



Романова И.С.¹, Беридзе Р.М.^{2,3}✉, Кардаш Г.Ю.¹

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

³ Гомельская областная клиническая психиатрическая больница, Гомель, Беларусь

Клинико-фармакологические характеристики психотропных лекарственных препаратов, применяемых для купирования алкогольного делирия и психоза

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: сбор материала, обработка, написание текста, редактирование – Кардаш Г.Ю.; концепция и дизайн исследования, анализ полученных данных, редактирование – Беридзе Р.М.; координирование анализа теоретической информации с клинической практикой – Романова И.С.

Подана: 07.03.2025

Принята: 14.04.2025

Контакты: renat.beridze@mail.ru

Резюме

Лекарственными препаратами выбора при лечении синдрома отмены алкоголя (СОА) являются бензодиазепины (БЗД). Механизм их действия обусловлен агонистическим взаимодействием с бензодиазепиновыми рецепторами, которые являются частью макромолекулярного комплекса ГАМК_A-рецептора, включающего рецепторы, чувствительные к ГАМК, БЗД, ионофоры хлора, что оказывает тормозное влияние ГАМК-ергических вставочных нейронов на возбуждающие амигдаларные нейроны и препятствует выбросу глутамата. Способность БЗД оказывать тормозное влияние на ЦНС лежит в основе их клинических эффектов и определяет фармакодинамический профиль. Персонафицированное назначение БЗД может быть связано с генетической вариабельностью изоферментов цитохрома P450. Современная медицина предоставляет широкий спектр терапевтических возможностей для терапии СОА, однако выбор оптимальной тактики лечения остается во многих вопросах нерешенным и требующим дальнейшего изучения.

Ключевые слова: синдром отмены алкоголя, бензодиазепины, персонафицированный подход

Romanova I.¹, Beridze R.^{2,3}✉, Kardash G.¹

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

³ Gomel Regional Clinical Psychiatric Hospital, Gomel, Belarus

Clinical Pharmacological of Psychotropic Drugs Used to Treat Alcoholic Delirium and Psychosis

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: collection of material, processing, writing of text, editing – Kardash G.; concept and design of the study, analysis of the obtained data, editing – Beridze R.; coordination of the analysis of theoretical information with clinical practice – Romanova I.

Submitted: 07.03.2025

Accepted: 14.04.2025

Contacts: renat.beridze@mail.ru

Abstract

The drugs of choice in the treatment of alcohol withdrawal syndrome (AWS) are benzodiazepines (BZD). Their mechanism of action is due to agonistic interaction with benzodiazepine receptors, which are part of the macromolecular complex of the GABAA receptor, including receptors sensitive to GABA, BZD, chlorine ionophores, which has an inhibitory effect of GABAergic interneurons on excitatory amygdala neurons and prevents the release of glutamate. The ability of BZD to have an inhibitory effect on the central nervous system underlies their clinical effects and determines the pharmacodynamic profile. Personalized prescription of BZD may be associated with genetic variability of cytochrome P450 isoenzymes. Modern medicine provides a wide range of therapeutic options for the treatment of AWS, but the choice of optimal treatment tactics remains unresolved in many issues and requires further study.

Keywords: alcohol withdrawal syndrome, benzodiazepines, personalized approach

Пациенты, страдающие синдромом зависимости от алкоголя, часто сталкиваются с ситуациями, когда кратковременная алкоголизация перерастает в длительный запой. В такие периоды трудность заключается в том, чтобы не только прекратить употреблять алкогольные напитки, но и избежать одного из наиболее частых осложнений после выхода из запоя – алкогольного абстинентного синдрома (по-другому, синдром отмены алкоголя (COA)). Развитие COA связывают с повышенной активностью глутаматных систем, а также со снижением уровня ГАМК и чувствительности ГАМК-рецепторов, что в отсутствие алкоголя приводит к гиперактивации центральной нервной системы (ЦНС) [1, 2].

Выделяют 2 тяжелые формы COA: алкогольный делирий (АлД) [2] и психотическое расстройство (как правило, проявляющееся преимущественно галлюцинаторной или бредовой симптоматикой) [3]. Алкогольный галлюциноз (АлГ) (в МКБ указан как «Психотическое расстройство, преимущественно галлюцинаторное») характеризуется преобладанием в клинической картине слуховых галлюцинаций с бредом

и аффективными симптомами. По распространенности АлГ занимает второе место среди алкогольных психозов после алкогольного делирия среди пациентов психиатрических клиник [4].

Согласно литературным источникам [5–8] от 16 до 31% пациентов, поступающих в отделения анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии (ОАРИТ) с алкогольной зависимостью, подвержены риску развития СОА.

Фармакотерапия АлД в Республике Беларусь регламентирована 2 клиническими протоколами, в которых для лечения алкогольного делирия определено применение следующих групп ЛП [9, 10]:

- бензодиазепины (диазепам, мидазолам);
- нейролептики (галоперидол, хлорпротиксен);
- барбитураты (фенобарбитал);
- агонисты α -2-адренорецепторов (дексмететомидин, клонидин (off-label-терапия)).

Бензодиазепины (БЗД) классифицируются по химической структуре, фармакокинетическому и фармакодинамическому профилю и относительной мощности. Различные химические структуры БЗД: 5-арил-1,4-бензодиазепины (оксазепам, лоразепам, клоназепам, флуразепам, хлордiazепоксид), diazолобензодиазепины (мидазолам) или триазолобензодиазепин (триазолам, эстазолам, алпрозолам) – никак не связаны с терапевтическим использованием или эффектами данной группы ЛП. Клинически важная классификация определяется продолжительностью/началом и мощностью действия [11].

БЗД короткого действия (бротизолам, алпрозолам, лоразепам, лорметазепам, мидазолам, оксазепам, триазолам) имеют период полувыведения менее 24 часов, среднюю продолжительность действия (нитразепам, эстазолам, флунитразепам, темазепам, квазепам) более 24 часов. У БЗД длительного действия (клоназепам, diaзепам, празепам, клобазам, клоразепат, флуразепам, гидазепам, хлордiazепоксид, медазепам) период полувыведения составляет более 48 часов [12].

Быстрое начало действия наблюдается при применении алпрозолама, клоназепама, diaзепама, флуразепама, лоразепама, мидазолама, триазолама. Эффект развивается медленно у клобазам, оксазепам. Промежуточное место по началу развития эффекта занимают клоразепат, эстазолам, квазепам, темазепам [13].

Низкая или средняя мощность присуща первым БЗД (хлордiazепоксид, оксазепам, diaзепам и темазепам). Позднее синтезированные БЗД являются сильнодействующими (алпрозолам, клоназепам, мидазолам и лоразепам) и превосходят diaзепам в 10–20 раз, способны вызвать быстрое развитие зависимости [14].

Механизм действия БЗД обусловлен агонистическим взаимодействием с бензодиазепиновыми рецепторами, которые являются частью макромолекулярного комплекса ГАМК_A-рецептора, включающего рецепторы, чувствительные к ГАМК, БЗД, ионофоры хлора, что оказывает тормозное влияние ГАМК-ергических вставочных нейронов на возбуждающие амигдаларные нейроны и препятствует выбросу глутамата. Это приводит к блокаде передачи нервных импульсов и устраняет эксайтотоксичность ГАМК. В отсутствие ГАМК БЗД не оказывают влияния на функцию ГАМК_A-рецептора [15, 16]. Способность БЗД оказывать тормозное влияние на ЦНС лежит в основе их клинических эффектов: анксиолитического, противосудорожного, седативного, снотворного, миорелаксирующего, вегетостабилизирующего, тимоаналептического и антифобического – и определяет фармакодинамический профиль БЗД.

В соответствии с клиническими эффектами БЗД подразделяются на ЛП с преимущественно анксиолитическим (диазепам, хлордиазепоксид, лоразепам, алпразолам, клоназепам, феназепам); снотворным (триазолам, темазепам, флунитразепам, мидазолам, бротизолам, нитразепам, диазепам); противосудорожным (клоназепам, диазепам, нитразепам, феназепам, хлордиазепоксид) действиями; с нейролептическими свойствами (клозапин); с антидепрессантной активностью (алпразолам).

Индивидуальные особенности БЗД объясняют предпочтения в их назначении. Так, мидазолам, бензодиазепин короткого действия, примерно на треть или половину слабее лоразепама, но в 1,5–2 раза сильнее диазепама и оказывает более выраженное снотворное действие, чем диазепам, поскольку он препятствует обратному захвату ГАМК. Диазепам взаимодействует с одинаковой степенью сродства со всеми чувствительными к БЗД рецепторами в центральной нервной системе. Анксиолитические эффекты наблюдаются при низких дозах из-за взаимодействия диазепама с α_2 -рецепторами в лимбической системе. При более высоких дозах диазепам вызывает миорелаксацию, опосредованную α_2 -/ α_3 -рецепторами в спинном мозге и двигательных нейронах. Клоназепам – БЗД высокой активности – является агонистом не только ГАМК_A-рецептора, но и серотонина. Лоразепам менее растворим в липидах по сравнению с алпразоламом, что уменьшает риск амнестических нежелательных реакций по сравнению с алпразоламом. Лоразепам имеет меньшее сродство к ГАМК_A, чем алпразолам, но большее, чем клоназепам.

Эффективность лечения СОА такими БЗД, как диазепам, хлордиазепоксид, лоразепам, алпразолам, мидазолам, оксазепам, празепам, клоразепат, примерно одинакова [17]. Однако исследование под руководством Lauren M. выявило, что, несмотря на стойкий клинический эффект при применении лоразепама, пациентам потребовалось дополнительное назначение других БЗД [18].

В достижении необходимого уровня медикаментозной седации и исходе заболевания важную роль играет фармакокинетика лекарственного средства (табл. 1).

После приема внутрь БЗД хорошо всасываются из желудочно-кишечного тракта, за исключением клоразепата, который перед всасыванием подвергается декарбоксилированию в желудочном соке.

После внутримышечной (в/м) инъекции всасывание диазепама или хлордиазепоксида происходит медленно и неравномерно, а всасывание лоразепама и мидазолама обычно быстрое. После внутривенного (в/в) введения БЗД быстро распределяются в ЦНС.

БЗД и их активные метаболиты связываются с белками плазмы на 70–99% за исключением тофизопама, связь с белками плазмы которого составляет 50% [19]. Все БЗД проходят через гематоэнцефалический и плацентарный барьеры, а также проникают в грудное молоко. Концентрация БЗД в спинномозговой жидкости примерно равна концентрации свободных лекарственных средств в плазме. Как наиболее липофильный БЗД, мидазолам быстрее проникает через гематоэнцефалический барьер и начинает оказывать клиническое действие. Диазепам быстро распределяется в тканях органов, прежде всего в головном мозге и печени [20].

Первая фаза метаболизма БЗД печеночными ферментами CYP3A4 и CYP2C19 включает образование N-деалкилированных метаболитов, которые являются биологически активными. Исключениями служат триазолам, алпразолам и мидазолам. Вторая фаза метаболизма включает гидроксилирование и обычно дает активное

Таблица 1

Основные фармакокинетические параметры диазепама и мидазолама (лекарственные препараты, включенные в клинические протоколы)

Table 1

Main pharmacokinetic parameters of diazepam and midazolam (drugs included in clinical protocols)

Лекарственный препарат	$C_{\max}$ в/м (мин)	V_d (л/кг)	Связь с белками	Печеночный метаболизм	Выведение почками	$T_{1/2}$ (ч) ЛС/мета- болит	Cl (мл/мин)
Диазепам	60	0,8–1,0	98%	98% CYP3A4 CYP2C19	70% (метаболиты N-диметил- дiazepam, темазепам, оксазепам)	32/ 50–100	20–33
Мидазолам	30	0,7–1,2	96–98%	30–60% CYP3A4 CYP3A5	60–80% (метаболит α -гидрокси- мидазолам)	1,5–2,5/ 1,0	300–500

производное. Третья фаза метаболизма – конъюгация с глюкуроновой кислотой. Лоразепам подвергается прямой глюкуронизации без участия цитохрома P450, что позволяет его использовать у пациентов с печеночной дисфункцией. Диазепам биотрансформируется в печени с образованием активных метаболитов: N-диметилдiazепама (50%), темазепам, оксазепам. N-диметилдiazепам кумулируется в головном мозге, обеспечивая длительное и выраженное противосудорожное действие. Гидроксированные и диметилированные метаболиты diaзепам связываются с глюкуроновой кислотой и желчными кислотами.

БЗД и их метаболиты выводятся в основном почками, однако 40% тофизопама и 14–20% нитразепам – через желудочно-кишечный тракт. Практически полное выведение БЗД из организма происходит примерно через 5 периодов полувыведения. Активные метаболиты некоторых БЗД разрушаются медленнее, чем исходные ЛС, поэтому длительность их действия не зависит от $T_{1/2}$ исходного соединения, что наблюдается при применении флуразепам, diaзепам и хлордiazепоксид. Период полувыведения БЗД увеличивается у пожилых пациентов и у пациентов с почечной недостаточностью.

Изменение сывороточной концентрации большинства БЗД описывают двухкамерные фармакокинетические модели; для наиболее липофильных ЛП – трехкамерные модели. После в/в введения (или приема внутрь для препаратов с быстрым всасыванием) БЗД быстро накапливаются в головном мозге и других хорошо кровоснабжаемых органах, затем происходит перераспределение в ткани с меньшим кровоснабжением, особенно в мышечную и жировую. Чем выше липофильность препарата, тем быстрее идет этот процесс. Кинетику перераспределения diaзепам и других высоколипофильных ЛП усложняет кишечно-печеночный кругооборот.

Фармакокинетика длительных непрерывных внутривенных инфузий мидазолама и лоразепам значительно отличается от фармакокинетики однократных внутривенных болюсных инъекций. У пациентов с ОАРИТ, получающих непрерывные инфузии короткодействующих БЗД, наблюдается более медленный метаболический клиренс и больший объем распределения в устойчивом состоянии, что приводит к гораздо

более их длительному T1/2 [21]. Так, контекстно-зависимый T1/2 мидазолама увеличивается до 50 часов из-за меньшей зависимости от перераспределения в периферические ткани, но из-за большей связи с метаболизмом в печени.

Длительно действующий диазепам обеспечивает плавный курс лечения без риска рецидива симптомов, однако его недостатком является кумуляция у пациентов с болезнями печени и пожилых, что ведет к чрезмерной седации и угнетению дыхания, атаксии, спутанности сознания, ухудшению памяти, зависимости и делирию, который трудно отличить от делирия, связанного с алкогольной абстиненцией [22]. При этом БЗД короткого действия более безопасны у пациентов с тяжелой дисфункцией печени, что особенно важно в контексте алкогольного анамнеза. Однако мидазолам, ЛП короткого действия, также имеет нежелательные реакции (НР), такие как реакции гиперчувствительности, психические нарушения, зависимость, длительная седация, головная боль, головокружение, антероградная амнезия, остановка сердца, брадикардия, угнетение дыхания.

Пределы толерантности к НР БЗД у пациентов с органическими изменениями головного мозга (особенно при атеросклерозе) или кардиореспираторными нарушениями могут быть более широкими, что необходимо учитывать при подборе дозы для таких пациентов. Продолжительность применения бензодиазепинов при абстиненции должна быть ограничена 5–7 днями [23]. Избыточная седация задерживает выписку из больницы и увеличивает риск падений или травм у пожилых пациентов и тех, кто принимает другие седативные препараты, а также может вызвать зависимость. Большое количество НР БЗД поднимает вопросы индивидуальных особенностей метаболизма препаратов у пациентов с алкогольным делирием, а также подбора точных дозировок и путей введения.

Персонализированное назначение БЗД может быть связано с генетической вариабельностью изоферментов цитохрома P450. Фармакокинетика диазепама значительно зависит от полиморфизма CYP2C19. Период полувыведения диазепама у быстрых метаболизаторов CYP2C19 (гомозигот по A-аллелю) в 4 раза выше, чем у медленных метаболизаторов [24]. Согласно данным Д.В. Иващенко, генетические полиморфизмы цитохромов CYP3A4, CYP2A6, CYP2C9 и CYP2C19 значимы для эффективности диазепама, а полиморфизмы CYP3A5*3, CYP2C9*3, CYP2C19*2, ABCB1 3435C>T повышают риск развития НР во время терапии диазепамом [26]. Фармакодинамика диазепама не отличалась при любых аллельных вариантах. В отличие от диазепама, клинический ответ на мидазолам слабо ассоциируется с генетическими факторами. Полиморфизмы CYP3A4 и CYP3A5 связывают со снижением клиренса мидазолама, однако эти ассоциации недостаточно выражены, чтобы говорить о клиническом различии в связи с существованием альтернативных путей метаболизма и экскреции [25].

Гендерные различия эффективности БЗД касаются зависимости анксиолитического действия диазепама от фазы менструального цикла, снижения глюкуронирования у женщин, более выраженного изменения окислительного метаболизма с возрастом у мужчин. Так, в экспериментальных исследованиях Силва А.Ф. и соавторов показано, что у самок крыс доза БЗД, необходимая для достижения анксиолитического эффекта, в 2 раза превышает таковую для самцов. Кроме того, эффект БЗД зависит от стадии эстрального цикла: самки в проэструсе не проявляли амнестического и анксиолитического действия БЗД [27].

Зависящие от пола различия в активности УДФ-глюкуронозилтрансферазы обусловлены различиями как в количестве, так и в функциональном состоянии фермента: активность нативной УДФ-глюкуронозилтрансферазы была на 47% выше в микросомах от самцов, чем от самок крыс, также и количество УДФ-глюкуронозилтрансферазы на 66% больше в мужских микросомах, что замедляет выведение БЗД у женщин [28]. Защита женщин от активных форм кислорода в любом возрасте более эффективна, чем у мужчин, что снижает риск НР у женщин и требует осторожного назначения БЗД мужчинам [29].

На эффект БЗД существенно влияет генетически обусловленный тип ответа организма на эмоционально-стрессовое воздействие. В опытах на животных показано, что при активном типе реакции в действии БЗД преобладает дозозависимый седативный эффект, а при противоположном типе отмечается активация поведения. По данным С.Б. Середина, установлено, что у астеничных пациентов с неврозами наблюдается транквило-активирующее, а у стеничных – транквило-седативное действие БЗД [30]. Интересными являются данные исследования П. Андрус [31], продемонстрировавшие взаимосвязь дозы БЗД и длительности делирия у пациентов с отрицательным генотипом АРОЕ4.

Если БЗД противопоказаны, возможно применение других ЛП, включая фенобарбитал или нейролептики. Антипсихотики могут использоваться в сочетании с БЗД для контроля сильного возбуждения и галлюцинаций, связанных с ранним делирием при отмене алкоголя.

Нейролептики (НЛ) – важная группа в лечении СОА. Они подразделяются на типичные антипсихотики: производные фенотиазина: с алифатическим радикалом (хлорпромазин, левомепромазин); с пиперазиновым радикалом (перфеназин, трифлуоперазин, фторфеназин, фторфеназин деканоат); с пиперидиновым радикалом (перициазин, тиоридазин); производные бутирофенона (галоперидол, дроперидол); производные тioxантенов (хлорпротиксен, зуклопентиксол, флупентиксол); замещенные бензамиды (сульпирид, тиаприд, амисульприд); типичные нейролептики пролонгированного действия (зуклопентиксол, галоперидола деканоат, флуфеназин, флупентиксол) и атипичные антипсихотики (производные дибензодиаземина (клозапин, 8-локсапин)); парциальные агонисты дофаминовых рецепторов (арипипразол); другие (оланзапин, кветиапин, рисперидон, палиперидон, азенапин, зипрасидон, карипразин, луразидон); атипичные антипсихотики пролонгированного действия (рисперидон, палиперидон, оланзапин, арипипразол) [32].

Нейрохимически НЛ блокируют постсинаптические рецепторы дофамина, α-адренорецепторы, М-холинорецепторы, Н1-рецепторы гистамина в мозге и на периферии; тормозят высвобождение медиаторов в синаптическую щель и обратный их захват пресинаптическим окончанием; активируют MAO, КОМТ и АХЭ, тирозингидроксилазу, триптофангидроксилазу; повышают чувствительность постсинаптических рецепторов к действию медиатора за счет длительной блокады его рецепторов [32].

Между блокадой D-2-рецептора и эффективностью нейролептика / суточной дозировкой отмечается сильная корреляция. Величина сродства ЛП к гистаминовым, α-адренергическим, мускариновым и серотонинергическим рецепторам определяет вероятность возникновения нежелательных реакций и лекарственных взаимодействий (табл. 2).



Таблица 2

Аффинитет галоперидола и хлорпротиксена к различным рецепторам [32]

Table 2

Affinity of haloperidol and chlorprothixene to various receptors [32]

Лекарственный препарат	Рецепторы					
	дофамин- новые	гистами- новые	адренорецеп- торы		мускари- новые	5-HT _{2a}
	D2	H1	α1	α2		хлорпромазино- вый эквивалент
Галоперидол	1	3630	46	3800	1475	73
Хлорпротиксен	2,96	3,75				2

Аффинитет представлен в виде K_i (нМ) – константы связывания, определенной с помощью радиолигандов: более низкое значение K_i указывает на большую способность связываться с рецепторами и связано с более мощным фармакологическим действием. Хлорпромазиновый эквивалент – это показатель, показывающий, во сколько раз данный антипсихотик активнее хлорпромазина по антипсихотическому эффекту.

Антипсихотические ЛП обладают способностью купировать психомоторное возбуждение различного генеза и ослаблять расстройства восприятия, мышления и социального поведения при психозах [32]. Однако НЛ не следует использовать в качестве монотерапии, поскольку они снижают порог судорог. Атипичные антипсихотики, такие как рисперидон и кветиапин, оказывают меньшее влияние на порог судорог по сравнению с другими НЛ [23]. Однако в клиническом протоколе интенсивной терапии СОА нейрорептиком как препаратом выбора при лечении алкогольного галлюциноза указан галоперидол [9, 10, 33].

Галоперидол можно принимать внутрь (таблетки галоперидола 0,5; 1; 1,5; 2; 5 и 10 мг или жидкий галоперидола лактат 2 мг/мл), вводить внутривенно (раствор галоперидола лактата 5 мг/мл) или в виде внутримышечной инъекции длительного действия (раствор масляный галоперидола деканоата 50 мг/мл).

Галоперидол обладает умеренной биодоступностью при пероральном приеме ($F=0,6$), легко проникает через гематоэнцефалический и плацентарный барьеры и в грудное молоко. Он связывается с белками плазмы примерно на 92% с периодом полувыведения из плазмы 14 часов после в/в введения и 24 часа после перорального приема. В/м инъекция обеспечивает период полувыведения примерно 21 час. Максимальная концентрация (C_{max}) после пероральной или в/м инъекции составляет ~1–2 нг/мл (табл. 3).

Добавление фрагмента декановой кислоты к галоперидолу приводит к неактивному препарату галоперидола – деканоату. Ферментативный гидролиз галоперидола деканоата в галоперидол медленно осуществляется эстеразами. Это преобразование активирует препарат в течение длительного периода времени после внутримышечной инъекции (до 3 недель), что приводит к длительному терапевтическому эффекту. Пиковая концентрация в плазме галоперидола деканоата достигается в течение 7 дней, стабильная концентрация в сыворотке составляет от 3 до 4 нг/мл. Терапевтическая концентрация галоперидола в плазме составляет от 4 до 20–25 мкг/л [35].

Таблица 3
Фармакокинетические характеристики галоперидола и хлорпротиксена [33–36]
Table 3
Pharmacokinetic characteristics of haloperidol and chlorprothixene [33–36]

Лекар- ствен- ный пре- парат	C _{max} (нг/мл)	V _d (л/кг)	Связь с белками	Печеночный метаболизм	Выведение почками	T1/2 (ч)	Cl (л/ч/кг)
Галопери- дол	1–2	15–35	92%	99% CYP3A4 CYP2D6 CYP1A2 UDP- глюкуронозилтрансферазы глюкуронид галоперидола	40% с мочой 60% с калом	21 (13–36) в/м 14 (10–19) в/в	0,9–1,5*
Хлорпро- тиксен	430±81	11–23	99%	Метаболиты N-десметил- хлорпротиксен и хлорпро- тиксенсульфоксид	5–29% с мочой 41% с калом	8–12	0,97–1,48

Примечание: * кажущийся клиренс галоперидола деканоата после веноинтравенного введения составляет от 0,9 до 1,5 л/ч/кг и снижается у слабых метаболизаторов субстратов CYP2D6.

Галоперидол подвергается метаболизму в печени, и только ~1% введенной дозы обнаруживается в моче. Курение вызывает на 44% увеличение клиренса галоперидола и снижает концентрацию в сыворотке на 70%. Большая часть исходного соединения метаболизируется в глюкуронид галоперидола. Также образуются фторбензолпропионовая кислота, 4-(4-хлорфенил)-4-гидроксипиперидин, 4-(4-фторфенил)-4-гидроксимасляная кислота, тетрагидропиперидин галоперидола, пиридиний.

Ферментами, ответственными за метаболизм галоперидола, являются UDP-глюкуронозилтрансферазы и цитохром P450 (CYP3A4, CYP2D6, CYP1A2).

Метаболиты галоперидола фармакологической активностью не обладают, но являются нейротоксичными и связаны с развитием экстрапирамидных симптомов, выделяются почками (40%) и с калом (60%). Другими НР при применении ЛП являются бессонница, возбуждение, гиперкинезия, головная боль, психотическое расстройство, депрессия, увеличение веса, тремор, а также удлинение интервала QT, частота которого достигает 12% [37]. Риск НР во время терапии галоперидолом выше у пациентов с генотипом GA по сравнению с пациентами с генотипом GG гена CYP2D6 (rs3892097). Кроме того, А.А. Пархоменко и соавторы показали, что 1846G>A-полиморфизм гена CYP2D6 (rs3892097) оказывал статистически значимое влияние на равнозначные уровни концентрации галоперидола в плазме [38]. Активность другого фермента системы цитохрома CYP3A4 также влияет на профиль эффективности и безопасности галоперидола: чем выше активность CYP3A4, тем показатель эффективности терапии галоперидолом ниже, что связано с ускорением биотрансформации галоперидола и элиминацией его из организма [39]. Статистически значимая связь выявлена в другом исследовании М.С. Застрожина и соавторов [40] между генотипом ABCB1 по полиморфному маркеру 3435C>T и профилем эффективности и безопасности терапии галоперидолом при купировании обострения патологического влечения у пациентов, страдающих алкогольной зависимостью, что связано с более низкой активностью гликопротеина Р у пациентов с таким генотипом и, как следствие, более низкой скоростью выведения галоперидола из организма.

Таблица 4
Рекомендуемые дозы галоперидола в инструкциях по медицинскому применению [33, 34, 36]
Table 4
Recommended doses of haloperidol in the instructions for medical use [33, 34, 36]

Доза	Лекарственная форма			
	Парентеральная (короткого действия)	Парентеральная (пролонгированного действия)	Пероральная (таблетки)	Пероральная (капли)
Минимальная доза	1 мг/сут	25 мг 1 раз в 4 недели	0,5 мг/сут	
Средняя терапевтическая доза	15 мг/сут	50–200 мг 1 раз в 4 недели	10–15 мг/сут	
Максимальная доза	20 мг/сут	300 мг 1 раз в 4 недели	100 мг/сут	

Максимальные дозы галоперидола, указанные в инструкциях по медицинскому применению, представлены в табл. 4.

Так, в тяжелых случаях делирия предлагается использовать внутривенное введение галоперидола в дозе до 30 мг/сут, а в отдельных случаях – до максимальной 60 мг/сут [9]. Однократные внутривенные дозы ≤ 50 мг или общая суточная доза 500 мг галоперидола (в виде лактата) используются off-label при делирии и связаны с более высоким риском удлинения интервала QT и желудочковой тахикардии типа «пируэт» [37].

Американское общество наркологической медицины рекомендует низкие дозы (галоперидол 1 мг с лоразепамом 1 мг) в связи с потенциальной синергической реакцией между алкоголем, уже находящимся в организме пациента, и экзогенно вводимым седативно-снотворным средством, поэтому этот подход следует использовать только в крайнем случае и не применять у лиц с высоким уровнем алкоголя в крови и в первые 72 ч СОА [38]. Нежелательные реакции галоперидола, включающие маскирование тяжести СОА, повышенную склонность к судорогам, беспокойство, тремор и возбуждение, также ограничивают его использование.

В клинические протоколы наряду с галоперидолом включен хлорпротиксен [9, 10]. Хлорпротиксен является представителем класса тиоксантенов, демонстрирует антагонизм в отношении дофаминовых и гистаминовых рецепторов, ингибирует ГАМК_A-рецептор [37]. Все эти 3 рецептора участвуют во многих неврологических процессах, включая мотивацию, удовольствие, познание, память и обучение. Хлорпротиксен занимает промежуточную нишу между традиционными типичными антипсихотиками и атипичными (Mental Health Connections, 2012). Он имеет низкую антипсихотическую активность (от половины до 2/3 хлорпромазина), не демонстрирует полностью антидепрессантного или анальгезирующего эффекта, но эффективен как антиэметик.

При приеме внутрь хлорпротиксен быстро всасывается. Действие наступает через 20 мин. Подвергается пресистемному метаболизму, что снижает биодоступность при пероральном применении до 12%. Проникает через гематоэнцефалический и плацентарный барьер и в грудное молоко. Метаболизм хлорпротиксена происходит главным образом посредством сульфоксидирования и N-деметилирования боковой

цепи и в меньшей степени гидроксилирования кольца и N-окисления. Метаболизм CYP2D6 имеет большое значение для клинического ответа на препарат. Метаболиты не обладают нейролептической активностью. Выводится хлорпротиксен почками и кишечником преимущественно в форме метаболитов (при суточной дозе 300 мг – около 29% в виде хлорпротиксена, 41% – хлорпротиксена сульфоксида); T_{1/2} составляет 8–12 ч.

Хлорпротиксен имеет схожий с хлорпромазином профиль НР: головокружение, психомоторная заторможенность, экстрапирамидный гипокинетико-гипертонический синдром, акатизия – дистонические реакции, персистирующая поздняя дискинезия, помутнение роговицы и/или хрусталика с возможным нарушением зрения, парез аккомодации; злокачественный нейролептический синдром, ортостатическая гипотензия, тахикардия, удлинение интервала QT, сухость слизистой оболочки полости рта, запор, холестатическая желтуха; аллергические реакции и поражение печени встречаются реже.

Исследования также показали, что генетические вариации в генах, кодирующих белки, которые взаимодействуют с дофаминовыми рецепторами (DRD2) на молекулярном уровне, такие как AKT1, GSK3B, Beta-catenin и PPP2R2B, связаны с ответом на антипсихотики [39].

Следующая группа, представленная в клинических протоколах терапии СОА, – барбитураты. ЛП данной группы обладают угнетающим действием на функцию центральных нейронов, что выражается в седативном, противосудорожном и анестезирующем эффектах. Механизм их работы заключается в усилении действия γ-аминомасляной кислоты (ГАМК) на рецепторы ГАМК_A, а при более высоких концентрациях – прямой активации рецептора [40].

Барбитураты классифицируются по продолжительности действия. Барбитураты короткого (пентобарбитал и секобарбитал) и среднего действия (амобарбитал и буталбитал) имеют эффект, длящийся от 2 до 6 ч, в то время как барбитураты длительного действия оказывают свое действие в течение 6 ч и более (фенобарбитал и примидон) [41]. Ультракороткодействующие производные барбитуровой кислоты (метогекситал и тиопентал) обладают выраженным, но краткосрочным эффектом (от 1 до 30 мин).

После приема внутрь фенобарбитал полностью, но медленно всасывается в тонком кишечнике. Биодоступность – 80%, максимальная концентрация достигается через 20–60 минут после приема. После всасывания барбитураты быстро распределяются во всех тканях организма (в частности, в печени и головном мозге), проникают через ГЭБ, плаценту и в небольших количествах обнаруживаются в грудном молоке. Связывание с белками плазмы (преимущественно с альбумином) составляет 20–45%. Терапевтическая концентрация в сыворотке крови, оптимальная для проявления противосудорожного эффекта, составляет 10–40 мкг/мл. Метаболизируется в печени при участии микросомальных ферментов с образованием фармакологически неактивных метаболитов. Выведение происходит в виде сульфатов, глюкуронидов и p-гидроксиметаболитов и в неизмененном виде. T_{1/2} из плазмы у взрослых – 53–118 ч (в среднем 79 ч), в среднем 110 ч. Экскреция почками зависит от pH мочи: при подщелачивании мочи увеличивается выведение в неизмененном виде и быстрее снижается концентрация в крови, при подкислении – наоборот. Фенобарбитал характеризуется выраженной кумуляцией (табл. 5) [42].

Таблица 5
Сводная фармакокинетическая характеристика фенobarбитала [42–45]
Table 5
Summary pharmacokinetic characteristics of phenobarbital [42–45]

Препарат	Биодоступность	C_{max} (мин)	V_d (л/кг)	Связь с белками	Печеночный метаболизм	Выведение почками	T1/2 (ч)
Фенобарбитал	70–90%	20–60	0,7	20–45%	метаболиты p-гидрокси-фенобарбитал CYP2C19 CYP2E1	25% (в неизмененном виде) 75%	79 (53–118)

В сравнительных исследованиях выявлено, что пациенты с СОА, принимавшие фенобарбитал, имели более короткие сроки пребывания в ОАРИТ и госпитализации, чем пациенты, которые получали БЗД ($p < 0,0001$), также ниже была частота назначения ($p < 0,0001$) дексмететомидина и антипсихотических препаратов, и меньшее количество пациентов в группе «фенобарбитал» нуждались в искусственной вентиляции легких (ИВЛ) ($p = 0,045$) [46, 47], что доказывает эффективность применения при СОА фенобарбитала. В клинических протоколах интенсивной терапии алкогольного делирия определяется применение фенобарбитала при недостаточной эффективности галоперидола и хлорпротиксена и для пациентов с противопоказаниями к применению БЗД: 1–3 мг/кг/сут внутрь 1–3 раза в день; при тяжелом течении – 6–15 мг/кг/сут (что является терапией off-label). Отдельно указано, что фенобарбитал не назначают, если пациент уже получал БЗД [10].

Однако применение фиксированной дозы фенобарбитала с введением БЗД по мере необходимости выявило меньший риск проведения ИВЛ и проявления симптомов делирия [48]. Поэтому в руководстве Американского общества наркологической медицины показана возможность введения однократной дозы фенобарбитала 10 мг/кг внутривенно в 100 мл физиологического раствора в течение 30 мин в дополнение к лоразепаму в отделении неотложной помощи для снижения частоты госпитализаций без увеличения частоты НР [23]. Фенобарбитал в качестве дополнения к бензодиазепинам является вариантом для пациентов, испытывающих тяжелую абстиненцию или находящихся в группе риска развития тяжелой или осложненной алкогольной абстиненции [23].

В последние годы применение барбитуратов в лечебных целях сократилось, поскольку они не обладают специфичностью воздействия на ЦНС, у них хуже профиль терапевтической безопасности, чем у альтернативных ЛП: фенобарбитал может вызывать угнетение дыхания и чрезмерную седацию, привыкание к нему наблюдается чаще, чем в случае БЗД, а его узкое терапевтическое окно затрудняет правильную дозировку по сравнению с другими ЛП, используемыми для лечения алкогольной абстиненции [49–51].

Пять генов демонстрируют связи с эффективностью применения фенобарбитала в экспериментальном исследовании: ген калиевого канала (KCNQ3), ген натриевого канала (SCN2A2), ген рецептора ГАМК (GABRA2), ген транспортера ABC (ABCC4) и ген эпоксидгидролазы (EPOX HYD) [52]. Безопасность фенобарбитала определяется активностью CYP2C9. У лиц со сниженной активностью этого фермента,

носителей 1 или 2 дефектных аллелей CYP2C9, частота НР, связанных с фенобарбиталом, выше [53].

Альфа-2-адренергические агонисты (АА2), такие как клонидин и дексмететомин, могут использоваться в качестве дополнения к бензодиазепиновой терапии для контроля автономной гиперактивности и тревожности при недостаточной эффективности БЗД.

Дексмететомидин (ДМТ) является селективным агонистом α -2-адренорецепторов [54]. Благодаря снижению высвобождения норадреналина из окончаний симпатических нервов, оказывает симпатолитический эффект. Седативный эффект дексмететомидина обусловлен снижением возбуждения в голубом пятне ствола головного мозга. По сравнению с клонидином ДМТ более эффективен как седативное и анальгетическое средство, имеет более короткий период полувыведения (2–3 ч) и оказывает меньшее влияние на гемодинамику. Кроме того, ДМТ не вызывает угнетения дыхания и сокращает продолжительность ИВЛ. После внутривенного введения ДМТ быстро распространяется по всему организму, связывается с сывороточным альбумином и с α -1-кислым гликопротеином. После длительной инфузии у пациентов с гипоальбуминемией наблюдается увеличение объема распределения. Метаболизм происходит в печени по 3 метаболическим путям: прямое N-глюкуронирование, прямое N-метилирование и опосредованное цитохромом Р450 окисление. Метаболиты в 100 раз менее активны по влиянию на α 2-рецепторы и поэтому считаются неактивными. ДМТ выводится в основном путем биотрансформации печенью: коэффициент печеночной экстракции составляет 0,7 [55]. Почками элиминируется менее 1% ДМТ в неизменном виде, 95% метаболитов. Период полувыведения ДМТ составляет от 2 до 3 часов. Несмотря на то, что ДМТ 94% связан с альбумином, гипоальбуминемия не влияет на клиренс (табл. 6).

Таблица 6
Основные фармакокинетические параметры АА2
Table 6
Main pharmacokinetic parameters of АА2

Лекарственный препарат	Vd (л/кг)	Связь с белками	Печеночный метаболизм	Выведение	T1/2 (ч)	Cl (л/мин)
Клонидин	2,9	20–40%	50% CYP2D6 CYP 1A2 CYP 3A4 CYP 1A1 CYP 3A5 p-гидроксиклонидин	Почками – 40–60% в неизменном виде, через кишечник – 20%	13 (10–20)	0,23–0,34
Дексмететомидин	1,16–2,16	94%	100% CYP2A6 CYP1A2 CYP2E1 CYP2D6 CYP2C19 N-метил-3-гидроксиметил-дексмететомидина O-глюкуронид	Метаболиты – 95% почками, 4% с калом	1,9–2,5	0,53–0,89

Дексмететомидин все чаще применяют при синдроме отмены алкоголя. Результаты метаанализа публикаций, связанных с терапией СОА в ОАРИТ, показали, что добавление дексмететомидина к БЗД эффективнее, чем монотерапия БЗД [56]. А исследование под руководством Sandeep Grover [57] определило, что в тяжелых случаях могут применяться фенобарбитал, пропофол и дексмететомидин. Однако руководство Американского общества наркологической медицины не рекомендует использовать ДМТ в монотерапии для профилактики/лечения судорог или делирия, связанных с СОА [23].

Альфа-2-адренергические агонисты применяются в соответствии с клинической фармакокинетикой в нагрузочной и поддерживающей дозировках в соответствии с инструкциями по применению ЛП (табл. 7).

Девять однонуклеотидных полиморфизмов (ABCG2 rs2231142, CYP2D6 rs16947, WBP2NL rs5758550, KATP rs141294036, KCNMB1 rs11739136, KCNMA1 rs16934182, ABCC9 rs11046209, ADRA2A rs1800544 и ADRB2 rs1042713), связанных с транспортными и целевыми белками, метаболическими ферментами, могут объяснить индивидуальную изменчивость седативного и гемодинамического эффектов ДМТ. Индекс массы тела, пол и ADRA2A rs1800544 статистически связаны с эффективной дозой седации ДМТ [58].

Таблица 7
Рекомендуемые режимы дозирования альфа-2-адренергических агонистов [10]

Table 7
Recommended dosage regimens for alpha2-adrenergic agonists

Лекарственный препарат	Нагрузочная доза	Поддерживающая доза
Клонидин (раствор для в/в введения)	100–300 мкг	0,8–4 мкг/кг/ч через шприцевой дозатор (6 мл 0,01% раствора в разведении до 20 мл или 15 мл 0,01% раствора до 50 мл; 2–10 мл/ч). При необходимости возможно увеличение дозы до 200 мкг/ч с последующей коррекцией
Дексмететомидин (концентрат; раствор для в/в введения)	2 мл 0,01% раствора разводят 0,9% раствором натрия хлорида до 50 мл (4 мкг/мл), вводят со скоростью 17 мл/ч (0,7 мкг/кг) в течение 10 мин (до достижения эффекта)	Поддерживающая инфузия 3,5–12,5 мл/ч (0,2–0,7 мкг/кг/ч)

Таблица 8
Эффекты альфа-2-адренергических агонистов на гемодинамику

Table 8
Effects of alpha 2-adrenergic agonists on hemodynamics

Лекарственный препарат	ОПСС	ЧСС	СВ	сАД	дАД	срАД	Церебра́льное кровообращение
Клонидин	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
Дексмететомидин (низкие дозы – 0,2 мкг/кг/ч)		↓		↓	↓	↓	
Дексмететомидин (высокие дозы – 1,4 мкг/кг/ч)	↑	↓		↑	↑	↑	

Примечания: ОПСС – общее периферическое сосудистое сопротивление; ЧСС – частота сердечных сокращений; СВ – сердечный выброс; сАД – систолическое артериальное давление; дАД – диастолическое артериальное давление; срАД – среднее артериальное давление.

Фенобарбитал, дексмететомидин и клонидин [59] вызывают похожие НР: признаки торможения ЦНС (сонливость, летаргия, повышенная утомляемость, заторможенность, головокружение), гипотензию, брадикардию, угнетение дыхания, ортостатическую гипотензию (табл. 8).

Современная медицина предоставляет широкий спектр терапевтических возможностей для терапии СОА, однако выбор оптимальной тактики лечения остается во многих вопросах нерешенным и требующим дальнейшего изучения. Для достижения наилучших результатов врач должен учитывать не только клинические рекомендации, но и уникальные особенности пациента: возраст, сопутствующие заболевания, образ жизни, генетические факторы. Персонализированный подход в терапии СОА позволит разработать наиболее эффективный и безопасный план лечения, опираясь на передовые технологии и данные о пациенте. Такой подход может способствовать улучшению качества жизни пациента в будущем, минимизации побочных эффектов и достижению стойкого ответа на лечение. Перед каждым врачом стоит важная задача – сделать обоснованный выбор, руководствуясь как научными данными, так и индивидуальными потребностями пациента. Только баланс между доказательной медициной и персонализацией лечения способен обеспечить успех в терапии.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Osadshij Yu.Yu., Voblenko R.A., Archakov D.S. Benzodiazepines. An attempt to arrive at an informed consensus. *Curr Ther Ment Dis*. 2016;(1):2–10. (in Russian)
2. Muronov A.Ye. Delirium tremens: early diagnosis and intensive care guidelines. Review. *Ann Crit Care*. 2020;(1):53–65. doi:10.21320/1818-474X-2020-1-53-65. (in Russian)
3. International statistical classification of diseases and related health problems. 10th rev. Available at: <https://icd.who.int/browse10/2019/en> (accessed 10.03.2025).
4. Skryabin V.Y., Martinotti G., Franck J., et al. Acute alcoholic hallucinosis: a review. *Psychopathology*. 2023;56(5):383–390. doi: 10.1159/000528573
5. Dixit D., Endicott J., Burry L., et al. Management of acute alcohol withdrawal syndrome in critically ill patients. *Pharmacotherapy*. 2016;36(7):797–822. doi: 10.1002/phar.1770
6. Awissi D.K., Lebrun G., Fagnan M., et al. Alcohol, nicotine, and iatrogenic withdrawals in the ICU. *Crit Care Med*. 2013;41(9 suppl. 1):S57–S68. doi: 10.1097/CCM.0b013e3182a16919
7. Carlson R.W., Kumar N.N., Wong-Mckinstrey E., et al. Alcohol withdrawal syndrome. *Crit Care Clin*. 2012;28(4):549–585. doi: 10.1016/j.ccc.2012.07.004
8. Perry E.C. Inpatient management of acute alcohol withdrawal syndrome. *CNS Drugs*. 2014;28(5):401–410. doi: 10.1007/s40263-014-0163-5
9. Providing medical care to patients with organic, including symptomatic, mental disorders (adults and children). Clin. protocol. Approved by the Resolution Min of Health of the Rep of Belarus, 8 Nov. 2022 № 108. National Legal Internet Portal of the Republic of Belarus. Available at: https://minzdrav.gov.by/upload/dadvfiles/CProtokol/КП_Оказание_медпомощи_пациентам_с_органическими_включая_симптоматические_психическими_расстройствами_пост_М3_2022_№108.pdf (accessed 10.03.2025). (in Russian)
10. Providing medical care to patients in subsequent life states. Clin. protocol. Approved by the Resolution Min of Health of the Rep of Belarus, 23 Aug. 2021 № 99. National Legal Internet Portal of the Republic of Belarus. Available at: https://minzdrav.gov.by/upload/dadvfiles/CProtokol/КП_Оказание_мед_помощи_в_критических_для_жизни_состояниях_23_08_2021_№99.pdf (accessed 10.03.2025). (in Russian)
11. Hagan R.L. Clarification of benzodiazepine structural classes. *J Anal Toxicol*. 1995;19(1):58–59. doi: 10.1093/jat/19.1.58
12. Benzodiazepines drug profile. European Union Drugs Agency. Available at: https://www.euda.europa.eu/publications/drug-profiles/benzodiazepines_en (accessed 10.03.2025).
13. Benzodiazepines. Elsevier Healthcare Hub. Available at: <https://elsevier.health/en-US/preview/benzodiazepines> (accessed 10.03.2025).
14. Guina J., Merrill B. Benzodiazepines II: waking up on sedatives: providing optimal care when inheriting benzodiazepine prescriptions in transfer patients. *J Clin Med*. 2018;7(2). doi: 10.3390/jcm7020020
15. Sigel E., Steinmann M.E. Structure, function, and modulation of GABA(A) receptors. *J Biol Chem*. 2012;287(48):40224–40231. doi: 10.1074/jbc.R112.386664
16. Bounds C.G., Patel P. Benzodiazepines. StatPearls. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470159/> (accessed 10.03.2025).
17. Mayo-Smith M.F. Pharmacological management of alcohol withdrawal. A meta-analysis and evidence-based practice guideline. American Society of Addiction Medicine Working Group on Pharmacological Management of Alcohol Withdrawal. *JAMA*. 1997;278(2):144–151. doi: 10.1001/jama.278.2.144
18. Westafer L.M. Choice of benzodiazepines for treating acute alcohol withdrawal. Available at: <https://www.jwatch.org/na52924/2020/12/17/choice-benzodiazepines-treating-acute-alcohol-withdrawal> (accessed 10.03.2025).
19. Instructions for medical use of the medicinal product. Mebicar. Available at: https://www.rceth.by/NDfiles/instr/17_02_2463_s.pdf (accessed 10.03.2025). (in Russian)
20. General characteristics of the drug (information for specialists). Diazepam. Available at: https://www.rceth.by/NDfiles/instr/19_04_1621_s.pdf (accessed 10.03.2025). (in Russian)
21. Evers A.S., Maze M., Kharasch E.D., ed. *Anesthetic Pharmacology. Basic Principles and Clinical Practice*. 2nd ed. Cambridge: Cambridge Univ Press; 2011.
22. Sachdeva A., Choudhary M., Chandra M. Alcohol withdrawal syndrome: benzodiazepines and beyond. *J Clin Diagn Res*. 2015;9(9):VE01–VE07. doi: 10.7860/JCDR/2015/13407.6538



23. The ASAM clinical practice guideline on alcohol withdrawal management. *Am Soc Addict Med*. Available at: https://www.asam.org/docs/default-source/quality-science/the_asam_clinical_practice_guideline_on_alcohol-1.pdf (accessed 10.03.2025).
24. Inomata S, Nagashima A, Itagaki F, et al. CYP2C19 genotype affects diazepam pharmacokinetics and emergence from general anesthesia. *Clin Pharmacol Ther*. 2005;78(6):647–655. doi: 10.1016/j.clpt.2005.08.020
25. He P, Court M.H., Greenblatt D.J., et al. Genotype-phenotype associations of cytochrome P450 3A4 and 3A5 polymorphism with midazolam clearance in vivo. *Clin Pharmacol Ther*. 2005;77(5):373–387. doi: 10.1016/j.clpt.2004.11.112
26. Ivashchenko D.V. *Safety of benzodiazepine tranquilizers in alcohol withdrawal syndrome: pharmacoepidemiology and pharmacogenetics*. Moscow; 2017. (in Russian)
27. Silva A.F., Sousa D.S., Medeiros A.M., et al. Sex and estrous cycle influence diazepam effects on anxiety and memory: possible role of progesterone. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2016;70:68–76. doi: 10.1016/j.pnpbp.2016.05.003
28. Catania V.A., Dannenberg A.J., Luquita M.G., et al. Gender-related differences in the amount and functional state of rat liver UDP-glucuronosyltransferase. *Biochem Pharmacol*. 1995;50(4):509–514. doi: 10.1016/0006-2952(95)00166-w
29. Tiberi J., Cesarini V., Stefanelli R., et al. Sex differences in antioxidant defence and the regulation of redox homeostasis in physiology and pathology. *Mech Ageing Dev*. 2023;211. doi: 10.1016/j.mad.2023.111802
30. Yarkova M.A. Analysis of the binding capacity of the benzodiazepine site of GABAA receptor in mice C57Bl/6 and BALB/c pretreated with anxiolytics. *Exp Clin Pharmacol*. 2011;74(8):3–7. doi: 10.30906/0869-2092-2011-74-8-3-7. (in Russian)
31. Andrews P. APOE genotype moderates the effect of benzodiazepine dose on short- and long-term outcomes of critical care illness. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2023;31(10). doi: 10.1016/j.jagp.2023.02.012
32. Proshin S.N., D'yachuk G.I., Lapkina G.Ya., et al. *Antipsychotics (pharmacology and clinical use)*. Study guide. St. Petersburg: Northwest State Med Univ named after I.I. Mechnikov; 2014. (in Russian)
33. Instructions for medical use of the medicinal product. Haloperidol. Available at: https://www.rceth.by/NDfiles/instr/20_01_1562_i.pdf (accessed 10.03.2025). (in Russian)
34. Haloperidol-ratiopharm (Haloperidol-ratiopharm®) Available at: <https://www.rlsnet.ru/drugs/galoperidol-ratiofarm-821> (accessed 10.03.2025). (in Russian)
35. HALDOL®. Haloperidol decanoate. New Zealand data sheet. Available at: <https://www.medsafe.govt.nz/profs/datasheet/h/Haldolinj.pdf> (accessed 10.03.2025). (in Russian)
36. Instructions for medical use of the medicinal product. Chlorprothixene. Available at: https://www.rceth.by/NDfiles/instr/1245_95_2000_05_10_15_16_i.pdf (accessed 10.03.2025). (in Russian)
37. Nasyrova R.F., Kidyayeva A.V., Grechkina V.V., et al. Personalized approach to prediction and prevention of haloperidol-induced QT interval prolongation: brief review. *Pharmacogenetics Pharmacogenomics*. 2024;(1):20–30. doi: 10.37489/2588-0527-2024-1-20-30. (in Russian)
38. Parkhomenko A.A., Zastrozhin M.S., Skryabin V., et al. Relationship of the 1846G > A polymorphism of the CYP2D6 gene to the equilibrium concentration levels of haloperidol in patients with acute alcoholic hallucinosis. *Psychopharmacol Bull*. 2023;53(4):15–22.
39. Zastrozhin M.S., Smirnov V.V., Sychev D.A., et al. Association between the activity of enzyme CYP3A4 and profile of efficacy and safety of haloperidol in patients with alcohol addiction. *I. P. Pavlov Russ Med Biol Her*. 2015;23(4):51–56. doi: 10.17816/PAVLOVJ2015451-56. (in Russian)
40. Zastrozhin M.S., Rizhikova K.A., Mirzaev K.B., et al. Association between polymorphism gene ABCB1, encodes glycoprotein P, and efficacy and safety profile of haloperidol in patients with alcohol addiction. *RUDN J of Med*. 2017;21(1):42–50. doi: 10.22363/2313-0245-2017-21-1-42-50. (in Russian)
41. Mosolov S.N. *Fundamentals of psychopharmacotherapy*. Moscow: Vostok; 1996. (in Russian)
42. General characteristics of the drug (information for specialists). Phenobarbital, tablets 100 mg. Available at: https://www.rceth.by/NDfiles/instr/19_09_553_s.pdf (accessed 10.03.2025). (in Russian)
43. Phenobarbital (Phenobarbitalum) description. Register of medicines of Russia. Available at: <https://www.rlsnet.ru/active-substance/phenobarbital-1674#:~:text=Фенобарбитал%20снижает%20возбудимость%20нейронов%20эпилептогенного,двигательных%20зон%20коры%20головного%20мозга> (accessed 10.03.2025). (in Russian)
44. Pacifici G.M. Clinical pharmacology of phenobarbital in neonates: effects, metabolism and pharmacokinetics. *Curr Pediatr Rev*. 2016;12(1):48–54. doi: 10.21274/1573397111666151026223914
45. Phenobarbital. ScienceDirect. Available at: <https://www.sciencedirect.com/topics/chemistry/phenobarbital> (accessed 10.03.2025). (in Russian)
46. Kessel K.M., Olson L.M., Kruse D.A., et al. Phenobarbital versus benzodiazepines for the treatment of severe alcohol withdrawal. *Ann Pharmacother*. 2024;58(9):877–885. doi: 10.1177/10600280231221241
47. Nisavic M., Nejad S.H., Isenberg B.M., et al. Use of phenobarbital in alcohol withdrawal management – a retrospective comparison study of phenobarbital and benzodiazepines for acute alcohol withdrawal management in general medical patients. *Psychosomatics*. 2019;60(5):458–467. doi: 10.1016/j.psych.2019.02.002
48. Hundert S., McLarkly J., Dunn A.S., et al. Fixed-dose phenobarbital versus as-needed benzodiazepines for the management of alcohol withdrawal in acute care general internal medicine. *South Med J*. 2024;117(1):25–30. doi: 10.14423/SMJ.0000000000001640
49. Hardman J.G., Limbird L.E., editors. *Goodman and Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics*. 9th ed. New York: McGraw-Hill; 1996.
50. Ellenhorn M.J., Barceloux D.G. *Medical toxicology. Diagnosis and treatment of human poisoning*. New York: Elsevier; 1988.
51. Recommended methods for the detection and analysis of barbiturates and benzodiazepines in biological specimens. Guide for Nat. Lab. United Nations. New York: UN; 2005. (in Russian)
52. Kennerly E.M., Idaghdour Y., Olby N.J., et al. Pharmacogenetic association study of 30 genes with phenobarbital drug response in epileptic dogs. *Pharmacogenet Genomics*. 2009;19(12):911–922. doi: 10.1097/FPC.0b013e3283307cba
53. Saruwatari J., Ishitsu T., Nakagawa K. Update on the genetic polymorphisms of drug-metabolizing enzymes in antiepileptic drug therapy. *Pharmaceuticals*. 2010;3(8):2709–2732. doi: 10.3390/ph3082709
54. Instructions for medical use of the medicinal product. Dexmedetomidine EVER Pharma®. Available at: https://www.rceth.by/NDfiles/instr/10842_20_20_i.pdf (accessed 10.03.2025). (in Russian)
55. Weerink M.A.S., Struys M.M.R.F., Hannivoort L.N., et al. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of dexmedetomidine. *Clin Pharmacokinet*. 2017;56(8):893–913. doi: 10.1007/s40262-017-0507-7
56. Woods A.D., Giometti R., Weeks S.M. The use of dexmedetomidine as an adjunct to benzodiazepine-based therapy to decrease the severity of delirium in alcohol withdrawal in adult intensive care unit patients: a systematic review. *JBI Database System Rev Implement Rep*. 2015;13(1):224–252. doi: 10.1111/2473-1602
57. Grover S., Ghosh A. Delirium tremens: assessment and management. *J Clin Exp Hepatol*. 2018;8(4):460–470. doi: 10.1016/j.jceh.2018.04.012
58. Ding Y., Liu A., Wang Y., et al. Genetic polymorphisms are associated with individual susceptibility to dexmedetomidine. *Front Genet*. 2023;14:1187415. doi: 10.3389/fgene.2023.1187415
59. Instructions for medical use of the drug. CLOFELIN-ZN. Available at: https://www.rceth.by/NDfiles/instr/5459_02_08_12_14_19_i.pdf (accessed 10.03.2025). (in Russian)