



Беридзе Р.М.^{1,2}✉, Романова И.С.³, Козловский А.Н.², Скоромный А.Н.²

¹ Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

² Гомельская областная клиническая психиатрическая больница, Гомель, Беларусь

³ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Проблемные вопросы фармакотерапии алкогольного делирия в практике врача – анестезиолога-реаниматолога

Конфликт интересов: не заявлен.

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

Подана: 12.06.2024

Принята: 16.08.2024

Контакты: renat.beridze@mail.ru

Резюме

Проблема алкоголизации населения – одна из важных проблем современности. Злоупотребление алкоголем приводит к неблагоприятным последствиям, в том числе к риску развития различных заболеваний. Синдром отмены алкоголя, который возникает после внезапного прекращения алкоголизации, имеет разные клинические формы, однако самой тяжелой из них является алкогольный делирий, или «белая горячка». Установлено, что продолжительность пребывания пациентов с алкогольным делирием в стационаре, а также длительность нахождения в отделении анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии выше, чем у пациентов без делирия и без алкогольной зависимости вовсе. Смертность при алкогольном делирии обусловлена не только основным, но и сопутствующими заболеваниями. Интенсивная терапия включает в себя решение сразу нескольких задач: снижение/устранение возбуждения и других симптомов делирия, предупреждение осложнений основного заболевания, лечение коморбидной патологии, контроль нежелательных эффектов проводимой терапии и др. «Золотым стандартом» при проведении седации является такое состояние пациента, при котором его легко «разбудить», но в то же время достигнут клинический эффект. Основная группа препаратов для лечения алкогольного делирия – бензодиазепины. Дозировки диазепама, указанные в отечественных клинических протоколах, выше, чем в инструкциях к препарату, что требует от врача индивидуального подхода к каждому пациенту и наличия профессионального опыта в работе как с данным состоянием, так и с разными лекарственными формами диазепама. Выбор режима дозирования препарата должен носить не эмпирический характер, а должен быть определен прежде всего степенью тяжести клинического состояния конкретного пациента и его индивидуальным ответом на интенсивную терапию. Применение бензодиазепинов при алкогольном делирии в дозировках, превышающих среднетерапевтические, может быть связано с возникновением нежелательных лекарственных реакций (в том числе лекарственно-индуцированного

(бензодиазепинового) делирия). Перспективным направлением является изучение фармакогенетических аспектов интенсивной терапии алкогольного делирия бензодиазепинами, особенно у пациентов с рефрактерной формой делирия. Создание калькулятора дозировок бензодиазепинов на основании общего состояния пациента и его психического статуса может повлиять на продолжительность госпитализации в отделении анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии и, как следствие, на прямые медицинские затраты, обусловленные пребыванием пациента в стационаре.

Ключевые слова: синдром отмены алкоголя, алкогольный делирий, бензодиазепины, фармакотерапия

Beridze R.^{1,2}, Romanova I.³, Kozlovsky A.², Skoromny A.²

¹ Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

² Gomel Regional Clinical Psychiatric Hospital, Gomel, Belarus

³ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Problematic Issues of Pharmacotherapy of Alcoholic Delirium in the Practice of an Anesthesiologist-Resuscitator

Conflict of interest: nothing to declare.

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

Submitted: 12.06.2024

Accepted: 16.08.2024

Contacts: renat.beridze@mail.ru

Abstract

The problem of alcoholism in the population is one of the important problems of our time. Alcohol abuse leads to adverse consequences, including the risk of developing various diseases. Alcohol withdrawal syndrome, which occurs after a sudden cessation of alcoholism, has different clinical forms, but the most severe of them is delirium tremens. It has been established that the length of stay of patients with alcoholic delirium in the hospital, as well as the duration of stay in the department of anesthesiology, resuscitation and intensive care, is higher than that of patients without delirium and without alcohol dependence at all. Mortality in delirium tremens is caused not only by the underlying disease, but also by concomitant diseases. Intensive therapy includes solving several problems at once: reducing/eliminating agitation and other symptoms of delirium, preventing complications of the underlying disease, treating comorbid pathology, monitoring the undesirable effects of therapy, etc. The "gold standard" for sedation is the patient's condition in which it is easy to "wake up", but at the same time a clinical effect is achieved. The main group of drugs for the treatment of alcoholic delirium are benzodiazepines. The dosages of diazepam indicated in clinical protocols are higher than in the instructions for the drug, which requires the doctor to take an individual approach

to each patient and have professional experience in working with both this condition and different dosage forms of diazepam. The choice of drug dosage regimen should not be empirical in nature, but should be determined, first of all, by the severity of the clinical condition of a particular patient and his individual response to intensive therapy. The use of benzodiazepines for alcoholic delirium in dosages exceeding the average therapeutic value may be associated with the occurrence of adverse drug reactions (including drug-induced (benzodiazepine) delirium). A promising direction is to study the pharmacogenetic aspects of intensive treatment of alcoholic delirium with benzodiazepines, especially in patients with refractory delirium. Creating a benzodiazepine dosage calculator based on the patient's general condition and mental status can affect the length of hospitalization in the department of anesthesiology, resuscitation and intensive care and, as a result, the direct medical costs associated with the patient's hospital stay.

Keywords: alcohol withdrawal syndrome, alcoholic delirium, benzodiazepine, pharmacotherapy of delirium

Проблема алкоголизации населения – одна из важных проблем современности. Существует мнение, что злоупотребление алкоголем присуще только населению наименее развитых стран, однако, как показывают статистические данные [1], проблема злоупотребления алкоголем касается всех стран мира. Злоупотребление алкоголем – это употребление алкоголя в дозах, которые являются пагубными для организма и связаны с риском вреда здоровью. Для понимания количества употребляемого человеком алкоголя введено понятие «стандартная доза», которая эквивалентна 250 мл пива 5% об., 100 мл сухого вина 13% об. или 30 мл крепкого алкоголя 40% об. (коньяк, водка, виски) [1, 2]. Вредной (а иногда и опасной) дозой для женщин считается более 2–3 стандартных доз в день или 14 стандартных доз в неделю; для мужчин – более 3–4 стандартных доз в день или 21 доза в неделю [1].

Злоупотребление алкоголем, как правило, имеет два стереотипных типа поведения: либо систематический прием относительно небольших доз алкоголя, либо несистематический прием больших доз. Причем у пациентов, независимо от конкретной схемы приема алкоголя, злоупотребление приводит к неблагоприятным последствиям, в том числе к риску развития различных заболеваний: травмы, полученные в состоянии алкогольного опьянения, эпилептические приступы, тревожно-депрессивные состояния, нарушения сна, артериальная гипертензия, поражения печени и желудка. Согласно научным публикациям [3–5], злоупотребление алкоголем также имеет прямую связь с увеличением суицидальных показателей, особенно у лиц мужского пола. Хотя механизмы формирования алкогольной зависимости одинаковы как у мужчин, так и у женщин, женский алкоголизм протекает более стремительно по ряду причин: меньшая масса тела, колебания гормонального фона, низкая приверженность к терапии, социальные установки (если мужской алкоголизм воспринимается достаточно спокойно и привычно, то женский резко осуждается и считается неприемлемым).

Качественно иным состоянием является алкогольная зависимость (алкоголизм). Данное психическое расстройство характеризуется патологическим пристрастием

к алкоголю, чувством физического и/или психического дискомфорта при воздержании от употребления.

Международная классификация болезней 10-го пересмотра (МКБ) выделяет следующие диагнозы, связанные с алкогольной зависимостью [6]:

- F10.2 Синдром зависимости;
- F10.3 Абстинентное состояние;
- F10.4 Абстинентное состояние с делирием;
- F10.5 Психотическое расстройство:
 - F10.50 Психотическое расстройство шизофреноподобное;
 - F10.51 Психотическое расстройство, преимущественно бредовое;
 - F10.52 Психотическое расстройство, преимущественно галлюцинаторное;
 - F10.53 Психотическое расстройство, преимущественно полиморфное;
 - F10.54 Психотическое расстройство с преобладанием депрессивной симптоматики;
 - F10.55 Психотическое расстройство с преобладанием маниакальной симптоматики;
 - F10.56 Психотическое расстройство смешанное.

В то же время в Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders, fifth edition (DSM-V, США, 2013 г.) [7], злоупотребление алкоголем и алкогольная зависимость объединены в расстройства, связанные с приемом алкоголя, однако данная классификация не имеет понятия «алкогольный делирий», а также не классифицирует психотические расстройства, которые описаны в МКБ 10-го пересмотра. В DSM-V указан диагноз «делирий», однако в его критериях этиологической причиной могут быть как интоксикация психоактивными веществами, абстиненция, воздействие токсина, медицинское состояние, так и множественная этиология.

Приблизительно у половины пациентов, злоупотребляющих алкоголем, выявляется когнитивный дефицит (нарушение внимания, снижение концентрации, ухудшение темпа речи и мышления), а у каждого десятого вообще возникает деменция с подкорково-корковыми проявлениями [8]. Это происходит вследствие ряда факторов: дефицит тиамина, дисметаболические нарушения, связанные с печеночной недостаточностью, а также непосредственное влияние этанола на нейроны. Приводящее к этому нарушение ретикулярного звена, а также когнитивные расстройства проявляются тревогой, депрессией, слуховыми галлюцинациями, бредом. Помимо описанных выше нарушений у пациентов с пагубным употреблением алкоголя возникают: центральный понтинный миелинолиз, болезнь Маркиафавы – Биньями, алкогольная полинейропатия и миопатия [8].

Как алкоголь влияет на головной мозг и какие нейромедиаторные типы алкоголизма существуют?

Известно, что в результате употребления алкоголя возникают изменения эмоций [9]. Это связано с влиянием на нейромедиаторные системы. При употреблении небольшой дозы (до 10–20 г спиртового эквивалента) алкоголь активизирует дофаминовую систему, которая отвечает за «вознаграждение» мозга, вызывает положительные эмоции, любопытство, однако не приводит к двигательным нарушениям. В дозе 20–60 г спиртового эквивалента алкоголь оказывает влияние на рецепторы γ-аминомасляной кислоты (ГАМК), снижает уровень тревоги, отмечается седативный эффект, а иногда – депрессивный. При увеличении дозировки алкоголя до 100 г

спиртового эквивалента (например, 250 мл водки) возникает сбой медиаторных систем. Клинически это проявляется в виде патологического опьянения, редко – как корсаковский синдром (выпадение памяти, спутанность сознания, поведенческие изменения), асоциальное поведение, алкогольная амнезия.

Таким образом, исходя из активации конкретных систем нейромедиаторов, выделяют следующие типы алкоголизма [9]:

- «дофаминовый алкоголизм» – употребление алкоголя с целью «взбодриться», улучшить настроение. Синдром отмены алкоголя (СОА) при данном типе носит депрессивный характер с суицидальными наклонностями;
- «ГАМК-алкоголизм» – употребление для снижения уровня тревоги, беспокойства, агрессии. В данном случае СОА выражается в обманах восприятия, алкогольном делирии.

Как и любое другое заболевание, алкоголизм имеет свои черты и тенденции, которые можно проследить, используя международные шкалы. Так, например, Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) разработан простой, но важный инструмент для быстрого выявления людей, злоупотребляющих алкоголем, – опросник AUDIT (AUDIT – The Alcohol Use Disorders Identification Test) [1]. Состоит из 10 вопросов и применяется для получения подробной информации о характере потребления алкоголя, для выявления потребления с вредными последствиями, а также возможной алкогольной зависимости. Существует краткая версия AUDIT-C (включает только три вопроса шкалы), которая оптимальна для первичной и быстрой оценки уровня злоупотребления алкоголем.

Помимо AUDIT существует информативный тест CAGE (Cutdown – уменьшение, Annoyance – раздражение, Guilt – вина, Eueorener – пробуждающийся) [1]. Данный опросник в наибольшей мере учитывает национальные особенности отношения к алкоголю, в частности российский менталитет. Чем больше баллов набирает пациент, тем выше вероятность того, что паттерн употребления алкоголя является патологическим.

Тяжелой формой СОА является алкогольный делирий (АлД), или «белая горячка». Установлено, что продолжительность пребывания пациентов с АлД в стационаре, а также длительность нахождения в отделении анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии (ОАРИТ) выше, чем у пациентов без АлД и без алкогольной зависимости вовсе [10]. Смертность при алкогольном делирии обусловлена не только основным, но и сопутствующими заболеваниями (витальные нарушения дыхания, госпитальная пневмония, нарушения водно-электролитного баланса, кислотно-основного состояния крови, панкреатит, острое повреждение почек, нарушения сердечного ритма, гипертермия, а также осложнения, возникающие в результате судорог) [10–13].

Как правило, делирий формируется на фоне тяжелой алкогольной абстиненции, которая соответствует двум главным критериям: прекращение или сокращение длительного и обильного употребления алкоголя, а также наличие симптомов абстиненции, которые не связаны с прекращением приема других психоактивных веществ (ПАВ).

Диагностическими критериями абстинентного состояния с делирием (по МКБ 10-го пересмотра) являются (необходимо наличие всех перечисленных пунктов) [6]:

- 1) измененное сознание и внимание;
- 2) искажения восприятия, зрительные иллюзии и галлюцинации;

- 3) нарушения абстрактного мышления и понимания;
- 4) нарушения памяти на недавние события;
- 5) дезориентировка во времени, а в более тяжелых случаях – в месте и собственной личности;
- 6) психомоторные расстройства (гипо- или гиперактивность и непредсказуемость перехода от одного состояния к другому, повышенный или сниженный поток речи, реакции ужаса);
- 7) расстройства ритма «сон – бодрствование» (бессонница ночью, сонливость днем, беспокойные сны или кошмары, которые при пробуждении могут продолжаться как галлюцинации);
- 8) эмоциональные расстройства (например, депрессия, тревога или страхи);
- 9) раздражительность, эйфория, апатия или недоумение и растерянность;
- 10) начало обычно быстрое, состояние в течение дня колеблющееся, общая продолжительность – до 6 месяцев.

Как и для злоупотребления алкоголем, для диагностики тяжелого СОА есть несколько оценочных шкал. Самая известная – шкала оценки состояния отмены алкоголя Клинического института фонда исследований зависимостей (Clinical Institute Withdrawal Assessment Scale – Revised (CIWA-Ar)) [10]. Данная шкала может применяться в учреждениях здравоохранения Республики Беларусь и включает 10 критериев: тошнота и рвота, тремор, потливость, тревожность, возбуждение, расстройство тактильного ощущения, слуховые галлюцинации, зрительные расстройства и ощущение света, цефалгия, нарушения ориентации и восприятия. Установлено, что риск формирования тяжелого СОА с развитием судорог и делирия особенно высок при сумме баллов, набранных при использовании шкалы CIWA-Ar, более 15. Риск осложнений имеет прямую корреляционную связь с количеством баллов данной шкалы [10].

Для определения степени тяжести СОА могут быть использованы и другие оценочные шкалы, например, Alcohol Withdrawal Syndrome (AWS), которую считают более эффективной при отсутствии продуктивного контакта с пациентом [10]. Данная шкала базируется на оценке 11 основных соматических симптомов: частота пульса, диастолическое артериальное давление, температура тела, частота циклов дыхания, потоотделение, тремор, житация, контактность, ориентация (во времени, личности, пространстве), галлюцинации (зрительные, слуховые, тактильные), тревога/беспокойство/страх. В зависимости от количества полученных баллов при осмотре синдром отмены алкоголя подразделяется на «легкий», «средней тяжести» и «тяжелый».

СОА имеет стадийность в появлении основных симптомов:

- тремор – наиболее ранний симптом СОА, который может быть зафиксирован в первые 6 часов после прекращения алкоголизации;
- обманы восприятия (галлюцинации, иллюзии) – появляются спустя 12–24 часа после отмены алкоголя и могут быть зрительными (чаще всего), слуховыми, тактильными. Обманы восприятия, как правило, яркие, могут представляться в виде животных, насекомых и носить агрессивный характер;
- судороги – возникают на самых ранних сроках СОА. У 60% пациентов возникают повторные судорожные приступы, что приводит к повышению внутричерепного давления. Согласно научным исследованиям [14], появление в клинической картине СОА судорог повышает риск летального исхода в 4 раза. Нередко судорожный

синдром обусловлен сопутствующей патологией: черепно-мозговая травма, синдром отмены других ПАВ, эпилепсия;

- алкогольный делирий – продолжительность варьируется от 3–4 дней до двух недель. Как правило, АлД заканчивается длительным сном, что снижает возбудимость и улучшает метаболизм нейронов. Выделяют два типа АлД: гиперактивный (с психомоторным возбуждением, суетливостью, говорливостью) и гипоактивный (со сниженной психомоторной активностью), среди которых гипоактивный АлД для клиницистов представляет более сложную задачу вследствие задержки диагностики и начала интенсивной терапии [15].

Пациентов с алкогольным делирием рекомендуется госпитализировать в ОАРИТ [16]. Данная тактика разработана с целью оценки степени тяжести пациента и тщательного контроля за его состоянием на фоне проводимой фармакотерапии.

Сложность ведения пациентов с АлД связана также с риском прогрессирования основного заболевания или развития осложнений, что увеличивает время нахождения в ОАРИТ (появляется потребность в проведении искусственной вентиляции легких, вазопрессорной поддержке и др.). Наиболее опасным осложнением тяжелых форм СОА является микробная контаминация, к чему предрасполагает катетеризация периферических и центральных вен, мочевого пузыря, а также установка назогастрального зонда, интубация трахеи.

Интенсивная терапия АлД включает в себя решение сразу нескольких задач: снижение/устранение возбуждения и других симптомов делирия, предупреждение осложнений основного заболевания, лечение коморбидной патологии, контроль нежелательных эффектов проводимой терапии и др. Устранение психоэмоционального возбуждения пациентов является одним из важнейших компонентов терапии АлД. «Золотым стандартом» при проведении седации является такое состояние пациента, при котором его легко «разбудить», но в то же время достигнут клинический эффект [10]. Для оценки уровня медикаментозной седации в ОАРИТ применяется «Шкала RASS» – шкала возбуждения-седации Ричмонда (Richmond Agitation-Sedation Scale, RASS) [16].

Фармакотерапия АлД в Республике Беларусь регламентирована следующими нормативными правовыми актами:

- клинический протокол Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 8 ноября 2022 г. № 108 «Оказание медицинской помощи пациентам с психическими и поведенческими расстройствами вследствие употребления психоактивных веществ (взрослое и детское население)»;
- клинический протокол Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 23 августа 2021 г. № 99 «Оказание медицинской помощи пациентам в критических для жизни состояниях».

Согласно клиническому протоколу № 108 для лечения алкогольного делирия применяются [17]:

- анксиолитики из группы бензодиазепинов (БЗД) (конкретные примеры препаратов и дозировки не указаны, только пути введения – внутримышечно или внутривенно, а после купирования – внутрь);
- антипсихотики (галоперидол 1,5–5 мг каждые 6 часов до 30 мг/сутки);
- при развитии острых экстрапирамидных гиперкинезов – диазепам (без уточнения дозировки и путей введения);

- инфузионная терапия;
- симптоматическая терапия.
Алгоритм лечения АлД по клиническому протоколу № 99 [16]:
- препарат выбора – галоперидол (в легких случаях назначается внутрь по 0,5–2 мг 2–3 раза в сутки; в более тяжелых случаях вводится внутривенно по 5–10 мг каждые 10–15 минут до получения эффекта или достижения дозы 30 мг; в отдельных случаях используются высокие дозы (40 мг и выше в сутки, максимум – 60 мг));
- альтернативное лекарственное средство для лечения делирия – хлорпротиксен (назначается внутрь по 15–50 мг до 3 раз в сутки);
- при недостаточной эффективности галоперидола и хлорпротиксена возможно использование фенобарбитала (1–3 мг/кг/сутки внутрь 1–3 раза в день; при тяжелом течении – 6–15 мг/кг/сутки (что является терапией off-label));
- бензодиазепины (диазепам, мидазолам) предпочтительны в лечении синдрома отмены алкоголя; при другой этиологии делирия используются с осторожностью (способны усилить дезориентацию);
- в качестве альтернативы бензодиазепинам с целью купирования делирия назначаются агонисты α -2-адренорецепторов (дексмедетомидин, клонидин (off-label-терапия));
- другие лекарственные препараты, используемые для медицинской профилактики и лечения СОА: β -адреноблокаторы (пропранолол, метопролол (дозировки в протоколе не указаны)) и α -2-агонисты (примеры препаратов выше).

Бензодиазепины являются препаратами выбора при лечении АлД. Именно они обладают наилучшей доказательной базой эффективности и положительно зарекомендовали себя в рандомизированных исследованиях с включением пациентов с абстиненцией [11, 18, 19].

Препаратом выбора из группы БЗД является диазепам [10]. Его преимуществами в интенсивной терапии АлД являются быстрое начало действия (особенно при внутривенном введении) и высокая клиническая эффективность [10].

Режим дозирования БЗД при купировании СОА согласно клиническому протоколу № 99 представлен в табл. 1 [16].

В инструкции по медицинскому применению лекарственного средства мидазолам такое показание, как синдром отмены алкоголя, а также режим дозирования при синдроме отмены алкоголя не указаны [21].

В соответствии с инструкцией по медицинскому применению лекарственного средства диазепам (таблетки по 5 мг) доза препарата для облегчения симптомов при алкогольном абстинентном синдроме составляет 10 мг 3–4 раза в сутки в первые 24 часа с последующим уменьшением до 5 мг 3–4 раза в сутки по мере необходимости [22]. Дозировка при алкогольном делирии не указана.

Дозировка диазепама в форме раствора для внутривенного и внутримышечного введения (5 мг/мл) при алкогольном делирии: 10–20 мг внутривенно или внутримышечно (указано, что могут потребоваться высокие дозы) [23].

Принимая во внимание информацию, изложенную в табл. 1, и сравнивая дозы диазепама, указанные в инструкциях по применению лекарственных средств [22, 23], можно выяснить, что дозировки диазепама, указанные в клиническом протоколе № 99 [16], выше, чем в инструкциях к препарату, что требует от врача индивидуального подхода к каждому пациенту и наличия профессионального опыта в работе

Таблица 1
Режим дозирования бензодиазепинов при купировании синдрома отмены алкоголя, согласно клиническому протоколу № 99 [16]
Table 1
The dosage regimen of benzodiazepines for the relief of alcohol withdrawal syndrome, according to clinical protocol No. 99 [16]

Лекарственный препарат	Внутривенно болюсно – титрование до эффекта	Поддерживающая доза
Диазепам	2,5–10 мг каждые 5–10 минут	2,5–10 мг при необходимости каждый час либо инфузия. Максимальная суточная доза у пациентов без ИВЛ – 1–1,5 мг/кг/сутки; при проведении ИВЛ доза может быть увеличена до 2–3 мг/кг/сутки. При проведении седации диазепамом максимальная суточная доза – 96 мг (480 мг)
Мидазолам	1–5 мг	0,03–0,3 мг/кг/ч через шприцевой дозатор. Максимальная суточная доза у пациентов без ИВЛ – 1–1,5 мг/кг/сутки; при проведении ИВЛ доза может быть увеличена до 2–3 мг/кг/сутки

Примечание: лекарственные препараты (диазепам, мидазолам) входят в Республиканский формуляр лекарственных средств (РФЛС, 2024 [20]).

как с данным состоянием, так и с диазепамом (разной лекарственной формы). Выбор режима дозирования препарата должен носить не эмпирический характер, а должен быть определен прежде всего степенью тяжести клинического состояния конкретного пациента и его индивидуальным ответом на интенсивную терапию. К сожалению, нередко врач – анестезиолог-реаниматолог может столкнуться с отсутствием терапевтического эффекта или рефрактерностью к проводимому лечению БЗД. В то же время применение бензодиазепинов при алкогольном делирии в дозировках, превышающих среднетерапевтические, может быть связано с возникновением нежелательных лекарственных реакций (в том числе лекарственно-индуцированного (бензодиазепинового) делирия) [24]. Таким образом, актуальным является создание алгоритма или стратегии назначения бензодиазепинов в первые и последующие сутки интенсивной терапии в ОАРИТ, учитывая оценку общего состояния пациента по общереанимационным (шкала ком Глазго, шкала RASS) и специализированным шкалам (CIWA-Ar, AWS), психический статус, данные объективного осмотра, результаты лабораторных исследований. Перспективным направлением является изучение фармакогенетических аспектов интенсивной терапии АлД бензодиазепинами, особенно у пациентов с рефрактерной формой делирия.

Для лечения алкогольного делирия выделяют несколько режимов введения БЗД [10]: режим нагрузочных доз (табл. 2), режим введения препаратов на основании оценки выраженности симптомов СОА (диазепам 10–20 мг внутривенно каждые 1–4 часа), а также режим введения фиксированных доз. Последний, как правило, не рекомендуется к использованию ввиду высокого риска возникновения осложнений. Наиболее оптимальным считают режим нагрузочных доз, так как он способствуют более быстрому появлению клинического эффекта [10].

Осложнениями режима введения диазепам на основании оценки выраженности симптомов синдрома отмены алкоголя являются центральная и обструктивная дыхательная недостаточность. В связи с этим врачу – анестезиологу-реаниматологу

Таблица 2
Режим нагрузочных доз диазепама
Table 2
Diazepam loading dose regimen

Внутривенный болюс	Оценка эффекта через 10 минут
5 мг	Не достигнут
5 мг	Не достигнут
10 мг	Не достигнут
10 мг	Не достигнут
20 мг	Не достигнут
Затем 5–20 мг/ч до достижения эффекта	

необходимо быть готовым к протекции дыхательных путей и интубации трахеи. Учитывая это, к интенсивной терапии БЗД нужно подходить с осторожностью у пациентов с черепно-мозговой травмой, при наличии дисфункции печени. При данных состояниях научное сообщество рекомендует использовать режим введения бензодиазепинов, основанный на клинических симптомах алкогольного делирия. Данное разграничение режимов не указано ни в одном из изученных нами действующих клинических протоколов [16, 17].

В клиническом протоколе № 108 сказано, что дозировки, указанные в нем, соответствуют первому дню интенсивной терапии и в последующие дни должны быть снижены на 25% ежедневно [17]. Исходя из практики интенсивной терапии пациентов с алкогольным делирием, высокие поддерживающие дозировки могут понадобиться и на последующие сутки, что связано со степенью тяжести СОА, развития АлД, невозможностью достичь нужного уровня медикаментозной седации в ОАРИТ. Также необходимо помнить о различиях в биодоступности диазепама (при выборе таблетированной формы или раствора для внутривенного и внутримышечного введения), что влияет на время наступления и интенсивность развития клинического эффекта [22, 23].

Таким образом, широкий диапазон предлагаемых в клинических протоколах доз диазепама, разные пути введения лекарственного препарата при состоянии отмены алкоголя, отсутствие оценочных шкал, позволяющих определить стартовую терапию на основании степени тяжести пациента, снижают скорость принятия решений при оказании помощи пациентам с АлД в условиях ОАРИТ, что особенно важно в первые сутки лечения и может предопределять дальнейшую динамику состояния пациента. Создание калькулятора дозировок БЗД (или алгоритма подбора) на основании общего состояния пациента и его психического статуса может повлиять на продолжительность госпитализации в ОАРИТ и, как следствие, на прямые медицинские затраты, обусловленные пребыванием пациента в ОАРИТ.

Как построить грамотную стратегию интенсивной терапии и рассчитать дозировку, необходимую для наступления медикаментозной седации при АлД, пациентам, которые не поддаются лечению по стандартным схемам или имеют толерантность к диазепаму?

Приведем пример из практики.

Пациент мужского пола, 44 года, с массой тела 70 кг поступил в ОАРИТ учреждения здравоохранения г. Гомеля с диагнозами F10.52 «психотическое расстройство, преимущественно галлюцинаторное, вследствие употребления алкоголя»

и F10.2 «синдром зависимости от алкоголя». Согласно психиатрическому протоколу, при СОА клиницисты могут назначить от 20 до 80 мг диазепама в сутки. Протокол № 99 МЗ РБ указывает, что максимальная суточная доза диазепама для пациента без ИВЛ – 1–1,5 мг/кг. Согласно этим данным, максимальная суточная доза диазепама для пациента – 105 мг. Однако на фоне 105 мг диазепама сознание пациента по шкале RASS было оценено в +2 балла (возбуждение), отмечались активная психотическая (суетливость, дезориентация, отсутствие критики) и вегетативная (потливость, тахикардия, гиперемия кожных покровов, тахипноэ) реакции. Как поступить врачу – анестезиологу-реаниматологу в данной ситуации: следовать инструкции диазепама и вводить высокие дозировки (так как сказано, что могут потребоваться высокие дозы) или проводить интенсивную терапию off-label, используя препараты резерва?

Описанный выше клинический случай находит обоснование в литературных источниках по изучаемой теме. Группа авторов под руководством Мурунова А.Е. [10] указывает, что у пациентов с СОА и АлД, особенно при повторных случаях, могут потребоваться высокие дозы БЗД в качестве интенсивной терапии. Это связано со снижением чувствительности ГАМК-рецепторов класса А к бензодиазепинам. Обоснованием этому могут служить результаты исследования группы авторов под руководством Скрябина В.Ю. [24], которые указывают на главные звенья фармакокинетики БЗД – ферменты системы цитохрома Р450 – и связь между полиморфизмами генов CYP2C19 и CYP3A4 и фармакокинетикой БЗД. Авторы [10] называют состояние, описанное выше в клиническом случае, «рефрактерным алкогольным делирием». Один из его критериев – необходимость применения 200 мг диазепама в течение первых 3 часов или 400 мг диазепама в течение первых 8 часов терапии [10]. При выявлении рефрактерного алкогольного делирия рекомендуется рассмотреть использование фенобарбитала, который является препаратом выбора после бензодиазепинов [10]. Применение фенобарбитала имеет несколько преимуществ: меньшая продолжительность пребывания пациента в ОАРИТ, ниже риски проведения ИВЛ и/или формирования внутрибольничных инфекционных осложнений [25–28]. Таким образом, исследование фармакогенетического аспекта интенсивной терапии алкогольного делирия у пациентов в Республике Беларусь (особенно лиц женского пола ввиду выявления тяжелых форм делирия) является ключевым моментом в изучении фармакотерапии и предотвращении нежелательных лекарственных реакций.

Вопрос интенсивной терапии рефрактерного алкогольного делирия сложен и многозадачен. Помимо использования БЗД и фенобарбитала в литературе описано применение пропофола. Его титрование может вызвать гипотензию, поэтому в аспекте пропофола важным является проведение мониторинга. Также имеются сообщения об эффективном применении для купирования рефрактерного алкогольного делирия сочетания кетамина и БЗД (мидазолама) [10].

Как и клинический протокол № 99 [16], литературные источники указывают [29], что при выраженной активности симпатического отдела вегетативной нервной системы к терапии АлД могут быть подключены центральные α -2-адреноагонисты – дексмететомидин, клофелин. Причем применение дексмететомидина снижает выраженность вегетативных симптомов и требуемые дозы БЗД.

Вопрос эффективной и безопасной терапии АлД остается открытым. Отсутствие единого алгоритма лечения, точных путей введения и доз лекарственных препаратов, а также профиля безопасности указывает на необходимость поиска альтернативных путей. Выявлено, что чем более продолжительно употребление алкоголя

и чем чаще возникал СОА и АлД, тем менее чувствителен пациент к интенсивной терапии. Рядом авторов [29] предложена адьювантная терапия, то есть дополнительная седация. Например, медленная инфузия кетамина, применение оксибутирата натрия (за счет химической схожести с ГАМК), использование дексмететомидина. Однако профиль безопасности предложенных алгоритмов требует дальнейшего изучения.

В целом, проведенный анализ демонстрирует отсутствие четких алгоритмов терапии алкогольного делирия, вынужденный эмпирический подход к назначению бензодиазепинов, дозировка которых не контролируется этиологическими оценочными шкалами, что существенно повышает риск возникновения нежелательных реакций на лекарственный препарат. Сложные клинические случаи, «рефрактерные алкогольные делирии», не поддающиеся стандартному лечению, указывают на потребность в разработке точных алгоритмов интенсивной терапии, которые будут осуществимы и эффективны в клинической практике. Создание калькулятора расчета дозировок БЗД даст возможность врачу – анестезиологу-реаниматологу назначить эффективное лечение и в кратчайшие сроки устранить критическое состояние пациента, что качественно улучшит прогноз заболевания и снизит экономическое «бремя» данного состояния. Фармакогенетический анализ у пациентов в Республике Беларусь, страдающих алкогольным делирием, требует тщательного изучения и является перспективным направлением практического здравоохранения.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Zhitkova J.V., Hasanova D.R. Connection with alcohol abuse with neurological diseases: results of screening epidemiological research. *Medical Advice*. 2015;18:54–58. doi: 10.21518/2079-701X-2015-18-54-60. (in Russian)
2. Grigorieva I.N. Risk of pancreas cancer: alcoholic and non-alcoholic beverages. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2022;94(2):265–270. doi: 10.26442/00403660.2022.02.201375. (in Russian)
3. Alekseeva M.V., Vaulin S.V. Suicidal risk in patients with alcohol dependence and the role of alcohol incidence in suicide. *Smolensk medical almanac*. 2019;3:20–23. (in Russian)
4. Polkova K.V., Merinov A.V., Komarov E.V. Suicidal characteristics of young women with hazardous alcohol consumption. *Suicidology (Russia)*. 2022;4(49):38–57. doi: 10.32878/suiciderus.22-13-04(49)-38-57. (in Russian)
5. Merinov A.V., Vasilyeva D.M., Kazaeva O.V. Asociality in clinical presentation of alcohol addiction: its relation to autoaggressive patterns and suicidal behavior. *Suicidology (Russia)*. 2019;4(37):65–75. doi: 10.32878/suiciderus.19-10-04(37)-65-75. (in Russian)
6. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision, Version: 2019*. World Health Organization. 2019. Available at: <https://icd.who.int/browse10/2019/en>
7. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5-TR)*. American Psychiatric Association. 2023. Available at: <https://www.psychiatry.org/psychiatrists/practice/dsm>
8. Starykh E.V., Sokolova L.P. Neurological Signs of Alcohol Use Disorder. *Nervous diseases*. 2022;4:19–25. doi: 10.24412/2226-0757-2022-12931. (in Russian)
9. Sokolova L.P., Starykh E.V. The Influence of Alcohol on Nervous System, Working Capacity, and Creativity. *Nervous diseases*. 2022;2:42–48. doi: 10.24412/2226-0757-2022-12824. (in Russian)
10. Muronov A.Ye. Delirium tremens: early diagnosis and intensive care guidelines. Review. *Bulletin of Intensive Care named after A.I. Saltanova*. 2020;1:53–65. doi: 10.21320/1818-474X-2020-1-53-65. (in Russian)
11. 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
12. Kekelidze Z.I., Zemskov A.P., Filimonov B.A. Severe alcoholic delirium. *Russian International Journal*. 1998;2:103–108. (in Russian)
13. Karpets A.V. Mortality of patients with acute alcohol psychoses in a narcological hospital. *Narcology Issues*. 2002;3:43–47. (in Russian)
14. Rathled N.K., Ulrich A.S., Delanty N. Alcohol-Related Seizures. *The Journal of Emergency Medicine*. 2006;31(2):157–163. doi: 10.1016/j.jemermed.2005.09.012
15. Mainerova B., Prasko J., Latalova K. Alcohol withdrawal delirium – diagnosis, course and treatment. *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky. Olomouc. Czech Repub*. 2015;159(1):44–52. doi: 10.5507/bp.2013.089
16. *Providing medical care to patients in subsequent life states*. National Legal Internet Portal of the Republic of Belarus. 2021. Available at: https://minzdrav.gov.by/upload/dadfiles/CProtokol/КП_Оказание%20мед_помощи_в_критических_для_жизни_состояниях_23_08_2021_№99.pdf
17. *Providing medical care to patients with organic, including symptomatic, mental disorders (adults and children)*. Ministry of Health of the Republic of Belarus. 2022. Available at: https://minzdrav.gov.by/upload/dadfiles/CProtokol/КП_Оказание_медпомощи_пациентам_с_органическими_включая_симптоматические_психическими_расстройствами_пост_М3_2022_№108.pdf

18. Amato L., Minozzi S., Vecchi S. Benzodiazepines for alcohol withdrawal. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010;17(3):CD005063. doi: 10.1002/14651858.CD005063.pub3
19. Schmidt K.J., Doshi M.R., Holzhausen J.M. Treatment of Severe Alcohol Withdrawal. *Ann. Pharmacother.* 2016;50(5):389–401. doi: 10.1177/1060028016629161
20. *Republican formulary of medicines*. National Legal Internet Portal of the Republic of Belarus. 2024. Available at: <https://pravo.by/document/?guid=12551&p0=W22441613>
21. *Instructions for medical use of the drug Midazolam*. State Register of Medicines of the Republic of Belarus. 2022. Available at: https://www.rceth.by/NDfiles/instr/11105_22_s.pdf
22. *Instructions for medical use of the drug Diazepam*. State Register of Medicines of the Republic of Belarus. 2021. Available at: https://www.rceth.by/NDfiles/instr/15_10_1790_s.pdf
23. *Instructions for medical use of the drug Diazepam*. State Register of Medicines of the Republic of Belarus. 2021. Available at: https://www.rceth.by/NDfiles/instr/19_04_1621_s.pdf
24. Skrybin V.Yu., Zastrozhin M.S., Grishina E.A. The relationship between the CYP2C19*17 genetic polymorphism and the efficacy and safety of diazepam in patients with alcohol withdrawal syndrome. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2019;18(4):119–126. doi: 10.20538/1682-0363-2019-4-119-126. (in Russian)
25. Kessel K.M., Olson L.M., Kruse D.A. Phenobarbital Versus Benzodiazepines for the Treatment of Severe Alcohol Withdrawal. *Ann. Pharmacother.* 2024;21. doi: 10.1177/10600280231221241
26. Tidwell W.P., Thomas T.L., Pouliot J.D. Treatment of Alcohol Withdrawal Syndrome: Phenobarbital vs CIWA-Ar Protocol. *Am. J. Crit. Care.* 2018;27(6):454–460. doi: 10.4037/ajcc2018745
27. Nisavic M., Nejad S.H., Isenberg B.M. 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.2017.02.002
28. Hundert S., McLarky J., Dunn A.S. 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
29. Havrylov O.O., Gomon M.L. Comparative Characteristic of Effectiveness and Safety of Adjuvant Sedation of Patients with Alcoholic Delirium. *East European Scientific Journal*. 2021;11(65):17–21. doi: 10.31618/ESSA.2782-1994.2021.4.75.171. (in Russian)