

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений и условных обозначений.....	4
Введение.....	5
Глава 1. Исторические аспекты	7
Глава 2. Современные взгляды на алкогольный делирий	22
Глава 3. Известные подходы к терапии алкогольного делирия	36
Глава 4. Исследование метаболизма у пациентов с алкогольными делириями.....	43
Глава 5. Исследования клинических и лабораторных показателей у пациентов с различными формами синдрома отмены алкоголя.....	68
Заключение	85
Список литературы	93
Приложение. Референсные значения исследованных показателей	101

ВВЕДЕНИЕ

Алкогольный делирий (ДЕЛ), известный также как *delirium tremens* или белая горячка, представляет собой одно из самых серьезных и опасных состояний, связанных с алкоголизмом. Это острое психотическое расстройство, которое возникает у людей, страдающих от алкогольной зависимости, и чаще всего проявляется после резкого прекращения употребления алкоголя. В этой книге даны описание многогранной природы алкогольного делирия, исторические аспекты его изучения, клинические проявления, механизмы развития, а также методы диагностики и лечения.

Алкогольный делирий имеет долгую историю, уходящую корнями в древние времена. Первые упоминания о психических расстройствах, связанных с алкоголем, можно найти в трудах Гиппократ и Авиценны. Однако только в XIX в. это состояние получило более четкую клиническую характеристику. Врачи того времени начали замечать, что у некоторых пациентов, страдающих от алкоголизма, возникают тяжелые психические расстройства, сопровождающиеся галлюцинациями, бредом и нарушениями сознания. Эти наблюдения стали основой для дальнейших исследований и понимания алкогольного делирия как отдельного клинического состояния.

Уже первые исследователи алкогольного делирия связывали его развитие с тяжелой алкогольной интоксикацией или накоплением у хронических пьяниц «алкогольного яда». Многие врачи отмечали, что чаще всего алкогольный делирий развивается у людей, которые длительное время злоупотребляют алкоголем и внезапно прекращают его употребление. Однако только в 20-м году XX в. стала общепринятой концепция абстинентной природы белой горячки. Ее симптомы могут варьировать от бессонницы и спутанности сознания до тяжелых психотических состояний, сопровождающихся аменцией. Спутанность сознания является одним из самых характерных признаков делирия и обычно проявляется в виде дезориентации во времени и пространстве. Кроме того, при белой горячке часто наблюдается выраженный тремор и нарушение восприятия окружающей действительности. Сочетание дезориентировки и расстройств восприятия сопровождается возбуждением пациентов, при этом они могут нанести вред себе или окружающим. Как правило, при алкогольных делириях наблюдаются признаки гиперактивности симпатoadrenalной системы: потливость, тахикардия и повышенное артериальное давление (АД). Все эти проявления бывают крайне опасными и требуют

немедленного медицинского вмешательства. Без должного лечения алкогольный делирий может привести к серьезным осложнениям, включая смерть.

С точки зрения нейробиологии развитие алкогольного делирия связано с изменениями в головном мозге, функциональными и органическими нарушениями, которые возникают при длительном злоупотреблении алкоголем.

Диагностика алкогольного делирия основывается на клинических проявлениях и анамнестических данных о пациенте. Важно учитывать не только симптомы, но и историю употребления алкоголя, а также наличие сопутствующих заболеваний. Лечение делирия требует комплексного подхода и включает как медикаментозную терапию, так и тщательный контроль за состоянием организма пациента, нутритивную поддержку и общий уход. Важным аспектом лечения является обеспечение пациенту безопасной и поддерживающей среды, что способствует его восстановлению.

Глава 3

Известные подходы к терапии алкогольного делирия

Общие принципы, которыми врачи руководствовались при лечении пациентов с алкогольными делириями, включали в себя облегчение пациенту психического и физического дискомфорта и предотвращение соматических и неврологических осложнений. Эти цели, как следует из вышенаписанного, были провозглашены еще в начале XIX в., но тактика, как известно, существенно менялась. Активное применение кровопускания как основного метода лечения подвергалось критике уже Т. Саттоном, тем не менее эта практика существовала очень долго. И.В. Стрельчук в 1970 г. писал о том, что «в клинике профессора Г.В. Зеневича успешно применяли кровопускание (200–250 см³) с последующим вливанием декстрозы (Глюкозы*) с витаминами группы В, С» (Неженцев В.М., Штерова Л.В., Полозова Г.В., 1967) [7]. Впрочем, по-видимому, большинство медиков придерживались консервативных методик. До появления в клинической практике седативных средств активное применение медицинских препаратов при развитии белой горячки критиковалось, существовало мнение, что общий сестринский уход в сочетании с щадящими методами детоксикации (промывания желудка, обильное питье, очищающие клизмы) в большинстве случаев является достаточным (Guthrie S.K., 1989) [71].

Инфузионная терапия и коррекция водно-электролитного баланса при синдроме отмены алкоголя

Инфузионная терапия известна с середины XIX в., когда впервые были проведены прямые внутривенные вливания больным холерой (цит. по Пшениснов К.В. и др., 2017) [72]. Метод оказался очень эффективным, а уже в 1880 г. Сидней Рингер (Sydney Ringer) разработал и стал применять первый полиионный буферизированный официальный раствор, названный его именем. Однако в психиатрической практике инфузионная

терапия долгое время не применялась, в том числе ввиду сложности практического применения. Долгое время считалось, что при белой горячке инфузионная терапия вообще не нужна (за исключением случаев неконтролируемой рвоты или выраженной диареи). Это обосновывалось общепринятым мнением о задержке воды в организме пациентов с синдромом отмены алкоголя и опасением, что инфузия может привести к развитию отека мозга. Это убеждение было очень стойким, хотя применение методов нейровизуализации еще в 1988 г. позволило убедиться, что при отмене алкоголя содержание воды в мозге снижается (Smith M.A. et al., 1988) [73]. Необходимость борьбы с предполагаемым отеком мозга и его профилактикой некоторые авторы считали одной из первостепенных задач. Например, М.М. Ракитин и соавт. в 2007 г. рекомендовали ограничение поступления воды и натрия в организм пациентов с алкогольными делириями и назначение диуретиков (в том числе даже осмотических) [74]. При этом необходимо отметить, что французские исследователи Р. Койро и А. Лабори еще в 1956 г., напротив, предлагали активно бороться с обезвоживанием у пациентов с алкогольным делирием [18]. W. Thompson в 1978 г. отмечал, что при развитии белой горячки развивается дефицит жидкости вследствие повышения температуры тела, диaphoreза и возбуждения в сочетании с неспособностью принимать воду перорально. Также он утверждал, что неадекватная регидратация таких пациентов может привести к увеличению их смертности [75]. Тем не менее в общепризнанных рекомендациях, касающихся ведения пациентов с алкогольными делириями, проведение инфузионной терапии в настоящее время не предусмотрено [76, 77].

В 60-е годы прошлого века очень большое внимание привлекал вопрос недостаточности магния у пациентов с синдромом отмены алкоголя, считалось, что его дефицит может привести к развитию алкогольного делирия (Wolfe S.M. et al., 1969) [78]. Препараты магния активно назначались пациентам с алкогольной абстиненцией, но в 80-х годах А. Wilson и соавт. убедительно продемонстрировали неэффективность их применения при синдроме отмены алкоголя [79]. В последующем доказательства эффективности магния при лечении СОА так и не появились [80]. В 1956 г. А. Лабори обратил внимание на дефицит калия у пациентов с белой горячкой. Затем, в 80-х годах прошлого века, и другие группы исследователей стали сообщать о часто наблюдающейся гипокалиемии у пациентов с ДЕЛ (см., например, работы Blay S.L. et al, 1981; Tonnesen E., 1982) [43, 81]. Тем не менее коррекция гипокалиемии при СОА, возможно, вследствие отсутствия понимания причин ее развития, не стала общепринятой. Низкий уровень калия рассматривался как осложнение тяжелых форм синдрома отмены алкоголя, а не как их облигатный признак.

Метаболическая терапия при алкогольных делириях

Достаточно рано было замечено, что у хронических потребителей алкоголя наблюдается дефицит нескольких витаминов, в первую очередь явный или субклинический дефицит тиамина. Известно, что патогенез энцефалопатии Гайе–Вернике и корсаковского психоза напрямую связан с недостаточностью витамина В₁ (Phillips G.B. et al., 1952) [82]. Недостаток фолиевой кислоты, пиридоксина и никотиновой кислоты также часто отмечался у пациентов с белой горячкой, а дефицит цианокобаламина, напротив, встречался в единичных случаях [83, 84]. Соответственно витамины группы В при синдроме отмены алкоголя применялись уже давно, как указывали Romme B. et al. в 1957 г. [85].

С начала 2000-х годов при лечении алкогольных делириев стали активно применяться препараты янтарной кислоты. Интересно, что впервые ее соль (гидроксидион натрия сукцинат) начали применять при белой горячке Р. Койро, А. Лабори и соавт. в 1955 г. [86]. Впрочем, этот препарат применялся в качестве средства для наркоза, но вполне возможно, что остаток янтарной кислоты в его составе также оказывал положительное действие на состояние пациентов. Янтарная кислота является субстратом и продуктом цикла Кребса, проявляет свойства антигипоксанта и восстанавливает нарушенный энергетический обмен в клетках организма. Г.А. Ливанов и соавт. в 2015 г. доказали ее эффективность при лечении пациентов с алкогольными делириями [87].

Психофармакотерапия пациентов с алкогольными делириями

Различные препараты с седативным действием (опиум[®], неопийные алкалоиды, паральдегид[®], хлоралгидрат, соли брома) начали использовать для лечения белой горячки еще в XIX в. В настоящее время в наркологической практике они не применяются, поскольку обладают низким терапевтическим профилем (отношение терапевтической эффективности к токсичности). Кроме того, многие эти средства обладают еще и высокой наркотичностью.

Барбитураты

Системное применение психофармакотерапии для лечения алкогольной абстиненции началось с появлением препаратов барбитуровой кислоты, синтезированной знаменитым А. фон Байером (Adolf von Baeyer) еще в 1864 г. Первый препарат этой группы — барбитал (веронал[®]) стал применяться с 1911 г., а более активный фенobarбитал, который широко

используется и в настоящее время, вошел в клиническую практику в 1912 г. (Lopez-Munoz F. et al., 2005) [88]. Долгое время механизм действия барбитуратов оставался неизвестным, но сейчас мы знаем, что он сходен с таковым у бензодиазепинов. Помимо воздействия на подтип А рецептора ГАМК, барбитураты ингибируют высвобождение глутамата, воздействуя на потенциал-зависимые кальциевые каналы (Loscher W. et al., 2012) [89]. По-видимому, именно последний механизм объясняет высокую противосудорожную активность барбитуратов. В XX в. было синтезировано несколько барбитуратов, которые применялись в том числе и для лечения алкогольных делириев [8]. Наиболее активно применяющимся препаратом этой группы был и остается фенobarбитал. И.В. Стрельчук писал об успешном применении для лечения пациентов с белой горячкой микстуры, содержащей этанол (Этиловый спирт*) и люминал[®] (фенobarбитал): *Rp. Luminali 0,4; Spiritus vini 20,0; Aq. destill. 200,0* [7]. Эта пропись, известная как смесь Попова, широко применялась в отечественной наркологии до недавнего времени. Сейчас в качестве ее аналога иногда назначают мяты перечной листьев масло + фенobarбитал + этилбромизовалерианат (Корвалол*) и его аналоги.

В 50-х годах прошлого века препараты этой группы были скомпromетированы в США, а затем и в Европе из-за их активного и часто бесконтрольного применения, что привело к взрывному росту случаев формирования зависимости. Долгое время к их назначению относились крайне осторожно. В последние десятилетия они вновь стали активно применяться для лечения алкогольных делириев (Hjermo I. et al., 2010) [90].

Барбитураты обладают очень высокой активностью в отношении алкогольных судорожных припадков. Они чаще всего назначаются пациентам при неэффективности бензодиазепинов, то есть при развитии повторного припадка или эпилептического статуса. Тогда применяются барбитураты короткого действия (например, тиопентал натрия) парентерально. Они эффективны в отношении любой судорожной активности, даже резистентной в отношении всех других противосудорожных средств [91].

Бензодиазепины

В конце 50-х годов прошлого века были синтезированы бензодиазепины, а в 60–70-х они пришли в клиническую практику, заменив на время барбитураты. В настоящее время доказано, что бензодиазепины потенцируют активность ГАМК-эргической системы. При этом активируется комплекс ГАМК-зависимых каналов, пропускающих ионы хлора внутрь клетки, что приводит к повышению порога возбуждения нейронов. В 1957 г. Romme B. et al. высказывали предположения, что в мозге существуют особые «бензодиазепиновые» рецепторы, а алкоголь способен

изменять чувствительность этих рецепторов [92]. В ходе дальнейших исследований U. Rudolph и соавт. в 2006 г. показали, что бензодиазепины связываются со специфическим участком молекулы подтипа А рецептора ГАМК, алкоголь же на этот процесс никак не влияет [93]. Назначение бензодиазепинов в настоящее время является основным методом лечения синдрома отмены алкоголя, в том числе и его осложненных форм. Этот класс препаратов обладает хорошей противосудорожной активностью, анксиолитическим, снотворным действием и высоким терапевтическим индексом. Поэтому они эффективны в отношении вегетативных нарушений, расстройств сна, аффективных расстройств у пациентов с неосложненным СОА, для лечения и профилактики алкогольных судорожных припадков, являются препаратами выбора при ДЕЛ, но для лечения расстройств психотического круга при алкогольном психотическом расстройстве (АПР) и ДЕЛ они бесполезны.

В настоящее время бензодиазепины при алкогольных делириях назначаются по трем различным схемам (Mainerova B. et al., 2013) [94]. Наиболее распространенной схемой применения бензодиазепинов при СОА является назначение так называемых фиксированных доз, то есть равных доз препарата в течение суток с периодичностью, зависящей от фармакокинетики конкретного бензодиазепина. Основная цель при этом — поддержание равновесной концентрации препарата в крови пациента, как бы «фиксация» эффекта. При этом рекомендуется 24-часовой мониторинг клинического состояния пациента, чтобы избежать нарастания седации и появления нежелательных реакций (депрессии дыхания и пр.).

Более безопасная схема предполагает назначение повторных доз бензодиазепина только при возвращении признаков абстинентных расстройств, так называемая терапия в ответ на симптом (*symptom-triggered treatment, treatment-on-demand*). Данный подход более сложен, поскольку симптомы следует оценивать достаточно часто (чаще всего рекомендуют делать это каждый час) с целью коррекции вводимых доз.

При выборе третьей схемы назначается так называемая нагрузочная доза, обычно это максимальная разовая доза бензодиазепина с длительным периодом полувыведения (бромдигидрохлорфенилбензодиазепина или диазепам) для индукции седативного эффекта. В дальнейшем назначение повторяется каждые 1–2 ч. Предполагается, что такой способ применения бензодиазепинов оправдан для лечения пациентов, употреблявших алкоголь в большом количестве и соответственно резистентных к действию седативных препаратов по причине перекрестной толерантности. Однако применение этой схемы несет высокий риск развития нежелательных реакций.

Пропофол

В последние годы в интенсивной терапии алкогольных делириев стал использоваться пропофол [95, 96]. Это относительно новый препарат (он появился в конце 80-х годов прошлого века). Пропофол является препаратом ультракороткого действия, который может применяться только внутривенно, но из-за этого седация хорошо управляема. Благодаря хорошим фармакокинетическому и фармакодинамическому профилям за последние три десятилетия он стал наиболее часто используемым внутривенным анестетиком. Хотя структурно пропофол отличается от других седативных препаратов, его клиническое действие и влияние на мозговую активность и внутричерепную гемодинамику сходны с действием барбитуратов короткого действия. Пропофол обладает выраженным тормозящим действием на центральную нервную систему, предположительно за счет прямой активации хлорных каналов, связанных с ГАМК- и NMDA-рецепторами (Naga M. et al., 1993) [97]. Этот препарат также очень эффективен в отношении алкогольных судорожных припадков, как указали Hedges D. et al. в 2003 г. [98].

Дексмететомидин

В последние годы при лечении пациентов с алкогольными делириями стал активно использоваться еще один анестетик — дексмететомидин [99, 100]. Этот препарат относится к группе агонистов α_2 -адренорецепторов. Данные рецепторы расположены преимущественно в центральной нервной системе и артериолах (Khan Z.P. et al., 1999) [101]. Пресинаптические α_2 -адренорецепторы снижают высвобождение норадреналина и аденозинтрифосфата через механизм отрицательной обратной связи. Стимуляция α_2 -адренорецепторов также подавляет поступление кальция в нервное окончание. Снижая активность норадреналиновой нейромедиаторной системы, агонисты α_2 -адренорецепторов модулируют активность ионных каналов, что приводит к гиперполяризации клеточной мембраны. Отток калия через активированный канал гиперполяризует возбудимую мембрану и эффективно подавляет возбуждение нейронов. L. Birnbaumer и соавт. в 1990 г. доказали, что гиперполяризация мембран нейронов является ключевым элементом в механизме действия агонистов α_2 -адренорецепторов [102].

Антипсихотические препараты

Препараты этой группы появились в клинической практике в середине прошлого века. Первым из антипсихотиков был синтезирован хлорпромазин. Вначале он рассматривался как средство против аллергии, но затем в связи с выраженным седативным и антипсихотическим действием стал

применяться в психиатрии. Этот препарат активно используется и в настоящее время. Разумеется, хлорпромазин стали активно применять и для лечения пациентов с белой горячкой (Gibert J. et al., 1956) [103]. Однако быстро стало понятно, что препарат вызывает у пациентов с белой горячкой крайне нежелательные реакции — падение артериального давления, угнетение сознания, сердечные аритмии. Канадский психиатр R. Kalda в 1973 г. писал о том, что хлорпромазин противопоказан больным с алкогольными делириями [104]. Стрелец Н.В. и др. в 1998 г. установили, что попытки применения других антипсихотиков также не соответствовали приемлемому балансу эффективности и безопасности [105]. В настоящее время при лечении пациентов с алкогольным делирием применяется только галоперидол парентерально, причем показаниями к его применению является лишь выраженное психомоторное возбуждение, которое не удастся купировать другими средствами (DeBellis R. et al., 2005) [106]. Монотерапия галоперидолом пациентов с белой горячкой неэффективна, более того, небезопасна, поскольку может провоцировать развитие судорожных припадков или сердечную аритмию [107, 108].

Другие седативные препараты

Появлялись отдельные сообщения об эффективности препаратов с ГАМК-миметической активностью для лечения пациентов с белой горячкой: баклофена [109] и габапентина [110]. Однако делать выводы пока преждевременно, необходимы дальнейшие исследования соотношения эффективности и безопасности этих средств.