышении общей дозы; последнее часто наблюдается у пациентов, которые все еще находятся в состоянии алкогольного опьянения, где могут возникнуть непредсказуемые взаимодействия с бензодиазепинами [14].

Режим, регулируемый симптомами, наиболее экономичен и безопасен и в то же время требует тщательного контроля состояния пациента и поэтому является самым сложным из трех в практическом применении. Количественная оценка синдрома отмены производится на основе валидных шкал, из которых чаще всего используется CIWA-Ag. Диазепам и хлордиазепоксид назначаются при констатации не менее 8 баллов по шкале CIWA-Ag в начальных дозах 5–10 и 25–100 мг соответственно. Оценка состояния проводится ежедневно с повторным назначением бензодиазепинов до тех пор, пока тяжесть симптомов не будет <8 баллов CIWA-Ag. После стабилизации состояния повторная оценка с назначением препаратов при наличии показаний проводится каждые 4–8 ч.

Преимущества лечения, регулируемого симптомами, заключается в предельно возможном сокращении продолжительности терапии, самых низких дозах бензодиазепинов и уменьшении риска чрезмерной седации и угнетения дыхания [14].

Данный протокол непригоден при отсутствии речи (например, у пациентов без сознания) и противопоказан при судорогах в анамнезе, поскольку пароксизмальные состояния могут возникать без видимых симптомов отмены [15].

При оказании помощи пациентам с расстройствами употребления алкоголя и тяжелыми формами поражения печени (в первую очередь с циррозом печени) необходимо принимать во внимание наличие определенной терапевтической дилеммы: с одной стороны, бензодиазепины служат средствами первой линии в лечении синдрома отмены алкоголя, а с другой — их применение связано с повышенным риском развития острой печеночной энцефалопатии [16].

По-видимому, определенный терапевтический компромисс может быть достигнут путем кратковременного назначения бензодиазепинов и в особенности препаратов с непродолжительным действием и отсутствием активных метаболитов, однако это предположение требует подтверждения результатами специальных исследований.

В лечении синдрома отмены алкоголя наряду с бензодиазепинами могут использоваться другие лекарственные препараты и в первую очередь агонисты ГАМК, причем некоторые из них — например, барбитураты — применяются и в качестве альтернативы бензодиазепинам, и для усиления их эффекта в случаях терапевтической резистентности.

Поиск альтернатив лекарственным средствам первой линии в лечении синдрома отмены алкоголя имеет особое значение для отечественной клинической практики в связи с практическим отсутствием на российском рынке качественных бензодиазепинов и ограниченным доступом к немногочисленным присутствующим препаратам этого ряда.

Заслуживают внимания данные систематического обзора и метаанализа I. Pribek и соавт. [17], продемонстрировавших равную эффективность бензодиазепиновых и небензодиазепиновых протоколов лечения отмены алкоголя на основе шкалы CIWA-Ag.

Существует практика лечения синдрома отмены алкоголя фенобарбиталом, который обычно назначается в нагрузочной дозе 100–200 мг [14]. Эффективность и относительная безопасность фенобарбитала продемонстрирована, в частности, при его назначении пациентам хирургического травматологического отделения с сопутствующими расстройствами употребления алкоголя [18]. К сожалению, фенобарбитал характеризуется низким терапевтическим индексом, что в сочетании с продолжительным периодом полужизни в плазме, затрудняющим титрацию, делает препарат небезопасным. Его применение сопровождается высокой вероятностью угнетения дыхания и в некоторых случаях комы, требующих эндотрахеальной интубации с последующей искусственной вентиляцией легких, в связи с чем он редко используется в лечении синдрома отмены алкоголя [14].

Приблизительно в равной мере альтернативу бензодиазепинам составляют карбамазепин и вальпроат, причем показано, что первый проявляет большую способность предупреждать алкогольные судороги и алкогольный делирий, позволяет достичь устранения синдрома отмены алкоголя за более короткие сроки и при меньшем количестве побочных явлений [19].

Потенциальную способность в лечении состояния отмены алкоголя, обусловленную влиянием на нейротрансмиссию ГАМК и глутамата, проявляет леветирацетам [20], но его очевидное превосходство над плацебо при использовании с этой целью нуждается в подтверждении результатами дополнительных исследований [14].

Сходной с бензодиазепинами эффективностью в смягчении симптомов отмены алкоголя обладает габапентин, дополнительным достоинством которого служит способность снижать потребность в алкоголе при использовании препарата в противорецидивной терапии алкогольной зависимости.

Определенные перспективы связывают с применением этилметилгидроксипиридина сукцината (торговое название референтного препарата — Мексидол), воздействующего, подобно бензодиазепинам и барбитуратам, на рецепторный комплекс, включающий ГАМК_A-рецепторы и хлорный ионный канал. Экспериментальное исследование А.В. Шулькина [21] продемонстрировало дозозависимую способность этилметилгидроксипиридина сукцината снижать эксайтотоксические эффекты глутамата у лабораторных животных.

Т.А. Воронина [22] в подробном обзоре литературы также отмечает антиглутаматное действие этилметилгидроксипиридина сукцината и, кроме того, указывает на седативный, анксиолитический и снотворный эффекты препарата, сближающие его с бензодиазепинами. Еще более важным свойством этилметилгидроксипиридина сукцината, особенно в условиях ограниченного выбора качественных бензодиазепинов и вынужденной необходимости применения препаратов-дженериков, автор считает способность повышать сродство диазепама к ГАМК_A-рецепторам.

Фармакологические свойства этилметилгидроксипиридина сукцината позволяют рассматривать данный препарат в качестве потенциального дополнения к применяемому в мировой практике средствам лечения синдрома отмены алкоголя. Спектр фармакологической активности этилметилгидроксипиридина сукцината (и в особенности его влияние на глутаматные NMDA-рецепторы) также дает все основания для предположения о его способности усиливать действие бензодиазепинов в лечении затяжного делирия с признаками терапевтической резистентности.

Вместе с тем необходимо подчеркнуть, что включение этилметилгидроксипиридина сукцината в соответствующие клинические рекомендации требует проведения рандомизированных контролируемых исследований для подтверждения его эффективности и безопасности в сравнении с плацебо или активными компараторами.

Особую проблему представляет лечение затяжного алкогольного делирия с недостаточной реакцией на бензодиазепины. Устойчивость симптомов алкогольного делирия к бензодиазепинам может объясняться изменением баланса между тормозными и возбуждающими нейротрансмиттерами [23].

Для усиления терапевтического эффекта бензодиазепинов обычно используются барбитураты, пропофол, галоперидол, дексмететомидин и некоторые противосудорожные препараты (ПЭП), включая карбамазепин и вальпроат, а также кетамин. Кроме того, как уже указывалось выше, барбитураты и ПЭП способны являться альтернативой бензодиазепинам в лечении отмены алкоголя.

А. Woods и соавт. [23] на основании систематического обзора и метаанализа четырех исследований с включением 55 пациентов сообщают о более высокой эффективности бензодиазепинов в сочетании с дексмететомидином в контроле симптомов алкогольного делирия в сравнении с монотерапией бензодиазепинами. Авторы приходят к выводу, что дексмететомидин может быть использован в качестве адьюванта по отношению к бензодиазепинам в отделениях интенсивной терапии при лечении состояний, связанных с отменой алкоголя.

Определенный интерес представляет описание случая усиления действия лоразепама и галоперидола в лечении затяжного резистентного делирия с помощью тразодона, назначенного в низкой (50 мг) дозе [24].

К числу дискуссионных вопросов терапии острых алкогольных расстройств относится применение антипсихотиков, которые рассматриваются в качестве симптоматического средства лечения алкогольного делирия в тех случаях, когда действие бензодиазепинов оказывается недостаточным для устранения галлюцинаций, возбуждения и других симптомов острого психоза. Кроме того, антипсихотики применяются при затяжном делирии с резистентностью к бензодиазепинам для усиления их эффектов.

Вместе с тем необходимо принимать во внимание, что антипсихотики в значительной мере, чем бензодиазепины, способны оказывать влияние на собственно симптомы отмены алкоголя в связи с отсутствием ГАМКергических и глутаматергических эффектов. Более того, применение антипсихотиков ассоциировано с повышением риска преждевременной смерти. Данные метаанализа девяти проспективных контролируемых исследований указывают на превосходство бензодиазепинов и барбитуратов над антипсихотиками в уменьшении продолжительности алкогольного делирия и вероятности летального исхода. Назначение антипсихотиков³ пациентам с алкогольным делирием в 6,6 раза повышает вероятность смерти по сравнению с применением бензодиазепинов или барбитуратов [12].

Антипсихотики (как и бета-адреноблокаторы) могут с осторожностью назначаться в дополнение к агонистам ГАМК в лечении синдрома отмены алкоголя, алкогольного галлюциноза и алкогольного делирия, но при этом подчеркивается, что эти препараты не должны использоваться в качестве средств монотерапии [8].

Стандартные рекомендации по лечению острых алкогольных расстройств обычно включают также тиамин, фолиевую кислоту и препараты магния. Перечисленные вещества и лекарственные средства не играют ключевой роли в развитии синдрома отмены, но их дефицит, нередко сопутствующий злоупотреблению алкоголем, способен повлечь за собой синдром Вернике—Корсакова, полинейропатию, нарушения кроветворения и судорожные состояния, ассоциированные с острыми алкогольными расстройствами.

Конфликт интересов: статья подготовлена при поддержке фармацевтической компании «Векторфарм».

³ В оригинале — нейролептиков (neuroleptic agents).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Global status report on alcohol and health 2018. Executive summary. Geneva: World Health Organization, 2018. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/312318/WHO-MSD-MSB-18.2-eng.pdf>
- De Wit M, Jones DG, Sessler CN, Zilberberg MD, Weaver MF. Alcohol-use disorders in the critically ill patient. *Chest*. 2010;138(4):994-1003. <https://doi.org/10.1378/chest.09-1425>
- Black DW, Andreasen NC. Introductory Textbook of Psychiatry. Sixth Edition. Arlington: American Psychiatric Publishing; 2014.
- Schuckit MA. Recognition and management of withdrawal delirium (delirium tremens). *Review N Engl J Med*. 2014;371(22):2109-2113. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1407298>
- Airagnes G, Ducoutumany G, Laffy-Beaufils B, Le Faou A-L, Limosin F. Alcohol withdrawal syndrome management: Is there anything new? *Rev Med Interne*. 2019;40(6):373-379. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2019.02.001>
- Rogawski MA. Update on the neurobiology of alcohol withdrawal seizures. *Epilepsy Curr*. 2005;5(6):225-230. <https://doi.org/10.1111/j.1535-7511.2005.00071.x>

7. Khan A, Levy P, DeHorn S, Miller W, Compton S. Predictors of mortality in patients with delirium tremens. *Acad Emerg Med*. 2008;15(8):788-790. <https://doi.org/10.1111/j.1553-2712.2008.00187.x>
8. Perry EC. Inpatient management of acute alcohol withdrawal syndrome. *CNS Drugs*. 2014;28(5):401-410. <https://doi.org/10.1007/s40263-014-0163-5>
9. Sarff M, Gold JA. Alcohol withdrawal syndromes in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2010;38(9 suppl):494-501. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181ec5412>
10. Sharma RA, Subedi K, Gbadebo BM, Wilson B, Jurkowitz C, Horton T. Alcohol withdrawal rates in hospitalized patients during the COVID-19 pandemic. *JAMA Netw Open*. 2021;4(3):e210422. <https://doi.org/10.1097/jamanetworkopen.2021.0422>
11. Steel TL, Giovanni SP, Katsandres SC, Cohen SM, Stephenson KB, Murray B, Sobock H, Hough CL, Bradley KA, Williams EC. Should the CIWA-Ar be the standard monitoring strategy for alcohol withdrawal syndrome in the intensive care unit? *Addict Sci Clin Pract*. 2021;16(1):21. <https://doi.org/10.1186/s13722-021-00226-w>
12. Mayo-Smith MF, Beecher LH, Fischer TL, Gorelick DA, Guillaume JL, Hill A, Jara G, Kasser C, Melbourne J. Working Group on the Management of Alcohol Withdrawal Delirium, Practice Guidelines Committee, American Society of Addiction Medicine. Management of alcohol withdrawal delirium. An evidence-based practice guideline. *Intern Med*. 2004;164(13):1405-1412. <https://doi.org/10.1001/archinte.164.13.1405>
13. Weintraub SJ. Diazepam in the treatment of moderate to severe alcohol withdrawal. *CNS Drugs*. 2017;31(2):87-95. <https://doi.org/10.1007/s40263-016-0403-y>
14. Jesse S, Bråthen G, Ferrara M, Keindl M, Ben-Menachem E, Tanasescu R, Brodtkorb E, Hillbom M, Leone MA, Ludolph AC. Alcohol withdrawal syndrome: mechanisms, manifestations, and management. *Acta Neurol Scand*. 2017;135(1):4-16. <https://doi.org/10.1111/ane.12671>
15. Kattimani S, Bharadwaj B. Clinical management of alcohol withdrawal: A systematic review. *Ind Psychiatry J*. 2013;22(2):100-108. <https://doi.org/10.4103/0972-6748.132914>
16. López A, Chavarría R, Oviedo G. Therapeutic dilemma: alcohol withdrawal syndrome and concurrent hepatic encephalopathy. A case report. *Rev Colomb Psiquiatr Jan Mar*. 2021;50(1):52-56. <https://doi.org/10.1016/j.rcp.2019.10.002>
17. Pribék IK, Kovács I, Kádár BK, Kovács CS, Richman MJ, Janka Z, Andó B, Lázár BA. Evaluation of the course and treatment of alcohol withdrawal syndrome with the Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol — Revised: A systematic review-based meta-analysis. *Drug Alcohol Depend*. 2021;220:108536. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2021.108536>
18. Ammar MA, Ammar AA, Rosen J, Kassab HS, Becher RD. Phenobarbital monotherapy for the management of alcohol withdrawal syndrome in surgical-trauma patients. *Ann Pharmacother*. 2021;55(3):294-302. <https://doi.org/10.1177/1060028020949137>
19. Eyer F, Schreckenber M, Hecht D, Adorjan K, Schuster T, Felgenhauer N, Rudi Pfab R, Strubel T, Zilker T. Carbamazepine and valproate as adjuncts in the treatment of alcohol withdrawal syndrome: a retrospective cohort study. *Alcohol Alcohol*. 2011;46(2):177-184. <https://doi.org/10.1093/alcalc/agr005>
20. Müller CA, Schäfer M, Schneider S, Heimann HM, Hinzpeter A, Volkmar K, Förg A, Heinz A, Hein J. Efficacy and safety of levetiracetam for outpatient alcohol detoxification. *Pharmacopsychiatry*. 2010;43(5):184-189. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1249098>
21. Шулькин А.В. Влияние мексидола на развитие феномена эксайтотоксичности нейронов in vitro. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(2):35-39. Shchulkin AV. Effect of mexidol on the development of the phenomenon of the neuronal excitotoxicity in vitro. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii im. S.S. Korsakova*. 2012;112(2):35-39. (In Russ.)
22. Воронина Т.А. Мексидол: спектр фармакологических эффектов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(12):86-90. Voronina TA. Mexidol: the spectrum of pharmacological effects. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii im. S.S. Korsakova*. 2012;112(12):86-90. (In Russ.)
23. Woods AD, Giometti R, Weeks SM. The use of dexmedetomidine as an adjuvant to benzodiazepine-based therapy to decrease the severity of delirium in alcohol withdrawal in adult intensive care unit patients: a systematic review. *Review JBI Database System Rev Implement Rep*. 2015;13(1):224-252. <https://doi.org/10.11124/jbisrir-2015-1602>
24. Kathiresan P, Rao R, Narnoli S, Hans G, Sharan P. Adjuvant trazodone for management of protracted delirium tremens. *Indian J Psychol Med*. 2020;42(4):391-393. <https://doi.org/10.1177/0253717620933436>

Поступила 23.04.2021

Received 23.04.2021

Принята к печати 07.05.2021

Accepted 07.05.2021