

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2019-23(4)-32

УДК: 613.81

## ПИТАННЯ СИНДРОМУ ВІДМІНИ АЛКОГОЛЮ З ДЕЛІРІЄМ: СЬОГОДЕННИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ

Гаврилов О.О.

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

Відповідальний за листування:  
e-mail: anaesthesiologist93@gmail.com

Статтю отримано 12 серпня 2019 р.; прийнято до друку 16 вересня 2019 р.

**Анотація.** Алкогольна залежність є однією з трьох головних проблем охорони здоров'я у світі, що прямо чи опосередковано підвищують рівень смертності, при цьому найбільшу загрозу вона чинить саме в розвинених країнах Європи та Америки. Визначення перспективних напрямків вирішення питання синдрому відміни алкоголю з делірієм є одним з важелів зменшення наслідків його шкідливого вживання. Був проведений аналіз електронної бази наукових видань Pubmed та останніх даних ВООЗ, виокремлені та відображені основні підходи до патогенезу та інтенсивної терапії алкогольного делірію в Україні та за її межами, висвітлені клінічні та лабораторно-діагностичні аспекти. Існує певне бачення патогенезу синдрому відміни алкоголю, як порушення балансу ГАМК- та глутамат-ергічної систем в нейронах головного мозку. Розроблені та впроваджені в клінічну практику діагностичні критерії для визначення важкості стану відміни, а також шкали седативної-ажитації, не до кінця визначений вплив електролітних порушень, зокрема дефіциту магнію на важкість стану, ефективність седативної та смертність. У всьому світі і досі не знайдено оптимального шляху збільшення ефективності лікування алкогольного делірію, який би забезпечував адекватний рівень седативної, при цьому не підвищуючи ризик ускладнень у вигляді передозування транквілізаторів та гіпнотиків як при ізольованому, так і при комбінованому їх використанні. Перспективною є можливість застосування у таких хворих хелатних сполук, що містять у собі ГАМК, а також органічних солей магнію, зокрема солей глюконової кислоти.

**Ключові слова:** алкогольний делірій, седативна, NMDA-рецептори, ГАМК, магній.

Алкогольна аддикція є одним із найзгубніших явищ для суспільства. За даними ВООЗ, шкідливе вживання алкоголю є одним з провідних факторів що підвищує смертність, а рівень загального вживання алкоголю на душу населення в світі для осіб старше 15 років виріс з 5,5 літрів у 2005 р. до 6,4 літрів у 2010 р. та залишився таким самим у 2016 р. [17]. Особливо гостро ця проблема відчувають країни колишнього СРСР і Україна, в яких соціально-політична нестабільність, економічна відсталість та військова агресія з боку сусідніх держав змушують людей працездатного віку знаходити психологічне розвантаження у стані алкогольного сп'яніння. Згідно зі статистичними даними, опублікованими в журналі The Lancet, наша держава посідає IV місце в світі за рівнем смертності серед жінок від алкоголю, VI місце - серед чоловіків, а також I місце в світі за рівнем споживання алкоголю серед жінок і V місце - серед чоловіків [5]. Алкоголізм у процесі свого прогресування веде до інтелектуальної та моральної деградації особистості внаслідок порушення нейромедіаторного та електролітного балансу в ЦНС. Одним з найяскравіших та найнебезпечніших проявів такого порушення є психічні та поведінкові розлади у вигляді алкогольного делірію. Був проведений аналіз наукових публікацій електронної бази Pubmed, для чого відбиралися фундаментальні роботи та публікації сучасних досліджень по темі алкогольного делірію.

Етанол взаємодіє з ГАМК-рецепторами, посилюючи їхню активність. ГАМК-рецептори є хлорид-іонними каналами, які забезпечують інгібуючу нейротрансмісію. Вони являють собою пентамерні комплекси, що скла-

даються з декількох субодиниць глікопротеїну. Хронічне зловживання етанолом модифікує рецептор ГАМК через кілька механізмів, що призводить до зниження активності ГАМК. Виявлено, що хронічний вплив етанолу змінює експресію генів і збільшує клітинну інтерналізацію певних субодиниць, впливаючи на тип ГАМК-рецепторів, доступних на клітинній поверхні і в синапсі. Було також виявлено, що хронічний вплив етанолу змінює фосфорилування ГАМК-рецепторів, що може змінювати рецепторну функцію. Коли етанол виводиться, спостерігається зниження інгібуючого нейромедіатора ГАМК [8]. Це призводить до втрати інгібуючого контролю збуджуючих нейротрансмітерів, таких як норадреналін, глутамат і дофамін. Етанол також діє як антагоніст рецептора NMDA. NMDA-рецептор - іонотропний рецептор глутамату, що позитивно впливає на збудливість нервових клітин. В нормі іонні канали NMDA-рецепторів блокуються іонами магнію. Застосування радіолігандного аналізу виявило найбільшу щільність NMDA-рецепторів у гіпокампі, корі великих півкуль, мигдалині та стріатумі. Вилучення етанолу призводить до підвищення активності цих збудливих нейрорецепторів [1]. Експериментальні дослідження на щурах показали, що після хронічного впливу етанолу на тварин рецептори NMDA в мозку активуються. Підвищення їхньої збудливої активності пов'язане саме з виникненням відміни етанолу. Коли культивовані нейрони мозочка піддаються хронічному впливу етанолу, результуюча активація функції рецептора NMDA робить клітини більш сприйнятливими до нейротоксичності, викликаній глутаматом. Ці дослідження також показують, що хронічний вплив

етанолу викликає збільшення числа рецепторів NMDA в клітинах, що вимірюється зв'язуванням ліганду з інтактними клітинами [6].

Клінічні прояви відміни етанолу обумовлені поєднанням ефектів на ГАМК і NMDA-рецептори. Алкогольний делірій (delirium tremens) - найважчий прояв відміни алкоголю. Як правило, він маніфестує через 3-10 днів після останнього вживання етанолу. Основні клінічні прояви включають психомоторне збудження, дезорієнтацію, галюцинації, лихоманку, гіпертензію, тахікардію та діафорез [4, 19]. Визначення важкості стану пацієнтів здійснюється за шкалою CIWA-Ar [15]. Вона дозволяє оцінити інтенсивність таких симптомів, як нудота та блювання, тремор, пітливість, тривожність, моторне збудження, тактильні, слухові та візуальні порушення, орієнтованість та стан свідомості. Діагноз "алкогольний делірій" встановлюють при сумі балів від 20 і вище [18]. Багаторічні спостереження показують, що минулі епізоди делірію призводять до збільшення частоти і тяжкості майбутніх епізодів [3]. Більше того, у осіб що постійно зловживають алкоголем формується толерантність як до самого етанолу, так і перехресна толерантність до бензодіазепінів та барбітуратів [7, 10], що ускладнює лікування цього стану. В іноземній літературі описаний стан, що називається стійким до бензодіазепінів синдромом відміни алкоголю. Стандартного визначення стійкості до бензодіазепінів не існує, одним із запропонованих критеріїв цього стану є потреба в діазепамі більше ніж 40 мг за 1 годину [3]. Найчастішими та найбільш грізними ускладненнями цього важкого стану є надлишкова седація самими бензодіазепінами та їхніми комбінаціями з іншими снодійними засобами, і, як наслідок, депресія дихання із виникненням необхідності інтубації і подальшої дихальної підтримки та аспіраційна пневмонія. Звертає на себе увагу той момент, що всі перераховані вище ускладнення є наслідками не стільки самого делірію, скільки ятрогеніями. Окремо варто виділити досить частий розвиток у таких хворих серцевих аритмій, бо в багатьох випадках це стає фатальним.

Щодо лабораторної діагностики, то увагу привертають окремі електролітні зрушення, серед яких найчастіше наявні гіпонатріємія, гіпохлоремія та гіпокаліємія, що виникають внаслідок дегідратації. Особливої уваги вартий той факт, що особи з алкоголізмом часто мають великий загальний дефіцит магнію в організмі. Симптоми та ознаки дефіциту магнію включають гіперактивні рефлекси, слабкість, тремор, рефрактерну гіпокаліємію, оборотний гіпопаратиреоз із гіпокальціємією та порушення серцевої діяльності. Рівень магнію в сироватці часто є нормальним, незважаючи на загальний дефіцит магнію в організмі зі значним внутрішньоклітинним дефіцитом магнію [11]. Результати окремих досліджень переконливо показують, що у осіб з синдромом відміни алкоголю з наявною гіпомагніємією річна смертність є суттєво вищою, ніж у осіб з нормальним рівнем магнію

[11].

Підходи до інтенсивної терапії алкогольного делірію в усьому світі дуже схожі. На перший план виходить адекватна седація, де препаратами вибору є бензодіазепіни. Існує дві стратегії призначення цієї групи препаратів. Перша стратегія, яка частіше за все використовується на теренах України, полягає в тому, що пацієнтам призначають по 10-20 мг діазепаму кожні 4-6 годин [13]. Ефективність седації оцінюють за шкалами RASS (цільові показники 0-2) [16] та RikerSAS (цільові показники 3-4) [12]. При потребі належний рівень седації досягається за допомогою додаткового титрування доз барбітуратів. Друга стратегія передбачає ескалацію дози бензодіазепінів через кожні 10-15 хвилин до 100-150 мг діазепаму із розрахунком рівня седації по RASS і RikerSAS. При досягненні необхідного рівня седації остання доза залишається як підтримуюча. Коли при максимальній разовій дозі не вдалося досягти поставленої мети, додається внутрішньовенна інфузія барбітуратів. У крайніх випадках рекомендовано седацію пропофолом з подальшою інтубацією та штучною вентиляцією легень [20]. На теренах США є окремі публікації, в яких розглядається можливість додавання до бензодіазепінів блокатора NMDA-рецепторів кетаміну, є уривчасті дані про позитивний ефект такого поєднання у вигляді зменшення частоти інтубації на відміну від додавання барбітуратів та зменшення загальної дози бензодіазепінів [14], що є важливим в контексті збереження функцій і без того скомпрометованої печінки. Але, як і у випадку із дексметомідіном, даних за ефективність цього препарату поки що замало. Що стосується підтримуючої терапії, то на перший план виступає корекція гіповолемії, електролітних зрушень, а також вітамінотерапія та корекція глікемії за потребою. Якщо торкатися питання призначення вітамінів, то доречним вважається парентеральне введення лише тіаміну в дозі 100-250 мг на добу. Як відомо, в осіб що зловживають алкоголем є виражений дефіцит вітаміну B1, який може викликати розвиток синдрому Верніке-Корсакова [9]. Ми вже зазначали, що в осіб з алкогольним делірієм з електролітних порушень на перший план виступає дефіцит магнію. Як правило, для корекції гіпомагніємії використовується сульфат магнію. Проте, варто зазначити, що 50% від всієї введеної дози виводиться з сечею та не засвоюється організмом, тобто біодоступність сульфату магнію залишає бажати кращого [2].

Взагалі проблема лікування алкогольного делірію є здебільшого проблемою утримання балансу між седацією та ажитацією. З одного боку, рівень седації має бути достатнім для того, щоб прискорити вихід з делірію та унеможливити виникнення фатальних ускладнень. З іншого боку, є бажання уникнути потреби в дихальній підтримці внаслідок занадто глибокої седації. Для досягнення цього балансу, зважаючи на велику роль ГАМК-ергічної системи в патогенезі алкогольного делірію, доцільно розглянути та дослідити ефективність викори-

стання в таких випадках препаратів гамма-аміно-масляної кислоти (ГАМК), на дефіцит якої при синдромі відміни алкоголю є посилення в окремих публікаціях. В цьому контексті постає важливе питання біодоступності, адже для максимального ефекту діюча речовина має бути доставлена до органа-мішені в якомога приближеній до ефективної дози кількості. З цієї метою перспективним є використання в комплексному лікуванні алкогольного делірію хелатних сполук. Ці з'єднання мають більшу здатність проникати через гематоенцефалічний бар'єр. На ринку України існує лише один препарат, який є хелатною сполукою глюконату магнію та ГАМК. Він містить в собі адекватну кількість ГАМК (500 мг) і застосовується двічі на добу.

Також доречним є розглянути можливість використання органічних сполук магнію, адже органічні сполуки магнію мають набагато вищу біодоступність на відміну

від неорганічних аналогів та можуть бути ефективними в досягненні цільового рівня седації. З цієї метою перспективним є використання магнієвої солі глюконової кислоти, яка за результатами іноземних досліджень має найвищу серед всіх органічних солей біодоступність і може бути ефективною в комплексному лікуванні алкогольного делірію.

## Висновки та перспективи подальших розробок

Підсумовуючи все вище сказане, доцільним є подальше вивчення проблеми патогенезу та інтенсивної терапії алкогольного делірію та розробки принципово нового підходу до лікування цього стану, спираючись на патогенетичні аспекти. Саме такий шлях може бути ключем до адекватної та збалансованої седації цих хворих та прискорення їхнього виходу з цього важкого стану.

## Список посилань - References

1. Abrahao, K. P., Salinas, A. G., & Lovinger, D. M. (2017). Alcohol and the Brain: Neuronal Molecular Targets, Synapses, and Circuits. *Neuron*, 96(6), 1223-1238. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.10.032>.
2. Airagnes, G., Ducoutumany, G., Laffy-Beaufils, B., Le Faou A.-L., & Limosin, F. (2019). Alcohol withdrawal syndrome management: Is there anything new? *La Revue de Medecine Interne*, 40(6), 373-379. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2019.02.001>.
3. Bolewska, P., Martin, B. I., Orlando, K. A., & Rhoads, D. E. (2019). Sequential Changes in Brain Glutamate and Adenosine A1 Receptors May Explain Severity of Adolescent Alcohol Withdrawal after Consumption of High Levels of Alcohol. *Neuroscience Journal*. <https://doi.org/10.1155/2019/5950818>.
4. Eloma, A. S., Tucciarone, J. M., Hayes, E. M., & Bronson, B. D. (2018). Evaluation of the appropriate use of a CIWA-Ar alcohol withdrawal protocol in the general hospital setting. *Am. J. Drug Alcohol Abuse*, 44(4), 418-425. doi: 10.1080/00952990.2017.1362418.
5. Griswold, M. G., Fullman, N., Hawley, C., Arian, N., Zimsen, S.R.M., Tymeson, H. D., ... Abbafati, C. (2018). Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet*, 392, 1015-1035. DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31310-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31310-2).
6. Gruol, D. L., Huitron-Resendiz, S., & Roberts, A. J. (2018). Altered brain activity during withdrawal from chronic alcohol is associated with changes in IL-6 signal transduction and GABAergic mechanisms in transgenic mice with increased astrocyte expression of IL-6. *Neuropharmacology*, 138, 32-46. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2018.05.024>.
7. Hughes, D. W., Vanwert, E., Lepori, L., & Adams, B. D. (2014). Propofol for benzodiazepine-refractory alcohol withdrawal in a non-mechanically ventilated patient. *Am. J. Emerg. Med.*, 32(1), 3-4. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2013.08.044>.
8. Kang, Y., Saito, M., & Toyoda, H. (2020). Molecular and Regulatory Mechanisms of Desensitization and Resensitization of GABAA Receptors with a Special Reference to Propofol/Barbiturate. *Int. J. Mol. Sci.*, 21, 563. doi: 10.3390/ijms21020563.
9. Latt, N., & Dore, G. (2014). Thiamine in the treatment of Wernicke encephalopathy in patients with alcohol use disorders. *Internal Medicine Journal*, 44, 911-915. doi:10.1111/imj.12522.
10. Long, D., Long, B., & Koyfman, A. (2017). The emergency medicine management of severe alcohol withdrawal. *The American Journal of Emergency Medicine*, 35(7), 1005-1011. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2017.02.002>.
11. Maguire, D., Ross, D. P., Talwar, D., Forrest, E., Naz Abbasi, H., Leach, J.P., ... McMillan, D. C. (2019) Low serum magnesium and 1-year mortality in alcohol withdrawal syndrome. *Eur. J. Clin. Invest*, 49(10), 128-136. <https://doi.org/10.1111/eci.13152>.
12. Riker, R. R., Picard, J. T., & Fraser, G. L. (1999). Prospective evaluation of the Sedation-Agitation Scale for adult critically ill patients. *Crit Care Med*, 27(7), 1325-1329. DOI: 10.1097/00003246-199907000-00022.
13. Schmidt, K. J., Doshi, M. R., Holzhausen, J. M., Natavio, A., Cadiz, M., & Winegardner, J. E. (2016). Treatment of severe alcohol withdrawal. *Ann. Pharmacother*, 50, 389-401. doi: 10.1177/1060028016629161.
14. Shah, P., McDowell, M., Ebisu, R., Hanif, T. & Toerne, T. (2018). Adjunctive Use of Ketamine for Benzodiazepine-Resistant Severe Alcohol Withdrawal: a Retrospective Evaluation. *J. Med. Toxicol*, 14, 229. <https://doi.org/10.1007/s13181-018-0662-8>.
15. Sullivan, J. T., Sykora, K., Schneiderman, J., Naranjo, C. A., & Sellers, E. M. (1989). Assessment of alcohol withdrawal: The revised Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol scale (CIWA-Ar). *British Journal of Addiction*, 84(11), 1353-1357. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1360-0443.1989.tb00737.x>.
16. VanderWeide, L. A., Foster, C. J., MacLaren, R., Kiser, T. H., & Fish, D. N., Mueller, S. W. (2016). Evaluation of early dexmedetomidine addition to the standard of Care for Severe Alcohol Withdrawal in the ICU: a retrospective controlled cohort study. *J. Intensive Care Med.*, 31, 198-204. doi: 10.1177/0885066614554908.
17. WHO. (2018). Global status report on alcohol and health. Executive summary, 4. Retrieved from [https://www.who.int/substance\\_abuse/publications/global\\_alcohol\\_report/en/](https://www.who.int/substance_abuse/publications/global_alcohol_report/en/).
18. Wong, A., Benedict, N. J., Lohr, B. R., Pizon, A. F., & Kane-Gill, S. L. (2015). Management of benzodiazepine-resistant alcohol withdrawal across a healthcare system: benzodiazepine dose-escalation with or without propofol. *Drug Alcohol Depend*, 154, 296-299. doi: 10.1177/0885066614554908.
19. Wood, E., Albarqouni, L., Tkachuk, S., Green, C. J., Ahamad, K., Nolan, S., & Klimas, J. (2018). Will This Hospitalized Patient Develop Severe Alcohol Withdrawal Syndrome?: The Rational Clinical Examination Systematic Review. *JAMA*, 320(8), 825-833. doi:10.1001/jama.2018.10574.
20. Yanta, J. H., Swartzentruber, G. S., & Pizon, A. F. (2015). Alcohol withdrawal syndrome: improving outcomes through early

identification and aggressive treatment strategies. *EB Med.*, 6, 1-20. Retrieved from <https://www.semanticscholar.org/paper/Alcohol-Withdrawal-Syndrome%3A-Improving->

Outcomes-And-Yanta-Swartzentruber/5fcfc5f9b5ac399cf6f8d65382c9cdf6ca098c50

## ВОПРОСЫ СИНДРОМА ОТМЕНЫ АЛКОГОЛЯ С ДЕЛИРИЕМ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

Гаврилов А.О.

**Аннотация.** Алкогольная зависимость является одной из трех главных проблем здравоохранения в мире, которая прямо или косвенно повышает уровень смертности, при этом наибольшую угрозу она несет именно развитым странам Европы и Америки. Определение перспективных направлений решения вопроса синдрома отмены алкоголя с делирием является одним из рычагов уменьшения последствий его вредного употребления. Был проведен анализ электронной базы научных изданий Pubmed и последних данных ВОЗ, выделены и отображены основные подходы к патогенезу и интенсивной терапии алкогольного делирия в Украине и за ее пределами, освещены клинические и лабораторно-диагностические аспекты. Существует определенное видение патогенеза синдрома отмены алкоголя, как нарушения баланса ГАМК- и глутамат-эргической систем в нейронах головного мозга. Разработаны и внедрены в клиническую практику диагностические критерии для определения тяжести состояния отмены, а также шкалы седации-ажитации, не до конца определено влияние электролитных нарушений, а именно дефицита магния на тяжесть состояния, эффективность седации и смертность. Во всем мире до сих пор не найден оптимальный путь увеличения эффективности лечения алкогольного делирия, который бы обеспечивал адекватный уровень седации, при этом не повышая риск осложнений в виде передозировки транквилизаторов и гипнотиков как при изолированном, так и при комбинированном их использовании. Перспективной является возможность использования у таких больных хелатных соединений, содержащих в себе ГАМК, а также органических солей магния, а именно солей глюконовой кислоты.

**Ключевые слова:** алкогольный делирий, седация, NMDA-рецепторы, ГАМК, магний.

## THE ISSUES OF ALCOHOL WITHDRAWAL SYNDROME: CURRENT STATE OF THE PROBLEM

Havrylov O.

**Annotation.** Alcohol addiction is one of the three main health problems in the world, which directly or indirectly increases the mortality rate, wherein it poses the greatest threat to the developed countries of Europe and America. Identification of promising directions for resolving the issue of alcohol withdrawal syndrome with delirium is one of the levers to reduce the consequences of its harmful use. It was made an analysis of the electronic database of scientific publications Pubmed and the latest WHO data, the main approaches to the pathogenesis and intensive care of alcoholic delirium in Ukraine and abroad were highlighted and displayed, clinical and laboratory diagnostic aspects were distinguished. There is a certain vision of the pathogenesis of alcohol withdrawal syndrome as an imbalance in the GABA and glutamate-ergic systems in brain neurons. Diagnostic criteria have been developed and introduced into clinical practice to determine the severity of withdrawal status, as well as sedation-agitation scales, it is not completely determined the influence of electrolyte disturbances, namely magnesium deficiency on the severity of the condition, the effectiveness of sedation and mortality. The optimal way to increase the effectiveness of the treatment of alcoholic delirium, which would ensure an adequate level of sedation, has not yet been found all over the world, at the same time, without increasing the risk of complications in the form of an overdose of tranquilizers and hypnotics, both in case of their isolated and combined use. The possibility of using chelate compounds containing GABA in themselves, as well as organic magnesium salts, namely gluconic acid salts, is promising.

**Keywords:** delirium tremens, sedation, NMDA-receptors, GABA, magnesium.