

Бензодиазепиновые транквилизаторы как «золотой стандарт» лечения пациентов с синдромом отмены алкоголя (обзор литературы)

Современная терапия психических расстройств. –
2020. – № 1. – С. 21–28
DOI: 10.21265/PSYPH.2020.33.41.003

В.Ю. Скрябин¹, М.С. Застрожин^{1, 2}, Е.А. Брюн^{1, 2}, Д.А. Сычев²

¹ ГБУЗ «Московский научно-практический центр наркологии Департамента здравоохранения Москвы», Москва, Россия

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ:

Представлен обзор современных публикаций, посвященных применению бензодиазепиновых транквилизаторов при лечении пациентов с синдромом отмены алкоголя (СОА). Симптомы СОА проявляются более чем у 50 % употребляющих алкоголь пациентов, которые нуждаются в медикаментозном лечении. Бензодиазепины являются препаратами выбора при лечении СОА, протекающего с аффектом тревоги, страха и эмоциональной напряженности. Однако терапия нередко оказывается неэффективной, а у части пациентов развиваются дозозависимые нежелательные лекарственные реакции (НЛР), что снижает эффективность терапии данной категории больных.

Цель исследования – систематизация научных данных о применении бензодиазепинов при лечении пациентов с СОА.

Задачи: проанализировать публикации, посвященные применению бензодиазепиновых транквилизаторов при лечении пациентов с СОА; обобщить результаты фармакоэпидемиологических исследований по изучению частоты встречаемости неэффективных случаев терапии транквилизаторами СОА и случаев развития дозозависимых НЛР; проанализировать причины, способные оказывать влияние на индивидуальный ответ терапии бензодиазепинами, ухудшая ее эффективность и безопасность.

Выводы: на показатели эффективности и безопасности терапии бензодиазепиновыми транквилизаторами могут оказывать влияние индивидуальные особенности пациента, как связанные с клиникой СОА, так и обусловленные полиморфизмом генов, кодирующих элементы фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств.

Материал и методы исследования: в качестве материала исследования использовались репрезентативные базы данных по поиску научных источников PubMed и Google Scholar. Поиск литературы проводился в период с 2010 по 2019 г. В качестве инструментов поиска использовались следующие слова и сочетания: alcohol withdrawal, AWS, benzodiazepines, BDZ, diazepam, lorazepam, alcoholism, alcohol addiction, alcohol dependence, alcohol abuse, alcohol use disorder.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: бензодиазепины, транквилизаторы, диазепам, синдром отмены алкоголя

КОНТАКТ: sardonios@yandex.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Скрябин В.Ю., Застрожин М.С., Брюн Е.А., Сычев Д.А. Бензодиазепиновые транквилизаторы как «золотой стандарт» лечения пациентов с синдромом отмены алкоголя (обзор литературы) // Современная терапия психических расстройств. – 2020. – №1. – С. 21–28. – DOI: 10.21265/PSYPH.2020.33.41.003

Результаты эпидемиологических и социологических исследований, проведенных как в России, так и во всем мире, свидетельствуют о том, что проблема распространенности злоупотребления алкоголем и алкоголизма чрезвычайно актуальна [1]. Алкогольная зависимость является одним из самых сложных и опасных для человечества заболеваний и сопряжена с огромными медико-социальными, морально-этическими, экономическими и духовными потерями [2]. Ущерб от алкоголя связан с медицинскими расходами, снижением производительности труда, преждевременным уходом из жизни. По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в настоящее время алкоголь употребляют 2,3 млрд человек. По данным ВОЗ, в 2016 г. злоупотребление алкоголем стало причиной смерти 3 млн человек, что составляет 5,3 % общего числа смертей и превышает число умерших от туберкулеза, ВИЧ/СПИДа и сахарного диабета [3]. Это означает, что каждый двадцатый случай смерти в мире был связан с употреблением алкоголя, причем более трех четвертей этих случаев произошли среди мужчин.

Проводимые в последние годы биомедицинские исследования направлены на установление точных

механизмов действия этанола. Употребление алкоголя сопряжено с широким спектром дозозависимых физиологических и поведенческих эффектов (в порядке возрастания дозы): противотревожным действием, миорелаксацией, анальгезией, седацией, амнезией, гипотермией и анестезией [4]. Хорошо известно, что этанол оказывает токсическое воздействие на большинство тканей организма, вызывая изменения со стороны сердечно-сосудистой системы, пищеварительной системы, центральной нервной системы (ЦНС), периферической нервной системы, опорно-двигательной системы и т. д. [5].

Установлено, что этанол оказывает выраженное подавляющее воздействие на функции нейронов, одновременно замедляя метаболизм глюкозы в головном мозге [6]. При этом точный механизм, с помощью которого этанол воздействует на головной мозг, до сих пор неизвестен. Сначала была высказана гипотеза об изменении текучести мембран нейронов, вызванном липофильностью этанола. Эта теория предполагала, что острые эффекты этанола могут быть опосредованы увеличением текучести мембран нейронов, в то время как при хроническом употреблении происходит компенсаторное повышение их

жесткости, что обуславливает изменения функции нейронов [7, 8]. Однако в настоящее время хорошо известно, что этанол взаимодействует со специфическими белками мембраны нейронов, участвующими в передаче импульсов, приводя к изменениям в нейронной активности [9].

Главным образом этанол взаимодействует с двумя мембранными рецепторами: рецептором γ -аминомасляной кислоты (ГАМК, GABA) типа А (ГАМК_A, GABA_A) и NMDA-рецептором (NMDAR; NMDA-рецептор), селективно связывающим N-метил-D-аспарат (NMDA) [4]. ГАМК считается основным тормозным нейромедиатором в ЦНС, в то время как глутамат, напротив, является наиболее важным возбуждающим нейромедиатором. Влияние этанола на две указанных системы выражено в повышении активности ГАМК и антагонизме по отношению к глутамату, в результате чего алкоголь действует как депрессант ЦНС [10, 11]. Кроме того, этанол влияет на большинство других нейрхимических и эндокринных систем [12] (см. рисунок). Так, дофаминергическая и опиоидная системы также подвержены воздействию алкоголя: преимущественно в отношении системы вознаграждения мозга. Кроме того, важную роль в нейробиологии алкогольной зависимости играют серотонинергическая, норадренергическая и каннабиноидная системы, а также кортикотропин-рилизинг-фактор. Наконец, этанол также может ока-

зывать влияние на цитоплазматические компоненты, включая вторичные посредники [4].

При хроническом употреблении алкоголя в ЦНС развивается компенсаторная адаптация к его депрессивным эффектам: ГАМК-опосредованное торможение ослабевает, в то время как глутамат-опосредованное возбуждение усиливается [13]. Увеличивается концентрация глутамата, причем преимущественно в области полосатого тела, добавочного ядра и гиппокампа [14–16]. Эти нейробиологические изменения выражаются в форме развития толерантности к седативному действию алкоголя [17]. При резком сокращении объемов потребляемого алкоголя или полном отказе от него может развиться выраженное состояние гипервозбуждения, проявляющееся в виде целого спектра симптомов и осложнений СОА: от легкого тремора и ощущения беспокойства до судорожных приступов, алкогольного делирия и смерти [18]. Симптомы СОА проявляются более чем у 50 % пациентов, употребляющих алкоголь, которые нуждаются в медикаментозном лечении [19]. В абстиненции происходит изменение метаболизма дофамина в виде активации дофаминового транспортера DAT, который осуществляет обратный захват медиатора в синаптической щели и снижает его концентрацию [20–22]. Одновременно с этим в ЦНС возрастает концентрация ацетилхолина, выброс которого подавляется дофамином,

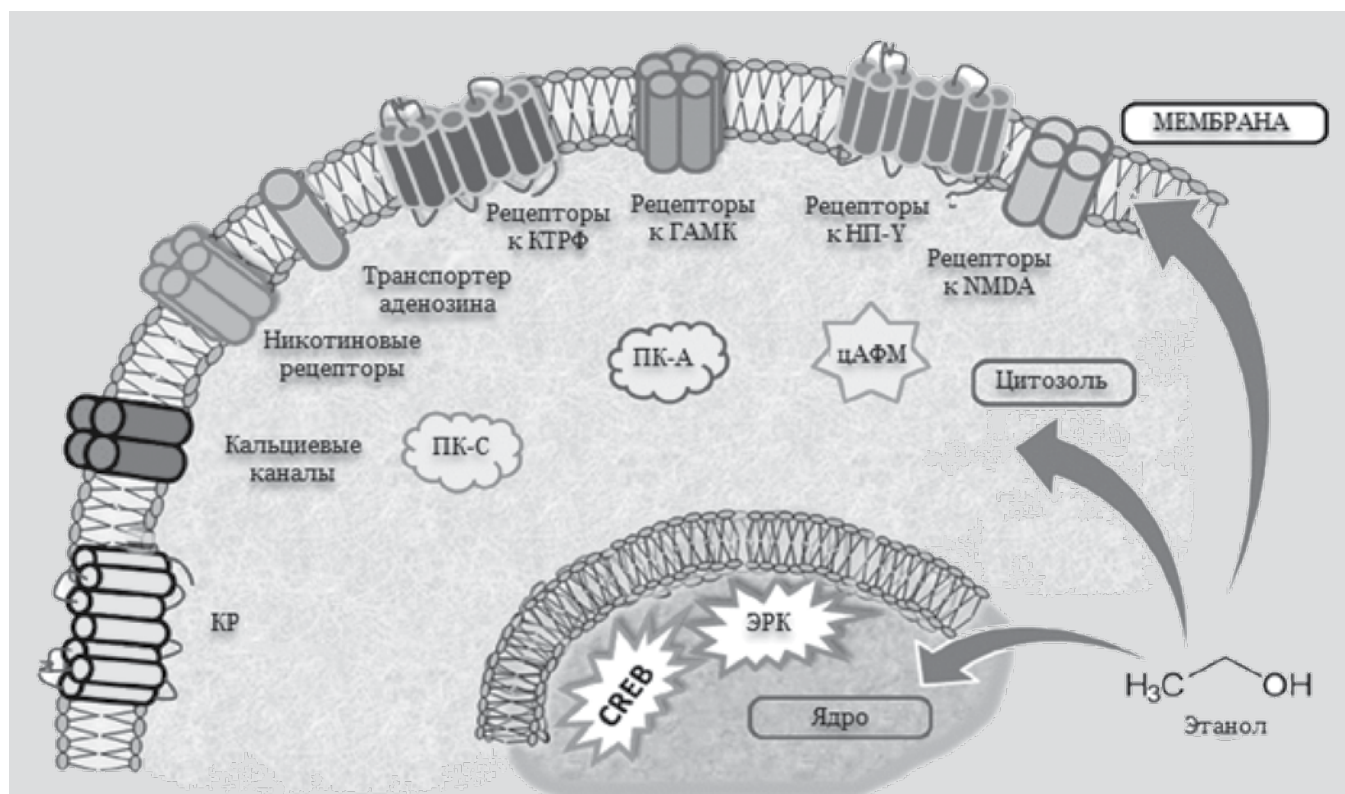


Рисунок. Клеточные компоненты, на функционирование которых этанол оказывает прямое или косвенное воздействие: мембранные рецепторы, цитозольные сигнальные компоненты и факторы транскрипции в ядре:

НП-У – нейропептид Y; ГАМК – γ -аминомасляная кислота; NMDA – N-метил-D-аспарагиновая кислота; КТРФ – кортикотропин-рилизинг-фактор; КР₁ – каннабиноидный рецептор 1-го типа; ПК-С и ПК-А – протеинкиназы С и А; цАМФ – циклический аденозинмонофосфат (циклический АМФ); ЭРК – киназа, регулируемая внеклеточными сигналами (экстрацеллюлярными); CREB – транскрипционный фактор CREB [4]

что проявляется симптомами общего дискомфорта, тревоги и вегетативной лабильности. В дальнейшем снижение тормозной ГАМКергической активности приводит к повышенной выработке дофамина и его накоплению в синапсах [23]. Гиперреактивность дофаминергической нейротрансмиссии сопровождается повышенным выбросом норадреналина, связанным с избытком глутамата. Система кортиколиберина (кортикотропин-релизинг-гормона, или КРГ), локализованная преимущественно в миндалине и гипоталамусе, реагирует на возникший дискомфорт длительным выбросом кортиколиберина (пик наблюдается через 12 ч после начала абстиненции). При этом КРГ миндалины выполняет побудительную функцию в отношении дофаминергической системы подкрепления латерального гипоталамуса. Выброс кортиколиберина приводит к усилению тревоги, компульсивному влечению к алкоголю и выраженной раздражительности [24–26]. Прием алкоголя способен быстро восстановить метаболизм нейромедиаторов и облегчить физическое состояние. При возникновении повторных абстинентных эпизодов развивается так называемый киндлинг-феномен (от англ. *kindling* — возгорание): частая стимуляция алкоголем эмоциогенных зон гипоталамуса ведет к формированию очага возбуждения, а повышенная возбудимость нейронов со временем приводит к утяжелению СОА [27, 28].

«Золотым стандартом» лечения СОА считаются препараты из группы бензодиазепиновых транквилизаторов, обладающие наилучшей доказательной базой эффективности [29]. Возможность применения бензодиазепинов при лечении алкогольной абстиненции была впервые установлена в 1969 г. при проведении исследования, в рамках которого более 500 пациентов были рандомизированным образом включены в разные группы в зависимости от назначения им препарата для лечения алкогольной абстиненции: хлордiazепоксид, хлорпромазин, гидроксизин, тиамин или плацебо. Было установлено, что у пациентов, получавших хлордiazепоксид, отмечалась меньшая частота возникновения алкогольного делирия и судорожных приступов на фоне отмены алкоголя [30]. Постепенно применение бензодиазепинов заменило использование барбитуратов [31]. Хотя эти классы препаратов обладают схожим терапевтическим действием, у барбитуратов более узкий терапевтический индекс, они вызывают более выраженную седацию при назначении в терапевтических дозах, а передозировка барбитуратов в большей степени чревата смертельным исходом [32]. Ряд рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) показал, что лечение бензодиазепинами снижает частоту возникновения судорожных приступов на фоне отмены алкоголя и является безопасным, в то время как для барбитуратов было проведено лишь несколько РКИ, не выявивших какого-либо превосходства барбитуратов перед бензодиазепинами [33].

Таким образом, на сегодняшний день бензодиазепиновые транквилизаторы остаются препаратами «первой линии» для лечения СОА и входят в число наиболее часто назначаемых лекарственных средств во всем мире [34]. Эффективность бензодиазепинов

обусловлена тем, что они, как и алкоголь, вызывают ГАМКергическое торможение [35, 36], а ГАМК_A-рецепторы присутствуют в 40 % синапсов головного мозга [37]. Применение бензодиазепиновых транквилизаторов приводит к оказанию стимулирующего действия на «бензодиазепиновую» часть ГАМК-рецепторов, регулирующих активность прохождения ионов хлора по его каналу внутрь клеток, и восстановлению гиперполяризации мембран ГАМКергических нейронов [38, 39], в результате чего исчезают тремор, тахикардия, гипергидроз, тревога и судороги [40]. Бензодиазепины одновременно подавляют симптомы алкогольной абстиненции и сокращают продолжительность ее течения, а также являются единственными препаратами, которые эффективно предотвращают развитие таких осложнений синдрома отмены алкоголя, как судорожные припадки, алкогольный делирий и смерть [35, 36, 41].

Среди бензодиазепиновых транквилизаторов наиболее распространенными и популярными являются 1,4-бензодиазепины. К этой группе относятся дiazепам, хлордiazепоксид, лоразепам, клоназепам, нитразепам, медазепам и феназепам [42].

Все производные 1,4-бензодиазепина обладают следующими эффектами [43]:

- 1) анксиолитический, или транквилизирующий (успокаивающий, снимающий тревогу, страх, эмоциональную напряженность);
- 2) седативный;
- 3) миорелаксирующий (в клинических условиях часто проявляется в виде ощущений слабости, вялости, усталости);
- 4) противосудорожный;
- 5) гипнотический (в зависимости от применяемой дозы свойственен всем представителям этой группы, но особенно препаратам с коротким периодом полувыведения);
- 6) вегетостабилизирующий;
- 7) психостимулирующий и даже тимоаналептический;
- 8) антифобический.

Дiazепам, впервые синтезированный Лео Стернбахом из компании “Hoffman-La Roche” в 1959 г., стал вторым бензодиазепином (после хлордiazепоксида), одобренным для клинического применения в 1963 г. [31, 44]. Diazепам по своему противотревожному эффекту оказался как минимум в 3 раза эффективнее, чем его предшественник [45]. Исследования бензодиазепинов продолжались, и за короткий промежуток времени класс обогатился новыми представителями. В настоящее время семейство бензодиазепинов включает более шестидесяти субстанций, различающихся по длительности действия и фармакокинетическому профилю.

На сегодняшний день дiazепам по-прежнему остается широко используемым препаратом и включен в перечень ВОЗ основных лекарственных средств [46]. Наряду с лоразепамом дiazепам наиболее часто используется для лечения синдрома отмены алкоголя [13]. Однако дiazепам более липофилен, благодаря чему он быстрее проходит через гематоэнцефалический барьер [47–49] и поэтому облегчает симптомы алкогольной абстиненции

и предотвращает прогрессирование заболевания гораздо быстрее. Кроме того, диазепам и его активный метаболит десметилдиазепам обладают наибольшей продолжительностью периода полувыведения, благодаря чему уровни их концентрации снижаются постепенно. Это приводит к тому, что синдром отмены алкоголя протекает в более мягкой форме, а также к уменьшению частоты возникновения феномена «рикошета» и обострений симптомов на фоне лечения [13, 50]. Таким образом, на сегодняшний день препаратом выбора при лечении синдрома отмены алкоголя является диазепам, оказывающий выраженные и продолжительные седативный, анксиолитический, снотворный и противосудорожный эффекты, а также обладающий значительной способностью предотвращать и купировать алкогольный делирий [51].

При лечении синдрома отмены алкоголя чаще всего применяют три следующих режима дозирования бензодиазепиновых транквилизаторов [52]:

1) режим фиксированной дозы (fixed tapering dose regimen, FTDR) – фиксированные дозы бензодиазепинов назначаются через определенные промежутки времени, независимо от тяжести симптомов. Начальные дозы устанавливаются в зависимости от степени тяжести алкогольной абстиненции и времени, прошедшего с момента последнего употребления алкоголя. Этот вариант считается наиболее предпочтительным для амбулаторных условий, когда проведение тщательного мониторинга состояния пациента затруднено [53];

2) при симптом-регулируемом режиме (symptom triggered regimen, STR) введение бензодиазепинов осуществляется в соответствии с выраженностью симптомов СОА, которые регулярно оцениваются с использованием стандартизированных шкал: как правило, с помощью шкалы CIWA-Ar (Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol scale, Revised – шкала оценки состояния отмены алкоголя Клинического института фонда исследования зависимостей, пересмотренная), а в случае отсутствия продуктивного контакта с больным – шкалы RASS (Richmond Agitation-Sedation Scale – шкала возбуждения-седации Ричмонда). При этом состояние пациента оценивается в соответствии с определенным графиком через установленные интервалы времени, а дозы бензодиазепинов назначаются исходя из тяжести СОА. Так, оценка состояния пациентов, имеющих выраженные психотические симптомы и получающих бензодиазепиновые транквилизаторы внутривенно, должна проводиться каждые 10–15 мин, а после купирования острой симптоматики – каждый час [54]. В то же время в случаях стабильного состояния пациентов, имеющих менее выраженную абстинентную симптоматику и получающих бензодиазепины перорально, оценка состояния может проводиться с интервалами 4–6 ч [54]. Таким образом, для использования описанного режима медицинский персонал должен быть обучен применению необходимых шкал оценки состояния пациентов. Многие клиницисты предпочитают использование симптом-регулируемого режима дозирования, поскольку он позволяет назначать лекарственные средства

в меньших количествах при меньшей продолжительности лечения, тем самым снижая риск развития НЛР [55–58]. В то же время эффективность этой схемы лечения зависит от достоверности оценки состояния пациента;

3) режим нагрузочной дозы (loading dose regimen, LDR) предполагает назначение бензодиазепинов длительного действия с целью снижения риска развития осложнений, таких как судорожные приступы и алкогольный делирий [29]. Обычно применяется диазепам в дозировке 20 мг каждые 2 ч до достижения адекватной седации, с обязательной оценкой состояния пациента врачом перед введением каждой дозы [23, 59, 60].

Проведенные сравнительные исследования описанных режимов дозирования бензодиазепинов не позволили выявить явного преимущества какого-либо из них [29, 53, 61]. В качестве преимуществ симптом-регулируемого режима ряд авторов называют его сравнительно большую безопасность [56, 57, 62–66] и меньшую продолжительность лечения при его применении [61, 62, 67, 68]. Однако в случаях тяжелого или осложненного СОА эта схема лечения оказывается неэффективной и предпочтение отдается режимам фиксированной дозы или «нагрузочной дозы» [61, 69, 70]. Несомненными преимуществами режима фиксированной дозы являются его универсальность и простота, позволяющие применять его и в стационарных, и в амбулаторных условиях [29, 61, 63]. Таким образом, на сегодняшний день лечащий врач имеет возможность выбирать режим дозирования, наиболее подходящий для каждого конкретного пациента.

Несмотря на это, в настоящее время проблема персонализации назначения препаратов из группы бензодиазепиновых транквилизаторов слабо разработана в научном сообществе. Широкое применение бензодиазепинов создает ложное впечатление, что при их назначении применение персонализированного подхода не требуется. Однако, несмотря на высокую частоту применения данных лекарственных средств в наркологической практике, подбор их дозировок носит эмпирический характер. Согласно литературным данным, в ряде случаев наблюдается отсутствие терапевтического эффекта на фоне применения возрастающих дозировок бензодиазепиновых транквилизаторов [71]. Перекрестная толерантность к алкоголю и бензодиазепинам зачастую является причиной применения последних в высоких дозах (так, у 10–30 % пациентов отмечается СОА, резистентный к лечению), что увеличивает риск развития НЛР [72]. У пациентов, резистентных к бензодиазепинам при их назначении в терапевтических дозах, развиваются тяжелые формы синдрома отмены алкоголя [69, 73]. Частота их возникновения неизвестна, но установлено, что у таких пациентов чаще возникает необходимость в проведении искусственной вентиляции легких (ИВЛ), увеличивается продолжительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), а также возрастает риск развития нозокомиальных инфекций [68, 73]. В то же время применение у этой когорты пациентов бензодиазепинов в дозировках, превышающих

среднетерапевтические, может быть сопряжено с возникновением НЛР.

Бензодиазепины, принимаемые в токсичных дозах без одновременного приема сопутствующей терапии, редко вызывают тяжелую интоксикацию [74]. В случаях развития токсичности у пациентов в первую очередь отмечается депрессия ЦНС в диапазоне от легкой сонливости до ступора и комы. Классическим проявлением передозировки бензодиазепинами является депрессия ЦНС с нормальными показателями жизнедеятельности. В то же время возникновение у пациентов серьезных НЛР на фоне терапии диазепамом наблюдается чрезвычайно редко и чаще всего является следствием его взаимодействия с другими лекарственными средствами. К числу наиболее часто возникающих умеренных НЛР относятся амнезия, головокружение, атаксия, спутанность сознания, седация, депрессия и тахикардия [44]. Наибольшему риску возникновения указанных нежелательных реакций подвержены пожилые пациенты, поскольку ЦНС у представителей этой популяции более чувствительна к ингибиторным эффектам бензодиазепинов по сравнению с молодыми людьми [45]. Кроме того, повышенная чувствительность пожилых пациентов к транквилизаторам бензодиазепинового ряда частично обусловлена замедлением метаболизма лекарственных средств, что приводит к более длительной циркуляции препарата в крови. Это обуславливает повышенный риск возникновения когнитивных расстройств, делирия, падений и переломов [75]. Тем не менее все вышеперечисленные НЛР наблюдаются и в молодом возрасте [76]. Наиболее распространенными причинами летального исхода являются остановка дыхания и повторяющиеся судорожные припадки, однако указанные осложнения обычно возникают на фоне длительного приема препаратов, а не в результате передозировки.

Длительный прием бензодиазепиновых транквилизаторов сопряжен с возникновением таких яв-

лений, как толерантность, зависимость и синдром отмены [74, 77]. Следует отметить, что скорость развития толерантности может различаться для разных эффектов бензодиазепинов: так, толерантность к гипнотическому эффекту развивается очень быстро, в то время как толерантность к анксиолитическому эффекту, напротив, развивается медленно [45]. Типичными проявлениями синдрома отмены бензодиазепинов являются тревога, раздражительность, нарушения сна, головные боли, мышечные подергивания, тремор, повышенное потоотделение и головокружение [42]. Несмотря на наличие статистики по распространенности зависимости от бензодиазепинов, продолжается дискуссия о том, кого из пациентов и на основании каких критериев позволено признавать зависимыми от препаратов этой группы, поскольку известно, что не каждый из пациентов, длительно принимающих бензодиазепины, становится зависимым от них [78]. К основополагающим факторам, способствующим формированию зависимости от бензодиазепинов, следует отнести наличие аддиктивного личностного потенциала в преморбиде [79, 80]. Кроме того, доказано [81], что вероятность развития зависимости при употреблении бензодиазепиновых транквилизаторов связана с фармакологическими свойствами конкретного препарата. По сравнению с другими препаратами бензодиазепинового ряда диазепам характеризуется более низким риском развития зависимости и обычно используется для лечения синдрома отмены других бензодиазепинов и алкоголя [44].

Проведенные на сегодняшний день исследования демонстрируют влияние полиморфизма генов, кодирующих элементы фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств (в том числе – бензодиазепинов), на показатели эффективности и безопасности терапии. Анализ имеющейся информации по данному вопросу будет рассмотрен в нашем следующем обзоре.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Кошкина Е.А., Киржанова В.В., Вышинский К.В. Эпидемиология алкоголизма (Наркология. Национальное руководство) / под ред. Н.Н. Иванца, И.П. Анохиной, М.А. Винниковой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 944 с.
2. Кошкина Е.А., Павловская Н.И., Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Усенко К.Ю., Земскова Н.А. Медико-социальные и экономические последствия злоупотребления алкоголем в России // Наркология. – 2009. – Т. 8, № 11. – С. 29–34.
3. Global status report on alcohol and health 2018. – Geneva: World Health Organization, 2018. – Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
4. Erdozain A.M., Callado L.F. Neurobiological alterations in alcohol addiction: a review // Adicciones. – 2014. – Vol. 26, No. 4. – P. 360–370.
5. Калинина А.Г. Токсичность алкоголя и алкогольных напитков (Алкоголизм. Руководство для врачей). / под ред. Н.Н. Иванца, М.А. Винниковой. – М.: Медицинское информационное агентство, 2011. – 856 с.
6. Wang G.J., Volkow N.D., Franceschi D., Fowler J.S., Thanos P.K., Scherbaum N., Pappas N., Wong C.T., Hitzemann R.J., Felder C.A. Regional brain metabolism during alcohol intoxication // Alcoholism: Clinical and Experimental Research. – 2000. – Vol. 24, No. 6. – P. 822–829.
7. Chin J.H., Goldstein D.B. Membrane-disordering action of ethanol: variation with membrane cholesterol content and depth of the spin label probe // Molecular Pharmacology. – 1981. – Vol. 19. – P. 425–431.
8. Rottenberg H. Membrane solubility of ethanol in chronic alcoholism. The effect of ethanol feeding and its withdrawal on the protection by alcohol of rat red blood cells from hypotonic hemolysis // Biochimica et Biophysica Acta. – 1986. – Vol. 855, No. 2. – P. 211–222.
9. Harris R.A., Trudell J.R., Mihic S.J. Ethanol's molecular targets // Science Signaling. – 2008. – Vol. 15, No. 1 (28). – DOI: 10.1126/scisignal.128re7
1. Koshkina E.A., Kirzhanova V.V., Vyshinskij K.V. E`pidemiologiya alkogolizma (Narkologiya. Nacional'noe rukovodstvo) / pod red. N.N. Ivancza, I.P. Anoxinoy, M.A. Vinnikovej. – M.: GE`OTAR-Media, 2016. – 944 s.
2. Koshkina E.A., Pavlovskaya N.I., Yagudina R.I., Kulikov A.Yu., Usenko K.Yu., Zemskova N.A. Mediko-social'ny'e i e`konomicheskie posledstviya zloupotrebleniya alkogolem v Rossii // Narkologiya. – 2009. – T. 8, № 11. – S. 29–34.
3. Global status report on alcohol and health 2018. – Geneva: World Health Organization, 2018. – Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
4. Erdozain A.M., Callado L.F. Neurobiological alterations in alcohol addiction: a review // Adicciones. – 2014. – Vol. 26, No. 4. – P. 360–370.
5. Kalinina A.G. Toksichnost' alkogolya i alkogol'ny'x napitkov (Alkogolizm. Rukovodstvo dlya vrachej). / pod red. N.N. Ivancza, M.A. Vinnikovej. – M.: Medicinskoe informacionnoe agentstvo, 2011. – 856 s.
6. Wang G.J., Volkow N.D., Franceschi D., Fowler J.S., Thanos P.K., Scherbaum N., Pappas N., Wong C.T., Hitzemann R.J., Felder C.A. Regional brain metabolism during alcohol intoxication // Alcoholism: Clinical and Experimental Research. – 2000. – Vol. 24, No. 6. – P. 822–829.
7. Chin J.H., Goldstein D.B. Membrane-disordering action of ethanol: variation with membrane cholesterol content and depth of the spin label probe // Molecular Pharmacology. – 1981. – Vol. 19. – P. 425–431.
8. Rottenberg H. Membrane solubility of ethanol in chronic alcoholism. The effect of ethanol feeding and its withdrawal on the protection by alcohol of rat red blood cells from hypotonic hemolysis // Biochimica et Biophysica Acta. – 1986. – Vol. 855, No. 2. – P. 211–222.
9. Harris R.A., Trudell J.R., Mihic S.J. Ethanol's molecular targets // Science Signaling. – 2008. – Vol. 15, No. 1 (28). – DOI: 10.1126/scisignal.128re7

10. Grobin A.C., Matthews D.B., Devaud L.L., Morrow A.L. The role of GABA(A) receptors in the acute and chronic effects of ethanol // *Psychopharmacology (Berl)*. – 1998. – Vol. 139, No. 1–2. – P. 2–19.
11. Wirkner K., Poelchen W., Köles L., Mülberg K., Scheibler P., Allgaier C., Illes P. Ethanol-induced inhibition of NMDA receptor channels // *Neurochemistry International*. – 1999. – Vol. 35, No. 2. – P. 153–162.
12. Diamond I., Gordon A.S. Cellular and molecular neuroscience of alcoholism // *Physiological Reviews*. – 1997. – Vol. 77, No. 1. – P. 1–20.
13. Weintraub S.J. Diazepam in the treatment of moderate to severe alcohol withdrawal. Review // *CNS Drugs*. – 2017. – Vol. 31, No. 2. – P. 87–95. – DOI: 10.1007/s40263-016-0403-y
14. Tsai G., Gastfriend D.R., Coyle J.T. The glutamatergic basis of human alcoholism // *Am J Psychiatry*. – 1995. – Vol. 152, No. 3. – P. 332–340.
15. Tabakoff B., Hoffman P.L. The neurobiology of alcohol consumption and alcoholism: an integrative history // *Pharmacol Biochem Behav*. – 2013. – Vol. 15, No. 113. – P. 20–37. – DOI: 10.1016/j.pbb.2013.10.009
16. Braat S., Kooy R.F. The GABAA Receptor as a Therapeutic Target for Neurodevelopmental Disorders // *Neuron*. – 2015. – Vol. 3, No. 86 (5). – P. 1119–30. – DOI: 10.1016/j.neuron.2015.03.042
17. Olsen R.W., Liang J. Role of GABAA receptors in alcohol use disorders suggested by chronic intermittent ethanol (CIE) rodent model // *Mol Brain*. – 2017. – Vol. 20, No. 10 (1). – P. 45. – DOI: 10.1186/s13041-017-0325-8
18. Schuckit M.A. Recognition and management of withdrawal delirium (Delirium Tremens) // *N Engl J Med*. – 2014. – Vol. 371, No. 22. – P. 2109–2113. – DOI: 10.1056/NEJMra1407298
19. Saiz R. Clinical practice. Unhealthy alcohol use // *N Engl J Med*. – 2005. – Vol. 352. – P. 596–607.
20. Weiss F., Parsons L.H., Schulteis G., Hytti P., Lorang M.T., Bloom F.E., Koob G.F. Ethanol self-administration restores withdrawal-associated deficiencies in accumbal dopamine and 5-hydroxytryptamine release in dependent rats // *J Neurosci*. – 1996. – Vol. 15, No. 16 (10). – P. 3474–3485.
21. Knutson B., Adams C.M., Fong G.W., Hommer D. Anticipation of increasing monetary reward selectively recruits nucleus accumbens // *J Neurosci*. – 2001. – Vol. 15, No. 21 (16). – RC159.
22. De Witte P., Pinto E., Anseau M., Verbanck P. Alcohol and withdrawal: from animal research to clinical issues // *Neurosci Biobehav Rev*. – 2003. – Vol. 27, No. 3. – P. 189–197.
23. Иващенко Д.В., Брюн Е.А., Савченко Л.М., Сычев Д.А. Терапия неосложненного синдрома отмены алкоголя с позиций доказательной медицины: фокус на бензодиазепины // *Наркология*. – 2016. – Т. 15, № 12 (180). – С. 83–91.
24. Slawecki C.J., Somes C., Ehlers C.L. Effects of chronic ethanol exposure on neurophysiological responses to corticotropin-releasing factor and neuropeptide Y // *Alcohol Alcohol*. – 1999. – Vol. 34, No. 3. – P. 289–299.
25. Шабанов П.Д., Лебедев А.А. Кортиколиберин, астрессин и действие наркотиков // *Психофармакология и биологическая наркология*. – 2008. – Т. 8, № 1–2–2. – С. 2383–2384.
26. Zorrilla E.P., Logrip M.L., Koob G.F. Corticotropin releasing factor: a key role in the neurobiology of addiction // *Front Neuroendocrinol*. – 2014. – Vol. 35, No. 2. – P. 234–244. – DOI: 10.1016/j.yfrne.2014.01.001
27. Lejoyeux M., Solomon J., Adès J. Benzodiazepine treatment for alcohol-dependent patients // *Alcohol Alcohol*. – 1998. – Vol. 33. – P. 563–575.
28. Reoux J.P., Saxon A.J., Malte C.A., Baer J.S., Sloan K.L. Divalproex sodium in alcohol withdrawal: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial // *Alcohol Clin Exp Res*. – 2001. – Vol. 25. – P. 1324–1327.
29. Sachdeva A., Choudhary M., Chandra M. Alcohol withdrawal syndrome: benzodiazepines and beyond // *J Clin Diagn Res*. – 2015. – Vol. 9, No. 9. – P. VE01–VE07. – DOI: 10.7860/JCDR/2015/13407.6538
30. Kaim S., Klett C., Rothfeld B. Treatment of the acute alcohol withdrawal state: a comparison of four drugs // *Am J Psychiatry*. – 1969. – Vol. 125. – P. 1640–1646.
31. Dean L. Diazepam Therapy and CYP2C19 Genotype. In: Pratt V., McLeod H., Rubinstein W., Dean L., Kattman B., Malheiro A., editors // *Medical Genetics Summaries [Internet]*. – Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US), 2012.
32. Mandrioli R., Mercolini L., Raggi M.A. Benzodiazepine metabolism: an analytical perspective // *Curr Drug Metab*. – 2008. – Vol. 9, No. 8. – P. 827–844.
33. Askgaard G., Pottegård A., Fink-Jensen A. Benzodiazepines should still be first-line treatment for alcohol withdrawal // *Ugeskr Laeger*. – 2017. – Vol. 16, No. 179 (3).
34. Fukasawa T., Suzuki A., Otani K. Effects of genetic polymorphism of cytochrome P450 enzymes on the pharmacokinetics of benzodiazepines // *J Clin Pharm Ther*. – 2007. – Vol. 32, No. 4. – P. 333–341.
35. Perry E.C. Inpatient management of acute alcohol withdrawal syndrome // *CNS Drugs*. – 2014. – Vol. 28, No. 5. – P. 401–410.
36. Mirijello A., D'Angelo C., Ferrulli A., Vassa Ilo G., Antonelli M., Caputo F., Leggio L., Gasbarrini A., Addolorato G. Identification and management of alcohol withdrawal syndrome // *Drugs*. – 2015. – Vol. 75, No. 4. – P. 353–365.
37. Lithari C., Klados M.A., Pappas C., Albani M., Kapoukranidou D., Kovatsi L., Bamidis P.D., Papadelis C.L. Alcohol affects the brain's resting-state network in social drinkers // *PLoS One*. – 2012. – Vol. 7, No. 10. – DOI: 10.1371/journal.pone.0048641
38. Olsen R.W., DeLoey T.M. GABA Receptor Physiology and Pharmacology // Siegel G.J., Agranoff B.W., Albers R.W. et al. (eds.). *Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular and Medical Aspects*. – 6th ed. – Philadelphia: Lippincott-Raven, 1999.
10. Grobin A.C., Matthews D.B., Devaud L.L., Morrow A.L. The role of GABA(A) receptors in the acute and chronic effects of ethanol // *Psychopharmacology (Berl)*. – 1998. – Vol. 139, No. 1–2. – P. 2–19.
11. Wirkner K., Poelchen W., Köles L., Mülberg K., Scheibler P., Allgaier C., Illes P. Ethanol-induced inhibition of NMDA receptor channels // *Neurochemistry International*. – 1999. – Vol. 35, No. 2. – P. 153–162.
12. Diamond I., Gordon A.S. Cellular and molecular neuroscience of alcoholism // *Physiological Reviews*. – 1997. – Vol. 77, No. 1. – P. 1–20.
13. Weintraub S.J. Diazepam in the treatment of moderate to severe alcohol withdrawal. Review // *CNS Drugs*. – 2017. – Vol. 31, No. 2. – P. 87–95. – DOI: 10.1007/s40263-016-0403-y
14. Tsai G., Gastfriend D.R., Coyle J.T. The glutamatergic basis of human alcoholism // *Am J Psychiatry*. – 1995. – Vol. 152, No. 3. – P. 332–340.
15. Tabakoff B., Hoffman P.L. The neurobiology of alcohol consumption and alcoholism: an integrative history // *Pharmacol Biochem Behav*. – 2013. – Vol. 15, No. 113. – P. 20–37. – DOI: 10.1016/j.pbb.2013.10.009
16. Braat S., Kooy R.F. The GABAA Receptor as a Therapeutic Target for Neurodevelopmental Disorders // *Neuron*. – 2015. – Vol. 3, No. 86 (5). – P. 1119–30. – DOI: 10.1016/j.neuron.2015.03.042
17. Olsen R.W., Liang J. Role of GABAA receptors in alcohol use disorders suggested by chronic intermittent ethanol (CIE) rodent model // *Mol Brain*. – 2017. – Vol. 20, No. 10 (1). – P. 45. – DOI: 10.1186/s13041-017-0325-8
18. Schuckit M.A. Recognition and management of withdrawal delirium (Delirium Tremens) // *N Engl J Med*. – 2014. – Vol. 371, No. 22. – P. 2109–2113. – DOI: 10.1056/NEJMra1407298
19. Saiz R. Clinical practice. Unhealthy alcohol use // *N Engl J Med*. – 2005. – Vol. 352. – P. 596–607.
20. Weiss F., Parsons L.H., Schulteis G., Hytti P., Lorang M.T., Bloom F.E., Koob G.F. Ethanol self-administration restores withdrawal-associated deficiencies in accumbal dopamine and 5-hydroxytryptamine release in dependent rats // *J Neurosci*. – 1996. – Vol. 15, No. 16 (10). – P. 3474–3485.
21. Knutson B., Adams C.M., Fong G.W., Hommer D. Anticipation of increasing monetary reward selectively recruits nucleus accumbens // *J Neurosci*. – 2001. – Vol. 15, No. 21 (16). – RC159.
22. De Witte P., Pinto E., Anseau M., Verbanck P. Alcohol and withdrawal: from animal research to clinical issues // *Neurosci Biobehav Rev*. – 2003. – Vol. 27, No. 3. – P. 189–197.
23. Иващенко Д.В., Брюн Е.А., Савченко Л.М., Сычев Д.А. Терапия неосложненного синдрома отмены алкоголя с позиций доказательной медицины: фокус на бензодиазепины // *Наркология*. – 2016. – Т. 15, № 12 (180). – С. 83–91.
24. Slawecki C.J., Somes C., Ehlers C.L. Effects of chronic ethanol exposure on neurophysiological responses to corticotropin-releasing factor and neuropeptide Y // *Alcohol Alcohol*. – 1999. – Vol. 34, No. 3. – P. 289–299.
25. Шабанов П.Д., Лебедев А.А. Кортиколиберин, астрессин и действие наркотиков // *Психофармакология и биологическая наркология*. – 2008. – Т. 8, № 1–2–2. – С. 2383–2384.
26. Zorrilla E.P., Logrip M.L., Koob G.F. Corticotropin releasing factor: a key role in the neurobiology of addiction // *Front Neuroendocrinol*. – 2014. – Vol. 35, No. 2. – P. 234–244. – DOI: 10.1016/j.yfrne.2014.01.001
27. Lejoyeux M., Solomon J., Adès J. Benzodiazepine treatment for alcohol-dependent patients // *Alcohol Alcohol*. – 1998. – Vol. 33. – P. 563–575.
28. Reoux J.P., Saxon A.J., Malte C.A., Baer J.S., Sloan K.L. Divalproex sodium in alcohol withdrawal: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial // *Alcohol Clin Exp Res*. – 2001. – Vol. 25. – P. 1324–1327.
29. Sachdeva A., Choudhary M., Chandra M. Alcohol withdrawal syndrome: benzodiazepines and beyond // *J Clin Diagn Res*. – 2015. – Vol. 9, No. 9. – P. VE01–VE07. – DOI: 10.7860/JCDR/2015/13407.6538
30. Kaim S., Klett C., Rothfeld B. Treatment of the acute alcohol withdrawal state: a comparison of four drugs // *Am J Psychiatry*. – 1969. – Vol. 125. – P. 1640–1646.
31. Dean L. Diazepam Therapy and CYP2C19 Genotype. In: Pratt V., McLeod H., Rubinstein W., Dean L., Kattman B., Malheiro A., editors // *Medical Genetics Summaries [Internet]*. – Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US), 2012.
32. Mandrioli R., Mercolini L., Raggi M.A. Benzodiazepine metabolism: an analytical perspective // *Curr Drug Metab*. – 2008. – Vol. 9, No. 8. – P. 827–844.
33. Askgaard G., Pottegård A., Fink-Jensen A. Benzodiazepines should still be first-line treatment for alcohol withdrawal // *Ugeskr Laeger*. – 2017. – Vol. 16, No. 179 (3).
34. Fukasawa T., Suzuki A., Otani K. Effects of genetic polymorphism of cytochrome P450 enzymes on the pharmacokinetics of benzodiazepines // *J Clin Pharm Ther*. – 2007. – Vol. 32, No. 4. – P. 333–341.
35. Perry E.C. Inpatient management of acute alcohol withdrawal syndrome // *CNS Drugs*. – 2014. – Vol. 28, No. 5. – P. 401–410.
36. Mirijello A., D'Angelo C., Ferrulli A., Vassa Ilo G., Antonelli M., Caputo F., Leggio L., Gasbarrini A., Addolorato G. Identification and management of alcohol withdrawal syndrome // *Drugs*. – 2015. – Vol. 75, No. 4. – P. 353–365.
37. Lithari C., Klados M.A., Pappas C., Albani M., Kapoukranidou D., Kovatsi L., Bamidis P.D., Papadelis C.L. Alcohol affects the brain's resting-state network in social drinkers // *PLoS One*. – 2012. – Vol. 7, No. 10. – DOI: 10.1371/journal.pone.0048641
38. Olsen R.W., DeLoey T.M. GABA Receptor Physiology and Pharmacology // Siegel G.J., Agranoff B.W., Albers R.W. et al. (eds.). *Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular and Medical Aspects*. – 6th ed. – Philadelphia: Lippincott-Raven, 1999.

39. Винникова М.А., Иванец Н.Н. Медикаментозные методы лечения наркологических заболеваний (Наркология. Национальное руководство) / под ред. Н.Н. Иванца, И.П. Анохиной, М.А. Винниковой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 944 с.
40. Афанасьев В.В. Алкогольный абстинентный синдром. – СПб.: Интермедика, 2002. – 336 с.
41. Mayo-Smith M.F., Beecher L.H., Fischer T.L., Gorelick D.A., Guillaume J.L., Hill A., Jara G., Kasser C., Melbourne J. 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. – Vol. 164, No. 13. – P. 1405–1412.
42. Ладыженский М.Я., Городничев А.В., Костюкова Е.Г. Бензодиазепиновые анксиолитики: востребованы ли они сегодня? // Современная терапия психических расстройств. – 2014. – № 2. – С. 20–25.
43. Мосолов С.Н. Основы психофармакотерапии. – М.: Восток, 1996. – 288 с.
44. Calciaterra N.E., Barrow J.C. Classics in chemical neuroscience: diazepam (valium) // ACS Chem Neurosci. – 2014. – Vol. 16, No. 5 (4). – P. 253–260. – DOI: 10.1021/cn5000056
45. Воробьева О.В. Бензодиазепины: от скептицизма к рациональной позиции // Медицинский алфавит. – 2016. – Т. 3, № 22 (285). – С. 28–33.
46. World Health Organization Model List of Essential Medicines, 21st List, 2019. – Geneva: World Health Organization, 2019. – Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
47. Hollister L.E. Benzodiazepines – an overview // Br J Clin Pharmacol. – 1981. – Vol. 11. – P. 117–119.
48. Arendt R.M., Greenblatt D.J., Liebisch D.C., Luu M.D., Paul S.M. Determinants of benzodiazepine brain uptake: lipophilicity versus binding affinity // Psychopharmacology (Berl). – 1987. – Vol. 93, No. 1. – P. 72–76.
49. Greenblatt D.J., Ehrenberg B.L., Gunderman J., Scavone J.M., Tai N.T., Harmatz J.S., Shader R.I. Kinetic and dynamic study of intravenous lorazepam: comparison with intravenous diazepam // J Pharmacol Exp Ther. – 1989. – Vol. 250, No. 1. – P. 134–140.
50. Bird R.D., Makela E.H. Alcohol withdrawal: what is the benzodiazepine of choice? // Ann Pharmacother. – 1994. – Vol. 28, No. 1. – P. 67–71.
51. Сиволоп Ю.П. Злоупотребление алкоголем и фармакотерапия алкоголизма // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2014. – № 3. – С. 4–9.
52. Holbrook A.M., Crowther R., Lotter A., Cheng C., King D. Diagnosis and management of acute alcohol withdrawal // CMAJ. – 1999. – Vol. 160, No. 5. – P. 675–680.
53. 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. – Vol. 9, No. 278 (2). – P. 144–151.
54. Hoffman R.S., Weinhouse G.L. Management of moderate and severe alcohol withdrawal syndromes. – 2019. – URL: <https://www.uptodate.com/contents/management-of-moderate-and-severe-alcohol-withdrawal-syndromes>
55. Saitz R., Mayo-Smith M.F., Roberts M.S., Redmond H.A., Bernard D.R., Calkins D.R. Individualized treatment for alcohol withdrawal. A randomized double-blind controlled trial // JAMA. – 1994. – Vol. 272. – P. 519–523.
56. Daepfen J.B., Gache P., Landry U., Sekera E., Schweizer V., Gloor S., Yersin B. Symptom-triggered vs fixed-schedule doses of benzodiazepine for alcohol withdrawal: a randomized treatment trial // Arch Intern Med. – 2002. – Vol. 162. – P. 1117–1121.
57. Cassidy E.M., O'Sullivan I., Bradshaw P., Islam T., Onovo C. Symptom-triggered benzodiazepine therapy for alcohol withdrawal syndrome in the emergency department: a comparison with the standard fixed dose benzodiazepine regimen // Emerg Med J. – 2012. – Vol. 29, No. 10. – P. 802–804. – DOI: 10.1136/emj-2011-200509
58. Holleck J.L., Merchant N., Gunderson C.G. Symptom-Triggered Therapy for Alcohol Withdrawal Syndrome: a Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials // J Gen Intern Med. – 2019. – Vol. 34, No. 6. – P. 1018–1024. – DOI: 10.1007/s11606-019-04899-7
59. Sellers E.M., Sandor P., Giles H.G., Khour V., Greenblatt D.J. Diazepam pharmacokinetics after intravenous administration in alcohol withdrawal // Br J Clin Pharmacol. – 1983. – Vol. 15. – P. 125–127.
60. Manikant S., Tripathi B.M., Chavan B.S. Loading dose diazepam therapy for alcohol withdrawal state // Indian J Med Res. – 1993. – Vol. 98. – P. 170–173.
61. Kattimani S., Bharadwaj B. Clinical management of alcohol withdrawal: A systematic review // Ind Psychiatry J. – 2013. – Vol. 22, No. 2. – P. 100–108. – DOI: 10.4103/0972-6748.132914
62. De Carolis D.D., Rice K.L., Ho L., Willenbring M.L., Cassaro R. Symptom-driven lorazepam protocol for treatment of severe alcohol withdrawal delirium in the intensive care unit // Pharmacotherapy. – 2007. – Vol. 27, No. 4. – P. 510–518.
63. Elholm B., Larsen K., Hornnes N., Zierau F., Becker U. Alcohol withdrawal syndrome: symptom-triggered versus fixed-schedule treatment in an outpatient setting // Alcohol Alcohol. – 2011. – Vol. 46, No. 3. – P. 318–323. – DOI: 10.1093/alcalc/agt020
64. Jaeger T.M., Lohr R.H., Pankratz V.S. Symptom-triggered therapy for alcohol withdrawal syndrome in medical inpatients // Mayo Clin Proc. – 2001. – Vol. 76, No. 7. – P. 695–701.
65. Richman L.S., Garcia C., Bouchard N., Muskin P.R., Dzierba A.L. Evaluation of a Symptom-triggered Protocol for Alcohol Withdrawal for Use in the Emergency Department, General Medical Wards, and Intensive Care Unit // J Psychiatr Pract. – 2019. – Vol. 25, No. 1. – P. 63–70. – DOI: 10.1097/PRA.0000000000000354
66. Sachdeva A., Chandra M., Deshpande S.N. A comparative study of fixed tapering dose regimen versus symptom-triggered regimen of lorazepam for alcohol detoxification // Alcohol Alcohol. – 2014. – Vol. 49, No. 3. – P. 287–291. – DOI: 10.1093/alcalc/agt181
67. Sen S., Grgurich P., Tulolo A., Smith-Freedman A., Lei Y., Gray A., Dargin J. A Symptom-Triggered Benzodiazepine Protocol Utilizing SAS and CIWA-Ar Scoring for the Treatment of Alcohol Withdrawal Syndrome in the Critically Ill // Ann Pharmacother. – 2017. – Vol. 51, No. 2. – P. 101–110. – DOI: 10.1177/1060028016672036
39. Vinnikova M.A., Ivanecz N.N. Medikamentozny`e metody` lecheniya narkologicheskix zabol-evanij (Narkologiya. Nacional`noe rukovodstvo) / pod red. N.N. Ivancza, I.P. Anoxinoj, M.A. Vinnikovoij. – M.: GE`OTAR-Media, 2016. – 944 s.
40. Afanas`ev V.V. Alkogol`ny`j` abstinennyj`j` sindrom. – SPb.: Intermedika, 2002. – 336 s.
41. Mayo-Smith M.F., Beecher L.H., Fischer T.L., Gorelick D.A., Guillaume J.L., Hill A., Jara G., Kasser C., Melbourne J. 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. – Vol. 164, No. 13. – P. 1405–1412.
42. Lady`zhenskij` M.Ya., Gorodnichev A.V., Kostjukova E.G. Benzodiazepinov`e anksiolitiki: vostrebovany` li oni segodnya? // Sovremennaya terapiya psixicheskix rasstrojstv. – 2014. – № 2. – S. 20–25.
43. Mosolov S.N. Osnovy` psixofarmakoterapii. – M.: Vostok, 1996. – 288 s.
44. Calciaterra N.E., Barrow J.C. Classics in chemical neuroscience: diazepam (valium) // ACS Chem Neurosci. – 2014. – Vol. 16, No. 5 (4). – P. 253–260. – DOI: 10.1021/cn5000056
45. Vorob`eva O.V. Benzodiazepiny`: ot skepticizma k racional`noj pozicii` // Medicinskij` alfa-vit. – 2016. – Т. 3, № 22 (285). – S. 28–33.
46. World Health Organization Model List of Essential Medicines, 21st List, 2019. – Geneva: World Health Organization, 2019. – Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
47. Hollister L.E. Benzodiazepines – an overview // Br J Clin Pharmacol. – 1981. – Vol. 11. – P. 117–119.
48. Arendt R.M., Greenblatt D.J., Liebisch D.C., Luu M.D., Paul S.M. Determinants of benzodiazepine brain uptake: lipophilicity versus binding affinity // Psychopharmacology (Berl). – 1987. – Vol. 93, No. 1. – P. 72–76.
49. Greenblatt D.J., Ehrenberg B.L., Gunderman J., Scavone J.M., Tai N.T., Harmatz J.S., Shader R.I. Kinetic and dynamic study of intravenous lorazepam: comparison with intravenous diazepam // J Pharmacol Exp Ther. – 1989. – Vol. 250, No. 1. – P. 134–140.
50. Bird R.D., Makela E.H. Alcohol withdrawal: what is the benzodiazepine of choice? // Ann Pharmacother. – 1994. – Vol. 28, No. 1. – P. 67–71.
51. Sivopol Yu.P. Zloupotreblenie alkogolem i farmakoterapiya alkogolizma // Nevrologiya, nejropsixiatriya, psixosomatika. – 2014. – № 3. – S. 4–9.
52. Holbrook A.M., Crowther R., Lotter A., Cheng C., King D. Diagnosis and management of acute alcohol withdrawal // CMAJ. – 1999. – Vol. 160, No. 5. – P. 675–680.
53. 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. – Vol. 9, No. 278 (2). – P. 144–151.
54. Hoffman R.S., Weinhouse G.L. Management of moderate and severe alcohol withdrawal syndromes. – 2019. – URL: <https://www.uptodate.com/contents/management-of-moderate-and-severe-alcohol-withdrawal-syndromes>
55. Saitz R., Mayo-Smith M.F., Roberts M.S., Redmond H.A., Bernard D.R., Calkins D.R. Individualized treatment for alcohol withdrawal. A randomized double-blind controlled trial // JAMA. – 1994. – Vol. 272. – P. 519–523.
56. Daepfen J.B., Gache P., Landry U., Sekera E., Schweizer V., Gloor S., Yersin B. Symptom-triggered vs fixed-schedule doses of benzodiazepine for alcohol withdrawal: a randomized treatment trial // Arch Intern Med. – 2002. – Vol. 162. – P. 1117–1121.
57. Cassidy E.M., O'Sullivan I., Bradshaw P., Islam T., Onovo C. Symptom-triggered benzodiazepine therapy for alcohol withdrawal syndrome in the emergency department: a comparison with the standard fixed dose benzodiazepine regimen // Emerg Med J. – 2012. – Vol. 29, No. 10. – P. 802–804. – DOI: 10.1136/emj-2011-200509
58. Holleck J.L., Merchant N., Gunderson C.G. Symptom-Triggered Therapy for Alcohol Withdrawal Syndrome: a Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials // J Gen Intern Med. – 2019. – Vol. 34, No. 6. – P. 1018–1024. – DOI: 10.1007/s11606-019-04899-7
59. Sellers E.M., Sandor P., Giles H.G., Khour V., Greenblatt D.J. Diazepam pharmacokinetics after intravenous administration in alcohol withdrawal // Br J Clin Pharmacol. – 1983. – Vol. 15. – P. 125–127.
60. Manikant S., Tripathi B.M., Chavan B.S. Loading dose diazepam therapy for alcohol withdrawal state // Indian J Med Res. – 1993. – Vol. 98. – P. 170–173.
61. Kattimani S., Bharadwaj B. Clinical management of alcohol withdrawal: A systematic review // Ind Psychiatry J. – 2013. – Vol. 22, No. 2. – P. 100–108. – DOI: 10.4103/0972-6748.132914
62. De Carolis D.D., Rice K.L., Ho L., Willenbring M.L., Cassaro R. Symptom-driven lorazepam protocol for treatment of severe alcohol withdrawal delirium in the intensive care unit // Pharmacotherapy. – 2007. – Vol. 27, No. 4. – P. 510–518.
63. Elholm B., Larsen K., Hornnes N., Zierau F., Becker U. Alcohol withdrawal syndrome: symptom-triggered versus fixed-schedule treatment in an outpatient setting // Alcohol Alcohol. – 2011. – Vol. 46, No. 3. – P. 318–323. – DOI: 10.1093/alcalc/agt020
64. Jaeger T.M., Lohr R.H., Pankratz V.S. Symptom-triggered therapy for alcohol withdrawal syndrome in medical inpatients // Mayo Clin Proc. – 2001. – Vol. 76, No. 7. – P. 695–701.
65. Richman L.S., Garcia C., Bouchard N., Muskin P.R., Dzierba A.L. Evaluation of a Symptom-triggered Protocol for Alcohol Withdrawal for Use in the Emergency Department, General Medical Wards, and Intensive Care Unit // J Psychiatr Pract. – 2019. – Vol. 25, No. 1. – P. 63–70. – DOI: 10.1097/PRA.0000000000000354
66. Sachdeva A., Chandra M., Deshpande S.N. A comparative study of fixed tapering dose regimen versus symptom-triggered regimen of lorazepam for alcohol detoxification // Alcohol Alcohol. – 2014. – Vol. 49, No. 3. – P. 287–291. – DOI: 10.1093/alcalc/agt181
67. Sen S., Grgurich P., Tulolo A., Smith-Freedman A., Lei Y., Gray A., Dargin J. A Symptom-Triggered Benzodiazepine Protocol Utilizing SAS and CIWA-Ar Scoring for the Treatment of Alcohol Withdrawal Syndrome in the Critically Ill // Ann Pharmacother. – 2017. – Vol. 51, No. 2. – P. 101–110. – DOI: 10.1177/1060028016672036

68. 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. – Vol. 35, No. 3. – P. 724–730.
69. Hack J.B., Hoffman R.S., Nelson L.S. Resistant alcohol withdrawal: does an unexpectedly large sedative requirement identify these patients early? // *J Med Toxicol.* – 2006. – Vol. 2, No. 2. – P. 55–60.
70. Wong A., Benedict N.J., Lohr B.R., Pizon A.F., Kane-Gill S.L. Management of benzodiazepine-resistant alcohol withdrawal across a healthcare system: Benzodiazepine dose-escalation with or without propofol // *Drug Alcohol Depend.* – 2015. – Vol. 1, No. 154. – P. 296–299. – DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2015.07.005
71. Benedict N.J., Wong A., Cassidy E., Lohr B.R., Pizon A.F., Smithburger P.L., Falcione B.A., Kirisci L., Kane-Gill S.L. Predictors of resistant alcohol withdrawal (RAW): A retrospective case-control study // *Drug Alcohol Depend.* – 2018. – Vol. 1, No. 192. – P. 303–308.
72. Иващенко Д.В., Иванова Е.В., Застрожин М.С., Агузаров А.Д., Шипицын В.В., Савченко Л.М., Брюн Е.А., Сычев Д.А. Безопасность бензодиазепиновых транквилизаторов у пациентов с синдромом зависимости от алкоголя в условиях реальной клинической практики // *Клиническая фармакология и терапия.* – 2017. – Т. 26, № 2. – С. 70–76.
73. Sarff M., Gold J.A. Alcohol withdrawal syndromes in the intensive care unit // *Crit Care Med.* – 2010. – Vol. 38, No. 9. – P. 494–501.
74. Kang M., Ghassemzadeh S. Toxicity, Benzodiazepine // *StatPearls [Internet].* – Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2018.
75. Коробов Н.В. Историческое значение бензодиазепинов и некоторые аспекты их применения в настоящее время // *Психиатрия и психофармакотерапия.* – 2015. – Т. 17, № 1. – С. 38–43.
76. Сычев Д.А., Жучков А.В., Терешенко О.В., Иващенко Д.В. Постепенная отмена (депрескрайбинг) бензодиазепиновых транквилизаторов // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* – 2019. – Т. 11, № 1. – С. 89–95.
77. Мосолов С.Н. Тревожные и депрессивные расстройства: коморбидность и терапия. – М.: Артинфо Паблшинг, 2007. – 63 с.
78. Менделевич В.Д. Проблема аддиктофобии в современной психиатрии (бензодиазепины и другие психофармакологические средства) // *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.* – 2019. – Т. 119, № 1–2. – С. 75–81.
79. Сиволуп Ю.П. Тихая аддикция: злоупотребление снотворными средствами // *Эффективная фармакотерапия.* – 2014. – № 22. – С. 30–34.
80. Konopka A., Mak M., Grzywacz A., Murawiec S., Samochowiec J. Genetic and psychosocial factors for benzodiazepine addiction. An analysis based on the results of the authors' own research conducted in a group of benzodiazepine addicted and non-addicted individuals // *Postepy Hig Med Dosw [online].* – 2017. – Vol. 71. – P. 205–213. – DOI: 10.5604/01.3001.0010.3805
81. Hallfors D.D., Saxe L. The dependence potential of short half-life benzodiazepines: a meta-analysis // *American Journal of Public Health.* – 1993. – Vol. 83, No. 9. – P. 1300–1304. – DOI: 10.2105/ajph.83.9.1300
68. 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. – Vol. 35, No. 3. – P. 724–730.
69. Hack J.B., Hoffman R.S., Nelson L.S. Resistant alcohol withdrawal: does an unexpectedly large sedative requirement identify these patients early? // *J Med Toxicol.* – 2006. – Vol. 2, No. 2. – P. 55–60.
70. Wong A., Benedict N.J., Lohr B.R., Pizon A.F., Kane-Gill S.L. Management of benzodiazepine-resistant alcohol withdrawal across a healthcare system: Benzodiazepine dose-escalation with or without propofol // *Drug Alcohol Depend.* – 2015. – Vol. 1, No. 154. – P. 296–299. – DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2015.07.005
71. Benedict N.J., Wong A., Cassidy E., Lohr B.R., Pizon A.F., Smithburger P.L., Falcione B.A., Kirisci L., Kane-Gill S.L. Predictors of resistant alcohol withdrawal (RAW): A retrospective case-control study // *Drug Alcohol Depend.* – 2018. – Vol. 1, No. 192. – P. 303–308.
72. Ivashchenko D.V., Ivanova E.V., Zastrozhin M.S., Aguzarov A.D., Shipicyn V.V., Savchenko L.M., Bryun E.A., Sy' chev D.A. Bezopasnost' benzodiazepinov' x trunkvilizatorov u pacientov s sindromom zavisimosti ot alkogolya v usloviyax real' noj klinicheskoy praktiki // *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya.* – 2017. – Т. 26, № 2. – С. 70–76.
73. Sarff M., Gold J.A. Alcohol withdrawal syndromes in the intensive care unit // *Crit Care Med.* – 2010. – Vol. 38, No. 9. – P. 494–501.
74. Kang M., Ghassemzadeh S. Toxicity, Benzodiazepine // *StatPearls [Internet].* – Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2018.
75. Korobov N.V. Istoricheskoe znachenie benzodiazepinov i nekotory'e aspekty` ix primeneniya v nastoyashhee vremya // *Psixiatriya i psixofarmakoterapiya.* – 2015. – Т. 17, № 1. – С. 38–43.
76. Sy' chev D.A., Zhuchkov A.V., Tereshchenko O.V., Ivashchenko D.V. Postepennaya otmena (depreskraibing) benzodiazepinov' x trunkvilizatorov // *Nevrologiya, neiropsixiatriya, psixosomatika.* – 2019. – Т. 11, № 1. – С. 89–95.
77. Mosolov S.N. Trevozhny'e i depressivny'e rasstrojstva: komorbidnost` i terapiya. – М.: Artinfo Publishing, 2007. – 63 s.
78. Mendeleevich V.D. Problema addiktobii v sovremennoj psixiatrii (benzodiazepiny` i drugie psixofarmakologicheskie sredstva) // *Zhurnal nevrologii i psixiatrii imeni S.S. Korsakova.* – 2019. – Т. 119, № 1–2. – С. 75–81.
79. Sivolap Yu.P. Tixaya addikiya: zloupotreblenie snotvornymi sredstvami // *E`ffektivnaya farmakoterapiya.* – 2014. – № 22. – С. 30–34.
80. Konopka A., Mak M., Grzywacz A., Murawiec S., Samochowiec J. Genetic and psychosocial factors for benzodiazepine addiction. An analysis based on the results of the authors' own research conducted in a group of benzodiazepine addicted and non-addicted individuals // *Postepy Hig Med Dosw [online].* – 2017. – Vol. 71. – P. 205–213. – DOI: 10.5604/01.3001.0010.3805
81. Hallfors D.D., Saxe L. The dependence potential of short half-life benzodiazepines: a meta-analysis // *American Journal of Public Health.* – 1993. – Vol. 83, No. 9. – P. 1300–1304. – DOI: 10.2105/ajph.83.9.1300

Benzodiazepine Tranquilizers as a “Gold Standard” for the Treatment of Patients with Alcohol Withdrawal Syndrome (Literature Review)

V.Yu. Skryabin^{1, 2}, M.S. Zastrozhin^{1, 2}, E.A. Brun^{1, 2}, D.A. Sychev²

¹Moscow Research and Practical Centre on Addictions of the Moscow Department of Healthcare, 37/1 Lyublinskaya street, Moscow, Russia

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

SUMMARY:

The article presents a review of modern scientific publications related to the use of benzodiazepine tranquilizers in the treatment of patients with alcohol withdrawal syndrome (AWS). More than 50 % of alcohol-consuming patients who need pharmacological treatment have the symptoms of AWS. Benzodiazepines are the medications of choice for the treatment of anxiety, fear, and emotional tension within AWS. However, therapy is often ineffective and some patients develop dose-dependent adverse drug reactions (ADRs), which reduce the treatment efficacy for this category of patients.

Objective: to systematize scientific data on the use of benzodiazepines in the treatment of patients with alcohol withdrawal syndrome (AWS).

Objectives: To analyze publications on the use of benzodiazepine tranquilizers in the treatment of patients with AWS. To summarize the results of pharmacoepidemiological studies on the frequency of occurrence of ineffective cases of treatment with AWS tranquilizers, and cases of development of dose-dependent adverse drug reactions (ADR). To analyze the reasons that can influence the individual response of benzodiazepine therapy, worsening the effectiveness and safety.

Conclusions: The individual characteristics of the patient, both associated with the clinic of SOA and with the polymorphism of genes encoding elements of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs, can affect the effectiveness and safety of therapy with benzodiazepine tranquilizers.

Research Material and Methods: Representative research databases PubMed and Google Scholar were used as research material. A literature search was conducted between 2010 and 2019. The following words and combinations were used as search tools: alcohol withdrawal, AWS, benzodiazepines, BDZ, diazepam, lorazepam, alcoholism, alcohol addiction, alcohol dependence, alcohol abuse, alcohol use disorder.

KEY WORDS: benzodiazepines, tranquilizers, diazepam, alcohol withdrawal syndrome

CONTACT: sardonios@yandex.ru

CITATION: V.Yu. Skryabin, M.S. Zastrozhin, E.A. Brun, D.A. Sychev. Benzodiazepine tranquilizers as a “gold standard” for the treatment of patients with alcohol withdrawal syndrome (literature review) // *Sovrem. ter. psih. rasstrojstv.* – 2020. – Vol. 1. – P. 24–31. – DOI: 10.21265/PSYPH.2020.33.41.003.