

Алкогольный делирий: ранняя диагностика и принципы интенсивной терапии. Обзор литературы

А.Е. Мурунов

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский
университет» МЗ РФ, Краснодар, Россия

Реферат

Алкогольный делирий — грозное осложнение тяжело-го алкогольного абстинентного синдрома. Он нередко формируется у пациентов стационаров и отделений анестезиологии и реанимации в результате вынужденного прекращения употребления алкоголя. Его формирование связано с увеличением сроков пребывания в стационаре и летальности. В обзоре рассматриваются современные подходы к диагностике, особенно ранней, этого состояния, его интенсивной терапии и методам немедикаментозной коррекции.

Ключевые слова: алкогольный абстинентный синдром, алкогольный делирий, интенсивная терапия, бензодиазепины, пропофол, фенobarбитал, галоперидол, дексмететомидин

✉ **Для корреспонденции:** Мурунов Алексей Евгеньевич — канд. мед. наук, доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Краснодар; e-mail: aemuronov@mail.ru

✉ **Для цитирования:** Мурунов А.Е. Алкогольный делирий: ранняя диагностика и принципы интенсивной терапии. Обзор литературы. Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2020;1:53–65.

✉ **Поступила:** 24.01.2020

✉ **Принята к печати:** 02.03.2020

Delirium tremens: early diagnosis and intensive care guidelines. Review

A.Ye. Muronov

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

Abstract

Alcoholic delirium is a formidable complication of severe alcohol withdrawal syndrome. It is often formed in patients of hospitals and departments of anesthesiology and intensive care, as a result of the forced cessation of alcohol consumption. Its formation is associated with an increase in the length of hospital stay and mortality. The review discusses modern approaches to the diagnosis, especially early, of this condition, its intensive care and methods of non-drug correction.

Keywords: severe alcohol withdrawal syndrome, delirium tremens, intensive care, benzodiazepines, propofol, phenobarbital, haloperidol, dexmedetomidine

✉ **For correspondence:** Alexey Ye. Muronov — PhD, associate professor, Department of Anesthesiology, Intensive Care and Transfusiology of Kuban State Medical University, Krasnodar; e-mail: aemuronov@mail.ru

✉ **For citation:** Muronov AYe. Delirium tremens: early diagnosis and intensive care guidelines. Review. Annals of Critical Care. 2020;1:53–65.

✉ **Received:** 24.01.2020

✉ **Accepted:** 02.03.2020

Введение

Алкоголь — наиболее широко используемое психоактивное вещество, к употреблению которого в современном обществе сохраняется относительно толерантная позиция [1]. По оценкам Всемирной организации здравоохранения, 76,3 млн человек страдают расстройствами, связанными с пагубным употреблением алкоголя [2], что составляет приблизительно 14 % населения планеты [3]. Каждый год умирает около 1,8 млн человек, относящихся к этой популяции [2]. По оценкам специалистов, до 42 % пациентов, поступивших в больницы общего профиля, и одна треть пациентов, поступивших в отделения интенсивной терапии, страдают расстройствами, связанными с пагубным употреблением алкоголя [4]. Примерно у половины пациентов с пагубным употреблением алкоголя развивается алкогольный абстинентный синдром (ААС), и части из них обычно требуется медицинская помощь [5]. Среди госпитализированных лиц с пагубным употреблением алкоголя ААС встречается примерно в 8 % случаев [6]. По другим данным, тяжелый ААС, проявляющийся судорогами, развитием белой горячки, отмечается у 15 % таких пациентов и требует проведения лечения в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии, в два раза увеличивая продолжительность пребывания в стационаре [7, 8]. Встречаемость тяжелых форм алкогольной зависимости, по данным ряда статистических исследований, наиболее высока в лечебно-профилактических учреждениях и отделениях реанимации и интенсивной терапии [9–14].

Установлено, что продолжительность пребывания в стационаре, длительность нахождения в отделении реанимации и летальность у пациентов с белой горячкой выше, чем у больных, не имеющих алкогольной зависимости и алкогольного делирия [15]. Смертность при алкогольном делирии, по мнению некоторых специалистов, сопоставима со смертностью пациентов, страдающих тяжелыми злокачественными заболеваниями. Этому в значительной степени способствует также высокий уровень сопутствующих заболеваний в этой группе населения [16]. Так, среди пациентов с алкогольным делирием, поступивших в хирургические отделения, летальность составляет 13 % [17], а при черепно-мозговой травме — 11 % [15]. Пациенты с алкогольным делирием в анамнезе имеют более высокую смертность, чем те, у кого отмечается только алкогольная зависимость и не было зафиксировано проявлений делирия [9]. В среднем летальность колеблется от 1 до 5 % и может быть дополнительно уменьшена путем эффективной и своевременной терапии [18, 19]. Так, при раннем выявлении и своевременном лечении она снижается до 1 % и менее [20]. Наиболее частыми причинами смерти при алкогольном делирии являются гипертермия, витальные нарушения сердечного ритма, осложнения, развивающиеся в результате судорог или сопутствующих органических расстройств [9].

Методы исследования

Проведен поиск литературы в PubMed по ключевым словам: alcohol withdrawal syndrome, delirium tremens — с 1945 по 2019 г. Из обнаруженных 2117 источников для обзора литературы были отобраны 151, опубликованные преимущественно за последние 20 лет. В обзор были включены те статьи, в которых рассматривались методики диагностики, интенсивной терапии тяжелой алкогольной зависимости и белой горячки, а также профилактика их развития при ААС.

Диагностические критерии алкогольного делирия

Алкогольный делирий, или белая горячка (в настоящее время эти термины используются как синонимы), — тяжелая форма синдрома отмены алкоголя [18]. Для последнего характерно появление тремора, постепенное развитие и утяжеление состояния без адекватной терапии до судорог и белой горячки [7, 21]. При диагностике необходимо учитывать, что делирий формируется на фоне тяжелой алкогольной абстиненции (табл. 1). В верификации последней определяющую роль играет наличие двух условий:

- факт прекращения или сокращения длительного и обильного употребления алкоголя;
- наличие симптомов абстиненции, которые не связаны с прекращением приема какого-либо другого психоактивного вещества [22].

Делирий как клинический синдром характеризуется совокупностью остро развивающихся нарушений, среди которых выделяют:

- качественное нарушение сознания (спутанность сознания, психоз, нарушение процессов активации, удерживания и переключения внимания);
- нарушение познавательной деятельности (нарушения памяти, дезориентация);
- нарушения восприятия (иллюзии, галлюцинации);
- неустойчивость симптоматики в течение суток (нарушение нормального ритма сна и бодрствования). Обычно к клинической картине делирия относят также соматические симптомы, расстройства вегетативной и центральной нервной системы [20].

Алкогольный абстинентный синдром

Белая горячка развивается обычно при тяжелом ААС [23]. Количественная оценка выраженности отдельных симптомов положена в основу формирования оценочных шкал тяжести этого состояния и клинических подходов к ведению пациентов. Их использование позволяет снизить высокую заболеваемость и летальность при ААС. Эти оценочные инструменты помогают медицинскому персоналу распознавать ААС на ранних

Таблица 1. Диагностические критерии Всемирной организации здравоохранения и Диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам, используемые для верификации алкогольной абстиненции и делирия [9]

Диагностическая система	ICD-10	DSM-5
Прекращение или уменьшение употребления алкоголя после многократного и, как правило, длительного потребления его в высоких дозах	Должно присутствовать	
Симптомы алкогольной абстиненции	Должны присутствовать для установления диагноза из ниже представленных симптомов	
	3 из 10	2 из 8
Тремор языка, век, вытянутых рук	+	Тремор рук
Потливость	+	–
Тошнота, позывы на рвоту или рвота	+	+
Тахикардия и/или гипертензия	+	+
Психомоторное возбуждение	+	+
Головная боль	+	–
Бессонница (инсомния)	+	+
Недомогание или слабость	+	–
Транзиторные зрительные, слуховые или тактильные галлюцинации или иллюзии	+	+
Судороги (генерализованные или тонико-клонические)	+	+
Беспокойство (страх)	–	+
Симптомы делирия		
Качественное изменение сознания, снижение способности концентрировать, поддерживать или переключать внимание	+	+
Нарушение познания	+	+
Психомоторные нарушения (возбуждение, беспокойство)	+	–
Нарушение сна или цикла сон–бодрствование	+	–
Быстрое начало и колебания симптомов в течение дня	+	+
«+» — симптомы, подтвержденные одной из диагностических систем; «–» — симптомы, не подтвержденные одной из диагностических систем; DSM-5 — Пятое диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам (5th Edition of Diagnostic and Statistical Manual); ICD-10 — Международная классификация болезней (МКБ-10) (International Classification of Diseases, 10 th Revision).		

стадиях и предотвращать его прогрессирование. Наиболее изученная и используемая оценочная шкала тяжести ААС — шкала оценки состояния отмены алкоголя Клинического института фонда исследований зависимостей (Clinical Institute Withdrawal Assessment Scale — Revised (CIWA-Ar)) (табл. 2) [24, 25]. Установлено, что риск формирования тяжелого ААС 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 шкалы CIWA-Ar [26]. Для определения степени тяжести ААС могут быть использованы и другие оценочные шкалы, не уступающие CIWA-Ar, например Alcohol withdrawal syndrome (AWS), которую

считают более эффективной в состояниях, при которых пациент не может сотрудничать с медицинским персоналом (табл. 3) [27].

Предикторами развития белой горячки, наряду с высокими балами, определяющими тяжелый ААС, могут быть анамнестические, лабораторные и клинические данные, полученные в ходе обследования пациента (табл. 4). Факторами, не имеющими прогностического значения, в отношении развития алкогольного делирия у пациентов с ААС являются пол, наличие заболеваний печени и характер употребления алкоголя [28].

Для тяжелого ААС характерны тремор, галлюцинации, судороги, повышенная психомоторная активность [7, 21]. Первые симптомы ААС часто начинают появ-

Таблица 2. Шкала оценки состояния отмены алкоголя Клинического института фонда исследований зависимостей (Clinical Institute Withdrawal Assessment Scale — Revised CIWA-Ar)

Симптом	Степень выраженности симптомов		Балл
	Минимальная	Максимальная	
Тошнота, рвота	Минимальная	Отсутствие	0
	Максимальная	Постоянная тошнота, частые позывы на рвоту, наличие рвоты	7
Тремор	Минимальная	Отсутствие	0
	Максимальная	Сильный тремор (даже если руки пациента не вытянуты)	7
Потливость	Минимальная	Пот не заметен	0
	Максимальная	Профузная потливость	7
Тревожность	Минимальная	Пациент чувствует себя непринужденно (отсутствие тревожности)	0
	Максимальная	Эквивалент острого панического состояния, как при тяжелом делирии или острых шизофренических реакциях	7
Возбуждение	Минимальная	Нормальная активность	0
	Максимальная	Пациент постоянно ходит вперед-назад при опросе или мечется	7
Расстройство тактильного ощущения	Минимальная	Отсутствует	0
	Максимальная	Постоянные выраженные тактильные галлюцинации	7
Слуховые галлюцинации	Минимальная	Отсутствуют	0
	Максимальная	Постоянные тяжелые, пугающие галлюцинации	7
Зрительные расстройства, ощущение света	Минимальная	Отсутствуют	0
	Максимальная	Постоянные экстремально тяжелые галлюцинации	7
Цефалгия	Минимальная	Отсутствует	0
	Максимальная	Чрезвычайно тяжелая	7
Нарушения ориентации и восприятия	Минимальная	Пациент ориентирован, может выполнить несколько сложений	0
	Максимальная	Пациент ошибается в указании места и/или лица, ведущего опрос	4

Интерпретация результата. < 8 — легкий ААС; 8–15 — ААС средней тяжести; > 15 — тяжелый ААС (возможно формирование судорог и алкогольного делирия).

Таблица 3. Шкала тяжести алкогольного абстинентного синдрома (Alcohol withdrawal syndrome — AWS scale)

Соматические симптомы (С)	Баллы			
	0	1	2	3
Частота пульса (мин ⁻¹)	< 100	101–110	111–120	> 120
Диастолическое артериальное давление (мм рт. ст.)	< 95	95–100	101–105	> 105
Температура (°С)	< 37,0	37,0–37,5	37,6–38,0	> 38,0
Частота циклов дыхания (мин ⁻¹)	< 20	20–24	> 24	—
Потоотделение	Обычная влажность кожных покровов	Легкая потливость (потные ладони)	Умеренная потливость (потный лоб)	Обильная (профузная) потливость
Тремор	Отсутствует	Легкий (определяется при протянутых перед собой руках с раздвинутыми пальцами)	Умеренный (только пальцы рук)	Тяжелый (спонтанный)

Мышление (М)	Баллы				
	0	1	2	3	4
Ажитация	Отсутствует	Замкнутость	Беспокойство (в пределах койки)	Беспокойство (стремление уйти)	Выраженная ярость
Контактность	Возможна короткая беседа	Легко отвлекается (на посторонние стимулы)	Неустойчивое внимание и контакт	Диалог невозможен	—
Ориентация (время, место, ситуация, личность)	Ориентирован	Не ориентируется в одной позиции (чаще времени)	Нарушение ориентации по двум позициям	Полностью дезориентирован	—
Галлюцинации (зрительные, слуховые, тактильные)	Отсутствуют	Начальные проявления	Наличие галлюцинаций одного вида (чаще зрительные)	Два вида галлюцинаций (зрительные, тактильные)	Все виды. Яркие картины и сцены
Тревога, беспокойство, страх	Отсутствует	Легкая (только если спросить)	Тяжелая (предъявляет жалобы)		

Интерпретация результата. Сумма баллов «соматические симптомы (С)» и «мышление (М)»: > 5 — легкий ААС; 6–9 — ААС средней тяжести; > 9 — тяжелый ААС.

ляться через 1–3 дня после прекращения длительного и обильного употребления алкоголя [6], но при тяжелых формах начальные проявления синдрома могут быть отмечены уже через 6 ч [20, 32]. Абстинентный синдром характеризуется определенной стадийностью появления симптоматики, что может помочь клиницисту остановить прогрессирование на ранних сроках его развития [9].

Тремор. Одним из наиболее ранних симптомов ААС является тремор, появление которого может быть зафик-

сировано в первые 6 ч после прекращения употребления алкоголя [11].

Галлюцинации. Иллюзии. В период между 12 и 24 ч отмечается появление иллюзии или галлюцинаций [11]. Они могут начаться как после прекращения, так и на фоне продолжающегося употребления алкоголя [16], быть зрительными (отмечаются наиболее часто), слуховыми или тактильными, яркими, анималистическими, иногда они носят характер «лилипутских» [9, 33–35]. Наличие в клинической картине галлюцина-

Таблица 4. Предикторы развития белой горячки у лиц с алкогольным абстинентным синдромом

Группы признаков	Признак	Авторы
Демографические	Пожилыи возраст	[18]
Анамнестические	Наличие в анамнезе алкогольного делирия	[28]
Лабораторные	Тромбоцитопения	[28, 29]
	Гипокалиемия	[28–30]
	Гипомагниемия	[18]
	Высокий уровень гомоцистеина в крови	[18]
	Низкий уровень пиридоксина	[18]
	Повышение в 1,5 раза сывороточных уровней аланинаминотрансферазы и гамма-глутамилтранспептидазы	[7, 28]
Клинические	Наличие в клинической картине абстинентного синдрома судорог	[31]
	Сопутствующие соматические заболевания (особенно респираторные инфекции и кардиальная патология)	[31]
	Наличие структурных повреждений центральной нервной системы	[29]
	Раннее проявление симптомов абстиненции	[31]
	Тяжесть раннего алкогольного абстинентного синдрома (с систолическим артериальным давлением > 150 мм рт. ст. и частотой пульса > 100 уд./мин)	[18]

ций и иллюзий считают характерным для умеренной степени тяжести ААС. Обычно они длятся до 6 дней [36] и наблюдаются у незначительного числа лиц с алкогольным делирием [9].

Судороги. Возникают в основном на ранних сроках прекращения употребления алкоголя и связаны со снижением судорожного порога. Обычно в 90 % случаев они появляются через 6–48 ч после последнего приема алкоголя [36–38]. Для тяжелых вариантов ААС характерно их появление в первые 24 ч [39, 40]. Приступы могут возникать при отсутствии других признаков пагубного употребления алкоголя. У более чем 50 % людей возникают повторные судорожные приступы. В 5 % случаев отмечается прогрессирование патологии с формированием эпилептического статуса [41]. Более 50 % абстинентных судорог связаны с сопутствующими факторами риска (эпилепсия, структурные поражения центральной нервной системы, прием лекарств) [37, 41]. Появление судорог в клинической картине ААС характеризуется четырехкратным повышением риска летального исхода, что в большей степени связано с сопутствующими заболеваниями и осложнениями тяжелой формы АС [41–43]. Судороги при ААС — сильный прогностический фактор перехода в состояние тяжелой абстиненции с последующим развитием алкогольно-

го делирия, который отмечается при таком развитии событий в 30 % случаев [38]. Внезапные судороги, возникающие спустя 48 ч после последнего употребления алкоголя, указывают на наличие других причин, которыми могут быть черепно-мозговая травма, синдром отмены других психоактивных препаратов, эпилепсия и др. [36, 42, 43].

Алкогольный делирий — тяжелая форма ААС, возникает через 48–72 ч после прекращения употребления алкоголя [16, 39, 40]. Обычная его продолжительность составляет 3–4 дня, но может длиться до 2 недель [16–18, 20, 33]. Классически алкогольный делирий заканчивается длительным сном [17, 18, 20, 33]. Для него характерно психомоторное возбуждение (гиперактивный делирий) [18, 44], но может формироваться и гипоактивный вариант со сниженной психомоторной активностью, доля которого может достигать 20 % [45]. Обычно этот вариант делирия связан с худшим прогнозом из-за задержки диагностики и начала адекватного лечения [20]. В случаях диагностики гипоактивного делирия коморбидные или другие медицинские проблемы должны быть обязательно исключены (табл. 5). Особенно это важно в случаях, когда ранее у пациента алкогольный делирий не отмечался [16, 18, 46–48].

Таблица 5. Дифференциальная диагностика тяжелого алкогольного абстинентного синдрома и белой горячки [16]

Заболевания / патологические состояния	Симптомы, позволяющие исключить наличие белой горячки и алкогольного абстинентного синдрома
Гипонатриемия	Клинически выглядит как гипоактивный делирий. Характерная лабораторная картина
Печеночная энцефалопатия	Желтуха, рвота с кровью, мелена, крупный тремор, асцит, нарушение ритмов сна и бодрствования. Лабораторные данные: цитолиз, холестаза
Пневмония	Лихорадка, физикальные симптомы патологического процесса в легких (кашель, хрипы) гипоксемия, формирование делирия до прекращения употребления алкоголя
Энцефалит / менингит	Лихорадка, менингеальные признаки и очаговые неврологические нарушения; верификации патологии мозга и оболочек на основании данных компьютерной и магнитно-резонансной томографии
Черепно-мозговая травма	Количественное нарушение сознания (оглушение — кома), кровотечение из уха или носа, неврологические нарушения
Тиреотоксикоз	Анамнез с указанием на заболевания щитовидной железы; тиреомегалия, экзофтальм, лагофтальм. Исследование гормонов
Отравление солями лития	Анамнез с указанием на наличие психиатрического заболевания или злоупотребление лекарственными препаратами, диарея, лихорадка, использование нестероидных противовоспалительных препаратов или диуретиков
Отравление атропином / трициклическими антидепрессантами	Лихорадка, сухость кожи, мидриаз
Психоз	Галлюцинации / длительно существующий бред, отсутствие нарушения сознания
Отравление антидепрессантами	Анамнестические данные об употреблении селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, диарея, миоклонусы, нервозность, судороги, измененное сознание

Для скрининга делирия специалистам, не занятым в сфере психиатрии, рекомендуют использовать метод оценки спутанности сознания (Confusion Assessment Methods), а для пациентов, находящихся в отделениях реанимации, предложен ее вариант CAM-ICU (Confusion Assessment Methods — Intensive Care Unit) [9, 49, 50]. С помощью CAM-ICU наличие делирия можно установить в случае, если будут выявлены следующие события:

- резкое или волнообразное изменения психического статуса;
- нарушения внимания (устанавливают при проведении вербального или визуального теста);
- нарушение сознания (его качественной составляющей, оцениваемой посредством Ричмондской шкалы агитации-седации (Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS));
- нарушения мышления.

Привлекательной стороной CAM-ICU является ее краткость; считается, что обученному персоналу требуется около 2 минут для проведения скрининга [51, 52]. Для диагностики и мониторинга тяжести делирия может быть использована шкала оценки тяжести делирия (Delirium Rating Scale — R-98 (DRS-R-98)). Последняя состоит из трех диагностических пунктов и 13 пунктов, на основании которых решается вопрос о тяжести делирия. DRS-R-98 — это диагностический инструмент, который должен использовать только обученный врач, так как интерпретация диагностических тестов преимущественно основана на субъективной профессиональной оценке [53].

Детальное исследование клиники алкогольного делирия позволило установить, что структура его симптомов, в зависимости от наличия или отсутствия других вероятных факторов развития, различается. Для белой горячки характерны расстройства внимания, дезориентация, двигательное возбуждение, нарушения циклов сна и бодрствования и краткосрочной памяти [54].

Интенсивная терапия алкогольного делирия должна проводиться в условиях отделения интенсивной терапии. Ее необходимо начинать незамедлительно, как только диагностирована белая горячка [45]. Основными задачами являются: снижение/устранение возбуждения и других симптомов делирия, диагностика и лечение сопутствующих заболеваний, адекватное, протокольное лечение ААС [18, 55]. Учитывая высокую вероятность присутствия сопутствующей патологии, необходимо тщательное клиническое и лабораторное исследование, обязательно включающее оценку электролитного состава крови и нутриционного статуса, а также мониторинг жизненно важных функций. Инфузионная терапия должна проводиться осторожно, из-за риска перегрузки объемом в связи с высокой вероятностью присутствия сопутствующей кардиальной патологии [56–59]. Расширенную инфузионную терапию рационально ис-

пользовать при гипертермии, обильном потоотделении, рвоте [9, 61]. При алкогольном делирии, несмотря на отсутствие признаков сопутствующих заболеваний и энцефалопатии Вернике, рекомендуют введение 500 мг тиамин в течение 30 мин 1–2 раза/сут на протяжении трех дней [62, 63]. Рациональным является также введение мультивитаминных препаратов [63], так как у пациентов с алкогольной зависимостью отмечается дефицит ряда витаминов [64]. При наличии признаков энцефалопатии Вернике, риск которой достаточно велик при алкогольном делирии в анамнезе [62], вводят 500 мг тиамин 3 раза/сут в течение 5 дней в сочетании с поливитаминовыми препаратами. В качестве базового раствора для введения тиамин и других витаминов рекомендуют использовать изотонический солевой раствор [65]. Не следует вводить декстрозу/глюкозу до использования тиамин, так как это может провоцировать ускорение развития энцефалопатии Вернике и тиаминзависимой кардиомиопатии [66].

Устранение агитации является важным компонентом терапии белой горячки, так как способствует снижению риска развития судорог, травм и летальности [20, 67, 68]. При проведении седации желательно добиться такого ее уровня, при котором достигается хороший клинический эффект, а пациент остается «разбужимым» [9].

Препараты первой линии при лечении алкогольного делирия — бензодиазепины (табл. 6). Наиболее предпочтительным вариантом считают использование препаратов длительного действия из-за их способности при постепенном снижении дозы сохранять ее относительно постоянный уровень в плазме крови, что уменьшает риск возобновления симптомов отмены [9]. Наиболее предпочтительный вариант — диазепам, за исключением тех случаев, когда у пациента присутствует выраженная дисфункция печени или отсутствует возможность использования внутривенного доступа, так как эффект от внутримышечного введения является чрезвычайно неустойчивым [6]. При наличии у пациента тяжелой печеночной недостаточности может быть использован лоразепам, так как он не метаболизируется в печени [55]. Параллельно необходимо устранить гипомагниемия, так как на ее фоне может отмечаться сохранение судорог и алкогольного делирия, несмотря на использование бензодиазепинов [69]. Гипомагниемия снижает также эффекты введения тиамин и может затруднить проведение эффективной терапии энцефалопатии Вернике [18].

Из трех режимов введения бензодиазепинов для лечения алкогольного делирия могут быть использованы два: режимы нагрузочных доз и введения препаратов на основании оценки выраженности симптомов ААС. Режим введения фиксированных доз при лечении алкогольного делирия не используется [9]. Режим нагрузочных доз считают наиболее оптимальным в сравнении с двумя другими, так как при его использовании

Таблица 6. Медикаментозная терапия алкогольного делирия [9]

Препарат	Доза		Комментарии
Препараты первой линии			
<i>Режим нагрузочных доз</i>			
Диазепам	Внутривенный болюс	Оценка эффекта через 10 мин	Цель: достичь легкого седативного эффекта (пациент спокоен и реагирует на вербальные стимулы) или CIWA-Ar < 8
	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		
<i>Режим, основанный на клинических симптомах</i>			
Диазепам	10–20 мг в/в каждые 1–4 ч		Цель: CIWA-Ar < 8
Лоразепам	4 мг в/в, повторять каждые 10 мин		Цель: достичь легкого седативного эффекта или CIWA-Ar < 8
	Болюс в/в 8 мг		При стойком алкогольном делирии после введения 16 мг
Препараты второй линии			
Устойчивый балл CIWA-Ar > 25, сохранение алкогольного делирия при использовании диазепама ≥ 200 мг в первые 3 ч или ≥ 400 мг в первые 8 ч или лоразепама ≥ 30 мг в первые 3 ч или ≥ 60 мг в первые 8 ч			
Фенобарбитал	60 мг в/в болюсно каждые 15 мин		Дозу бензодиазепинов необходимо снизить вдвое, если не обеспечен надежный контроль проходимости дыхательных путей. Интубация трахеи при угнетении дыхания и необходимости продолжать терапию бензодиазепинами
Пропофол	5–110 мкг/кг/мин. Максимальная продолжительность применения 48 ч		Цель: RASS — (3) — (4) (при резистентности к фенобарбиталу)
Дексмететомидин	До 0,7 мкг/кг/ч		Используется как альтернатива пропофолу, если нет возможности обеспечить респираторную поддержку
Альтернативные препараты			
Кетамин	Инфузионно 0,2 мг/кг/ч		
Галоперидол	0,5–5,0 мг в/в или в/м каждые 30–60 мин; не более 20 мг. 0,5–5,0 мг перорально каждые 4 ч до 30 мг		При трудно купируемых возбуждении или галлюцинациях

достаточно быстро может быть получен адекватный клинический эффект [18, 40, 70]. Для его реализации используют начальные высокие дозы бензодиазепинов длительного действия с быстрым наступлением эффекта (наиболее часто — диазепам) [55, 71]. Необходимо помнить о возможности возникновения осложнений данного вида терапии, таких как формирование центростеной, обструктивной дыхательной недостаточности, риск возникновения которых достаточно велик при использовании высоких доз бензодиазепинов. В связи с этим необходимо быть готовым к обеспечению проходимости верхних дыхательных путей и механической вентиляции легких [55]. Учитывая это, использование данного вида терапии не рекомендуют у пациентов

с подозрением на черепно-мозговую травму, а также при наличии дисфункции печени, являющейся частым спутником алкогольной зависимости [72, 73]. В этой ситуации рационально использовать режим введения бензодиазепинов, ориентированный на выраженность симптомов ААС — тяжести клинического состояния, оцененной посредством использования шкал CIWA-Ar или AWS [9]. Доза и сроки приема бензодиазепинов зависят от тяжести ААС, оцененной по шкалам [6], а в качестве препаратов могут быть использованы как диазепам, так и лоразепам [9, 70].

У части пациентов с алкогольным делирием могут потребоваться необычно высокие дозы бензодиазепинов для купирования симптомов ААС и возбуждения

[74, 75]. Это наиболее часто отмечается при повторных случаях развития ААС и связано, как считают, со снижением чувствительности гамма-рецепторов класса А к бензодиазепинам [76]. В клинико-фармакологическом аспекте такое состояние рассматривается как рефрактерный алкогольный делирий. Лечение этого состояния необходимо проводить в отделении реанимации. Клинико-фармакологическими критериями рефрактерного алкогольного делирия считают:

- сочетание стойкого сохранения баллов шкалы CIWA-Ag > 25, клиники делирия, симптомов ААС, несмотря на прием бензодиазепинов;
- необходимость применения 200 мг диазепама / 30 мг лоразепама в течение первых 3 ч или 400 мг диазепама / 60 мг лоразепама в течение первых 8 ч терапии.

Использование больших доз бензодиазепинов может сопровождаться формированием респираторных осложнений: обструктивные нарушения проходимости верхних дыхательных путей, центрогенная дыхательная недостаточность. Для предотвращения этих осложнений необходимо осуществлять мониторинг вентиляционной и оксигенационной функций системы внешнего дыхания [1, 9].

При отсутствии эффекта от бензодиазепинов необходимо рассмотреть использование фенобарбитала [68, 70, 78]. Он является препаратом первого выбора после использования бензодиазепинов. Его применение позволяет снизить продолжительность пребывания в отделении реанимации, потребность в проведении механической вентиляции и уменьшить риски формирования внутрибольничных инфекционных осложнений [79].

Если выраженность ажитации не уменьшается на фоне применения фенобарбитала, следующим шагом интенсивной терапии рационально рассмотреть использование пропофола [77]. Пропофол, имея отличный от бензодиазепинового сайт связывания с гамма-рецепторами класса А, является эффективным препаратом при формировании толерантности к бензодиазепинам [80, 81]. Использование препарата сопровождается увеличением продолжительности респираторной поддержки и сроков госпитализации, что, впрочем, отчасти считают результатом более тяжелого уровня абстиненции и алкогольного делирия у пациентов, которым его назначают [80]. Показаниями для использования пропофола считают также наличие в клинической картине судорог и необходимости проведения аппаратной вентиляционной поддержки [9]. Необходимо помнить, что использование пропофола может приводить к формированию гипотензии, что требует проведения мониторинга гемодинамики [80]. Имеются сообщения об эффективном применении для купирования рефрактерного алкогольного делирия сочетания кетамина и бензодиазепинов (мидазолам) [82, 83].

При выраженной активности симпатического отдела вегетативной нервной системы к терапии алкогольного делирия могут быть подключены центральные α_2 -адреноагонисты — дексмететомидин, клофелин. Применение дексмететомидина снижает выраженность вегетативных симптомов и эффективную дозу бензодиазепинов [80, 84]. Дексмететомидин не предотвращает развитие судорог, в связи с чем не используется в качестве препарата для монотерапии как ААС, так и алкогольного делирия. [85] Несмотря на снижение эффективной дозы бензодиазепинов применение дексмететомидина не влияет на необходимость использования аппаратной механической поддержки дыхания и продолжительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии. На фоне введения дексмететомидина часто возникает брадикардия [80], поэтому использование препарата требует осуществления мониторинга ритма сердца, а у пациентов с блокадами проводящей системы сердца его применение опасно [86, 87].

При необходимости использования в схеме терапии алкогольного делирия галоперидола следует помнить, что препарат может снижать судорожный порог [88], приводить к удлинению интервала QT на электрокардиограмме; его использование опасно при низких концентрациях калия и магния в крови и требует проведения анализа ее электролитного состава и мониторинга электрической активности сердца [89].

Наряду с медикаментозными средствами лечения алкогольного делирия значительный вклад в успех терапии вносит рациональный уход за пациентами. К мерам такой немедикаментозной седации относят: уважение к личной неприкосновенности [89, 90], мероприятия по оптимизации лечебной обстановки (удобное место, спокойная обстановка, достаточное освещение без излишне яркого света, наличие настольных часов, календаря), лечебно-охранительный режим (беруши, маска для глаз, борьба с шумом, обсуждение фармакологической тактики, обеспечение надлежащего ухода за пациентом, присутствие семьи и уход с привлечением родственников (желательно, чтобы родственники не менялись часто)), обеспечение обычного суточного ритма (максимально поддерживать дневной и ночной ритмы (без мытья ночью и в утренние часы, без «рутинных» рентгеновских снимков ночью), предоставлять периоды отдыха между осмотрами и физиотерапией), мягкий дизайн помещений (избегать холодных красок, кафельной плитки) [9, 91, 92].

Заключение

Проблема патологического употребления алкоголя и связанных с ним осложнений остается актуальной в современной медицине. Длительное и обильное упо-

ребление спиртных напитков приводит к увеличению заболеваемости и смертности, риск которых значительно возрастает на фоне алкогольного абстинентного синдрома. Наиболее тяжелой его формой является алкогольный делирий, своевременное выявление и лечение которого способно значительно снизить летальность и экономические затраты на лечение. Мониторинг клинического состояния пациента посредством использования специально разработанных шкал оценки тяжести алкогольного абстинентного синдрома (CIWA-Ar, AWS), знание предикторов, использование простых современных методов диагностики делирия (SAM-ICU, RASS) позволяют на ранних стадиях выявлять это грозное осложнение. Препаратами первой линии для профилактики и лечения алкогольного делирия на протяжении многих лет остаются бензодиазепины, использование которых в нагрузочных дозах позволяет достаточно успешно контролировать симптомы. В случаях неэффективности бензодиазепинов препаратами выбора являются фенобарбитал и пропофол. С целью контроля гиперактивности симпатических отделов вегетативной нервной системы и на фоне выраженного

психоза используют α_2 -адреномиметики и галоперидол соответственно. Тяжесть состояния пациентов и арсенал медикаментозных средств, используемых для лечения, предполагают госпитализацию пациентов в реанимационное отделение и проведение тщательного мониторинга витальных функций. Дополнительным положительным фактором лечения пациентов с алкогольным делирием являются немедикаментозные меры уменьшения возбуждения. Использование всего комплекса диагностических и лечебных мер позволяет достичь хороших результатов в лечении пациентов с белой горячкой.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Вклад автора. Муронов А.Е. — литературный поиск, подготовка обзора литературы, оформление в соответствии с правилами журнала.

ORCID автора

Муронов А.Е. — 0000-0002-5156-4469

Литература/References

- [1] Bryson E.O., Frost E.A.M. Perioperative Addiction. Clinical Management of the Addicted Patient. Springer Science+Business Media, LLC; 2012.
- [2] World Health Organization. Management of substance abuse: alcohol. http://www.who.int/substance_abuse/facts/alcohol/en/index.html. Accessed February 5, 2020.
- [3] Poznyak V., Fleischmann A., Rekke D., et al. The world health organization's global monitoring system on alcohol and health. Alcohol Res. 2014; 35(2): 244.
- [4] de Wit M., Jones D.G., Sessler C.N., et al. Alcohol-use disorders in the critically ill patient. Chest. 2010; 138: 994–1003. DOI: 10.1378/chest.09-1425
- [5] Saitz R. Clinical practice. Unhealthy alcohol use. N Engl J Med. 2005; 352(6): 596–607. DOI: 10.1056/NEJMcp042262
- [6] Perry E.C. Inpatient management of acute alcohol withdrawal syndrome. CNS Drugs. 2014; 28: 401–410. DOI: 10.1007/s40263-014-0163-5
- [7] Mennecier D., Thomas M., Arvers P., et al. Factors predictive of complicated or severe alcohol withdrawal in alcohol dependent inpatients. Gastroenterol Clin Biol. 2008; 32(8–9): 792–977. DOI: 10.1016/j.gcb.2008.06.004
- [8] Chan G.M., Hoffman R.S., Gold J.A., et al. Racial variations in the incidence of severe alcohol withdrawal. J Med Toxicol. 2009; 5: 8–14. DOI: 10.1007/bf03160974
- [9] Grover S., Ghosh A. Delirium Tremens: Assessment and Management. J Clin Exp Hepatol. 2018; 8(4): 460–470. DOI: 10.1007/bf03160974
- [10] Soyka M. Prevalence of delirium tremens. Am J Addict. 2008; 17(5): 452. DOI: 10.1080/10550490802268868
- [11] Perälä J., Kuoppasalmi K., Pirkola S., et al. Alcohol-induced psychotic disorder and delirium in the general population. Br J Psychiatry. 2010; 197(3): 200–206. DOI: 10.1192/bjp.bp.109.070797
- [12] Moore D.T., Fuehrlein B.S., Rosenheck R.A. Delirium tremens and alcohol withdrawal nationally in the Veterans Health Administration. Am J Addict. 2017; 26(7): 722–730. DOI: 10.1111/ajad.12603
- [13] Freyer-Adam J., Coder B., Baumeister S.E., et al. Brief alcohol intervention for general hospital inpatients: a randomized controlled trial. Drug Alcohol Depend. 2008; 93: 233–243. DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2007.09.016
- [14] Saitz R., Freedner N., Palfai T.P., et al. The severity of unhealthy alcohol use in hospitalized medical patients. The spectrum is narrow. JGIM. 2006; 21: 381–385. DOI: 10.1111/j.1525-1497.2006.00405.x
- [15] Salottolo K., McGuire E., Mains C.W., et al. Occurrence, predictors, and prognosis of alcohol withdrawal syndrome and delirium tremens following traumatic injury. Crit Care Med. 2017; 45(5): 867–874. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002371
- [16] Jesse S., Bräthen G., Ferrara M., et al. Alcohol withdrawal syndrome: mechanisms, manifestations, and management. Acta Neurol Scand. 2017; 135(1): 4–16. DOI: 10.1111/ane.12671
- [17] Grover S., Sharma A., Kate N., et al. Symptom profile and outcome of delirium associated with alcohol withdrawal syndrome: a study from India. Am J Addict. 2013; 22(5): 503–509. DOI: 10.1111/j.1521-0391.2013.12063.x
- [18] Schuckit M.A. Recognition and management of withdrawal delirium (delirium tremens). N Engl J Med. 2014; 371(22): 2109–2113. DOI: 10.1056/NEJMra1407298

- [19] Calvo M.E., Gunnarsson T., Smith L., Hao M. Delirium tremens in an AUD patient after an intrathecal baclofen pump induced total alcohol abstinence. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2018; 22(16): 5371–5376. DOI: 10.26355/eurrev_201808_15738
- [20] Mainerova B., Prasko J., Latalova K., et al. Alcohol withdrawal delirium — diagnosis, course and treatment. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2015; 159: 44–52. DOI: 10.5507/bp.2013.089
- [21] Martin C.S., Vergés A., Langenbucher J.W., et al. Algorithm Analysis of the DSM-5 Alcohol Withdrawal Symptom. *Alcohol Clin Exp Res.* 2018; 42(6): 1073–1083. DOI: 10.1111/acer.13633
- [22] American Psychiatric Association (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®)*. Washington, DC: American Psychiatric Association.
- [23] Schmidt K.J., Doshi M.R., Holzhausen J.M., et al. Treatment of Severe Alcohol Withdrawal. *Ann Pharmacother.* 2016; 50(5): 389–401. DOI: 10.1177/1060028016629161
- [24] Sullivan J.T., Sykora K., Schneiderman J., et al. Assessment of alcohol withdrawal: the revised clinical institute withdrawal assessment for alcohol scale (CIWA-Ar). *Br J Addict.* 1989; 84: 1353–1357. DOI: 10.1111/j.1360-0443.1989.tb00737.x
- [25] Littlefield A.J., Heavner M.S., Eng C.C., et al. Correlation Between mMINDS and CIWA-Ar Scoring Tools in Patients With Alcohol Withdrawal Syndrome. *Am J Crit Care.* 2018; 27(4): 280–286. DOI: 10.4037/ajcc2018547
- [26] Foy A., March S., Drinkwater V. Use of an objective clinical scale in the assessment and management of alcohol withdrawal in a large general hospital. *Alcohol Clin Exp Res.* 1988; 12(3): 360–364. DOI: 10.1111/j.1530-0277.1988.tb00208.x
- [27] Wetterling T., Kanitz R.D., Besters B., et al. A new rating scale for the assessment of the alcohol-withdrawal syndrome (AWS scale). *Alcohol Alcohol.* 1997; 32: 753–760. DOI: 10.1093/oxfordjournals.alcalc.a008326
- [28] Goodson C.M., Clark B.J., Douglas I.S. Predictors of severe alcohol withdrawal syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Alcohol Clin Exp Res.* 2014; 38(10): 2664–2677. DOI: 10.1111/acer.12529
- [29] Eyer F., Schuster T., Felgenhauer N., et al. Risk assessment of moderate to severe alcohol withdrawal-predictors for seizures and delirium tremens in the course of withdrawal. *Alcohol Alcohol.* 2011; 46(4): 427–433. DOI: 10.1093/alcalc/agr053
- [30] Kim D.W., Kim H.K., Bae E.K., et al. Clinical predictors for delirium tremens in patients with alcohol withdrawal seizures. *Am J Emerg Med.* 2015; 33(5): 701–704. DOI: 10.1016/j.ajem.2015.02.030
- [31] Thiercelin N., Rabiah Lechevallier Z., Rusch E., Plat A. Risk factors for delirium tremens: a literature review. *Rev Med Interne.* 2012; 33(1): 18–22. DOI: 10.1016/j.revmed.2011.08.002
- [32] Kattimani S., Bharadwaj B. Clinical management of alcohol withdrawal: A systematic review. *Ind Psychiatry J.* 2013; 22: 100–108. DOI: 10.4103/0972-6748.132914
- [33] Stephane M., Arnaout B., Yoon G. Alcohol withdrawal hallucinations in the general population, an epidemiological study. *Psychiatry Res.* 2018; 262: 129–134. DOI: 10.1016/j.psychres.2018.02.021
- [34] Ikeda H., Yamamoto M., Hashimoto E., Saito T. Alcohol hallucinosis. *Ryoikibetsu Shokogun Shirizu.* 2003; (40): 441–444.
- [35] Platz W.E., Oberlaender F.A., Seidel M.L. The phenomenology of perceptual hallucinations in alcohol-induced delirium tremens. *Psychopathology.* 1995; 28(5): 247–255. DOI: 10.1159/000284935
- [36] Beghi E., Carpio A., Forsgren L., et al. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia.* 2010; 51: 671–675. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02285.x
- [37] McMicken D., Liss J.L. Alcohol-related seizures. *Emerg Med Clin North Am.* 2011; 29(1): 117–124. DOI: 10.1016/j.emc.2010.08.010
- [38] Lutz U.C., Batra A. Diagnostics and therapy of alcohol withdrawal syndrome: focus on delirium tremens and withdrawal seizure. *Psychiatr Prax.* 2010; 37(6): 271–278. DOI: 10.1055/s-0030-1248443
- [39] Muncie JrHL, Yasinian Y., Oge' L. Outpatient management of alcohol withdrawal syndrome. *Am Fam Physician.* 2013; 88(9): 589–595.
- [40] 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
- [41] Rathlev N.K., Ulrich A.S., Delanty N., D'Onofrio G. Alcohol-related seizures. *J Emerg Med.* 2006; 31: 157–163. DOI: 10.1016/j.jemermed.2005.09.012
- [42] Kim D.W., Kim H.K., Bae E.K., et al. Clinical predictors for delirium tremens in patients with alcohol withdrawal seizures. *Am J Emerg Med.* 2015; 33(5): 701–704. DOI: 10.1016/j.ajem.2015.02.030
- [43] Jackson A., Teo L., Seneviratne U. Challenges in the first seizure clinic for adult patients with epilepsy. *Epileptic Disord.* 2016; 18(3): 305–314. DOI: 10.1684/epd.2016.0853
- [44] Driessen M., Lange W., Junghanns K., Wetterling T. Proposal of a comprehensive clinical typology of alcohol withdrawal—a cluster analysis approach. *Alcohol Alcohol.* 2005; 40: 308–313. DOI: 10.1093/alcalc/agh167
- [45] Sarkar S., Choudhury S., Ezhumalai G., Konthoujam J. Risk factors for the development of delirium in alcohol dependence syndrome: Clinical and neurobiological implications. *Indian J Psychiatry.* 2017; 59(3): 300–305. DOI: 10.4103/psychiatry.IndianJPsychiatry_67_17
- [46] Inouye S.K., Westendorp R.G., Saczynski J.S. Delirium in elderly people. *Lancet.* 2014; 383(9920): 911–922. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60688-1
- [47] Lawlor P.G., Bush S.H. Delirium diagnosis, screening and management. *Curr Opin Support Palliat Care.* 2014; 8(3): 286–295. DOI: 10.1097/SPC.0000000000000062
- [48] Grover S., Ghormode D., Ghosh A., et al. Risk factors for delirium and inpatient mortality with delirium. *J Postgrad Med.* 2013; 59(4): 263–270. DOI: 10.4103/0022-3859.123147
- [49] Inouye S.K., vanDyck C.H., Alessi C.A., et al. Clarifying confusion: The Confusion Assessment Method. A new method for detection of delirium. *Ann Intern Med.* 1990; 113: 941–948. DOI: 10.7326/0003-4819-113-12-941
- [50] Grover S., Kate N. Assessment scales for delirium: a review. *World J Psychiatry.* 2012; 2(4): 58–70. DOI: 10.5498/wjp.v2.i4.58
- [51] Ely E.W., Inouye S.K., Bernard G.R., et al. Delirium in mechanically ventilated patients: validity and reliability of the confusion

- assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU). *JAMA*. 2001; 286: 2703–2710; 51. DOI: 10.1001/jama.286.21.2703
- [52] *Ely E.W., Margolin R., Francis J., et al.* Evaluation of delirium in critically ill patients: validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). *Crit Care Med*. 2001; 29: 1370–1379. DOI: 10.1097/00003246-200107000-00012
- [53] *Trzepacz P.T., Mittal D., Torres R., et al.* Validation of the Delirium Rating Scale-revised-98: comparison with the delirium rating scale and the cognitive test for delirium. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2001; 13: 229–242. DOI: 10.1176/jnp.13.2.229
- [54] *Grover S., Kate N., Sharma A., et al.* Symptom profile of alcohol withdrawal delirium: factor analysis of Delirium Rating Scale-Revised-98 version. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2016; 42(2): 196–202. DOI: 10.3109/00952990.2015.1130711
- [55] *Schmidt K.J., Doshi M.R., Holzhausen J.M., et al.* A review of the treatment of severe alcohol withdrawal. *Ann Pharmacother*. 2016; 50(5): 389–401. DOI: 10.3109/00952990.2015.1130711
- [56] *Roerecke M., Rehm J.* Chronic heavy drinking and ischaemic heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Open Heart*. 2014; 1(1): e000135. DOI: 10.1136/openhrt-2014-000135
- [57] *Mukamal K.J., Tolstrup J.S., Friberg J., et al.* Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation in men and women: the Copenhagen City Heart Study. *Circulation*. 2005; 112(12): 1736–1742. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.547844
- [58] *Piano M.R.* Alcohol's effects on the cardiovascular system. *Alcohol Res*. 2017; 38(2): 219–241.
- [59] *Shield K.D., Gmel G., Mäkelä P., et al.* Risk, individual perception of risk and population health. *Addiction*. 2017; 112(12): 2272–2273. DOI: 10.1111/add.14011
- [60] *Rehm J., Gmel G.E. Sr., Gmel G., et al.* The relationship between different dimensions of alcohol use and the burden of disease—an update. *Addiction*. 2017; 112(6): 968–1001. DOI: 10.1111/add.13757
- [61] *Russell M., Chu B.C., Banerjee A., et al.* Drinking patterns and myocardial infarction: a linear dose-response model. *Alcohol Clin Exp Res*. 2009; 33(2): 324–331. DOI: 10.1111/j.1530-0277.2008.00836.x
- [62] *Thomson A.D., Cook C.C.H., Touquet R., Henry J.A.* The Royal College of Physicians report on alcohol: guidelines for managing Wernicke's encephalopathy in the accident and emergency department. *Alcohol Alcohol*. 2002; 37: 513–521. DOI: 10.1093/alcalc/37.6.513
- [63] *Cook C.C.H., Hallwood P.M., Thomson A.D.* B vitamin deficiency and neuropsychiatric syndromes in alcohol misuse. *Alcohol Alcohol*. 1998; 33: 317–336. DOI: 10.1093/oxfordjournals.alcalc.a008400
- [64] *Marik P.E., Liggett A.* Adding an orange to the banana bag: vitamin C deficiency is common in alcohol use disorders. *Crit Care*. 2019; 23(1): 165. DOI: 10.1186/s13054-019-2435-4
- [65] *Sechi G., Serra A.* Wernicke's encephalopathy: new clinical settings and recent advances in diagnosis and management. *Lancet Neurol*. 2007; 6(5): 442–455. DOI: 10.1016/S1474-4422(07)70104-7
- [66] *Marinella M.A.* Pharmacologic treatment of alcohol withdrawal. *JAMA*. 1997; 278(16): 1317. DOI: 10.1001/jama.278.16.1317b
- [67] *DeCarolis D.D., Rice K.L., Ho L., et al.* Symptom-driven lorazepam protocol for treatment of severe alcohol withdrawal delirium in the intensive care unit. *Pharmacotherapy*. 2007; 27(4): 510–518. DOI: 10.1592/phco.27.4.510
- [68] *DeBellis R., Smith B.S., Choi S., Malloy M.* Management of delirium tremens. *J Intensive Care Med*. 2005; 20(3): 164–173. DOI: 10.1177/0885066605275353
- [69] *Sarai M., Tejani A.M., Chan A.H., et al.* Magnesium for alcohol withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; (6): CD008358. DOI: 10.1002/14651858.CD008358.pub2
- [70] *Mayo-Smith M.F., Beecher L.H., Fischer T.L., et al.* Working Group on the Management of Alcohol Withdrawal Delirium, Practice Guidelines Committee, American Society of Addiction Medicine. Management of alcohol withdrawal delirium. An evidence-based practice guideline. *Arch Intern Med*. 2004; 164(13): 1405–1412. DOI: 10.1001/archinte.164.13.1405
- [71] *Muzyk A.J., Leung J.G., Nelson S., et al.* The role of diazepam loading for the treatment of alcohol withdrawal syndrome in hospitalized patients. *Am J Addict*. 2013; 22(2): 113–118. DOI: 10.1111/j.1521-0391.2013.00307.x
- [72] *Guirguis J., Chhatwal J., Dasarathy J., et al.* Clinical impact of alcohol-related cirrhosis in the next decade: estimates based on current epidemiological trends in the United States. *Alcohol Clin Exp Res*. 2015; 39(11): 2085–2094. DOI: 10.1111/acer.12887
- [73] *Osna N.A., Donohue T.M. Jr., Kharbanda K.K.* Alcoholic liver disease: pathogenesis and current management. *Alcohol Res*. 2017; 38(2): 147–161.
- [74] *Gold J.A., Rimal B., Nolan A., Nelson L.S.* A strategy of escalating doses of benzodiazepines and phenobarbital administration reduces the need for mechanical ventilation in delirium tremens. *Crit Care Med*. 2007; 35(3): 724–730. DOI: 10.1097/01.CCM.0000256841.28351.80
- [75] *Hack J.B., Hoffmann R.S., Nelson L.S.* Resistant alcohol withdrawal: does an unexpectedly large sedative requirement identify these patients early? *J Med Toxicol*. 2006; 2(2): 55–60. DOI: 10.1007/bf03161171
- [76] *Cagetti E., Liang J., Spigelman I., Olsen R.W.* Withdrawal from chronic intermittent ethanol treatment changes subunit composition, reduces synaptic function, and decreases behavioral responses to positive allosteric modulators of GABAA receptors. *Mol Pharmacol*. 2003; 63(1): 53. DOI: 10.1124/mol.63
- [77] *Lorentzen K., Lauritsen A.Ø., Bendtsen A.O.* Use of propofol infusion in alcohol withdrawal-induced refractory delirium tremens. *Dan Med J*. 2014; 61: A4807.
- [78] *Hjermø I., Anderson J.E., Fink-Jensen A., et al.* Phenobarbital versus diazepam for delirium tremens — a retrospective study. *Dan Med Bull*. 2010; 57: A4169.
- [79] *Gold J.A., Rimal B., Nolan A., Nelson L.S.* A strategy of escalating doses of benzodiazepines and phenobarbital administration reduces the need for mechanical ventilation in delirium tremens. *Crit Care Med*. 2007; 35(3): 724–730. DOI: 10.1097/01.CCM.0000256841.28351.80
- [80] *Brotherton A.L., Hamilton E.P., Kloss H.G., Hammond D.A.* Propofol for treatment of refractory alcohol withdrawal syndrome: a review of the literature. *Pharmacotherapy*. 2016; 36(4): 433–442. DOI: 10.1002/phar.1726
- [81] *Dixit D., Endicott J., Burry L., Ramos L., et al.* Management of acute alcohol withdrawal syndrome in critically

- ill patients. *Pharmacotherapy*. 2016; 36(7): 797–822. DOI: 10.1002/phar.1770
- [82] Wong A., Benedict N.J., Armahizer M.J., Kane-Gill S.L. Evaluation of adjunctive ketamine to benzodiazepines for management of alcohol withdrawal syndrome. *Ann Pharmacother*. 2015; 49(1): 14–19. DOI: 10.1177/1060028014555859
- [83] Stewart R., Perez R., Musial B., et al. Outcomes of patients with alcohol withdrawal syndrome treated with high-dose sedatives and deferred intubation. *Ann Am Thorac Soc*. 2016; 13(2): 248–252. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201507-448BC
- [84] Linn D.D., Loeser K.C. Dexmedetomidine for alcohol withdrawal syndrome. *Ann Pharmacother*. 2015; 49(12): 1336–1342. DOI: 10.1177/1060028015607038
- [85] Wong A., Benedict N.J., Armahizer M.J., Kane-Gill S.L. Evaluation of adjunctive ketamine to benzodiazepines for management of alcohol withdrawal syndrome. *Ann Pharmacother*. 2015; 49(1): 14–19. DOI: 10.1177/1060028014555859
- [86] Rayner S.G., Weinert C.R., Peng H., et al. Study Institution. Dexmedetomidine as adjunct treatment for severe alcohol withdrawal in the ICU. *Ann Intensive Care*. 2012; 2(1): 12. DOI: 10.1186/2110-5820-2-12
- [87] Muzyk A.J., Fowler J.A., Norwood D.K., Chilipko A. Role of α_2 -agonists in the treatment of acute alcohol withdrawal. *Ann Pharmacother*. 2011; 45: 649–657. DOI: 10.1345/aph.1P575
- [88] Hedges D., Jeppson K., Whitehead P. Antipsychotic medication and seizures: a review. *Drugs Today (Barc)*. 2003; 39(7): 551–557. DOI: 10.1358/dot.2003.39.7.799445
- [89] Kuchly B., Tiksrail A., Baglioni P. Electrolyte disturbances in chronic alcohol-use disorder. *N Engl J Med*. 2018; 378(2): 203. DOI: 10.1056/NEJMc1714331
- [90] Bannon L., McGaughey J., Clarke M., et al. Impact of non-pharmacological interventions on prevention and treatment of delirium in critically ill patients: protocol for a systematic review of quantitative and qualitative research. *Syst Rev*. 2016; 5: 75. DOI: 10.1186/s13643-016-0254-0
- [91] Vagts D.A., Iber T., Nöldge-Schomburg G.F. Alcohol-a perioperative problem of anaesthesia and intensive care medicine. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. 2003; 38(12): 747–761. DOI: 10.1055/s-2003-45400
- [92] Острые психотические расстройства в интенсивной терапии: практическое руководство для анестезиологов-реаниматологов, хирургов, неврологов, психиатров. Под ред. акад. РАН проф. Б.П. Гельфанда и проф. В.Н. Краснова. М.: ООО «Издательство “Медицинское информационное агентство”», 2014.
- [Ostrye psihoticheskie rasstrojstva v intensivnoj terapii: Prakticheskoe rukovodstvo dlya anesteziologov-reanimatologov, hirurgov, nevrologov i psihiatrov. Pod red. akad. RAN prof. B.R. Gel`fanda I prof. V.N. Krasnova. M.: ООО “Izdatel’stvo ‘Medicinskoe informacionnoe agentstvo’”, 2014. (In Russ)]