

Ravirefraktaarne alkoholvõõrutus: haigusjuhu kirjeldus ja kirjanduse ülevaade

Laura Jakobson¹

Juhendaja: Viljar Veede^{2,3}

Eesti Arst 2022;
101(10):578–583

Saabunud toimetusse:
05.04.2021
Avaldamiseks vastu võetud:
12.08.2021
Avaldatud internetis:
26.10.2022

¹ Tartu Ülikooli psühhiaatriaresident,
² Põhja-Eesti, Regionaalhaigla psühhiaatriakliinik,
³ Confido Meditsiinikeskus

Kirjavahetajaautor:
Laura Jakobson
jakobson.laura@gmail.com

Võtmesõnad:
alkoholi võõrutusseisund,
ravimrefraktaarne
võõrutusseisund, ravi

Eesti Arstiteadusüliõpilaste Seltsi ja ajakirja Eesti Arst artiklikonkursile „Minu esimene publikatsioon“ esitatud töö.

Alkoholi kuritarvitamine on Eestis üks suuremaid haigus- ja majanduskoormust põhjustavaid terviseriske. Alkoholi võõrutusseisund on mitmesuguse raskusastmega sümptomite kogum, mis tekib alkoholi absoluutsel või suhtelisel ärajätmisel juhul, kui ainet on tarvitatud regulaarselt ja tavaliselt kaua ja/või suurtes annustes. Artiklis on kirjeldatud ravile allumatu võõrutusseisundi haigusjuhtu, mille käsitlemisel esines esialgu diagnostilisi probleeme. On antud ka kirjanduse ülevaade alkoholvõõrutuse tekkemehhanismidest ja seisundi ravist.

36aastane meesterahvas pöördus pärast pikaagest alkoholarvitamist Kordamedi Meditsiinikeskusesse võõrutusravile. Ta muutus seal rahutuks, ei allunud sõnalisele rahustamisele, tal tekkisid hallutsinatsioonid ning kohalik personal ei tulnud patsiendi käsitlemisega toime ning meesterahvas suunati erakorralise meditsiini osakonda (EMO).

EMOs uuriti patsiendi somaatilist tervist ning kehaliselt tervena saadeti ta edasiseks raviks Põhja-Eesti Regionaalhaigla psühhiaatriakliinikusse. Psühhiaatriakliiniku valvetoas ei saadud patsiendiga sõnalist kontakti, ta teadvusseisund oli hägune, ta oli desorienteeritud ajas, kohas ja situatsioonis ning esinesid nägemis- ja kuulmishallutsinatsioonid. Lisaks olid patsiendil kehalised võõrutusnähud, nagu tahhükardia, higistamine ja käte treemor.

Alustati võõrutusravi diasepaamiga: esimese 24 tunni jooksul 120 mg (10 mg iga 2 tunni tagant suu kaudu). Järgneva ööpäeva jooksul patsiendi seisund halvenes, ta käitumine oli agiteeritud ja juhitamatu, mistõttu vajab ta mehaanilist ohjeldamist. Järgneva 24 tunni jooksul sai patsient 190 mg diasepaami (10 mg iga tunni tagant suu kaudu, õhtu jooksul tõsteti annus 10 mg pealt 20 mg-ni suu kaudu ja manustati veenisisesi aeglase infusioonina) ja järgneva 24 tunni jooksul veel 90 mg (10 mg iga tunni tagant suu kaudu ja veenisisesi aeglase infusioonina).

Analüüsides tekkis tagasihoidlik C-reaktiivse valgu (CRV) taseme tõus (maksimumväärtusega 44 mg/l kolmandal ravipäeval), hüpokaleemia, kaasnes anuuria. Samuti ei olnud patsient veel kordagi maganud, esines tugev treemor üle keha, ta oli tahhükardiline, higistas profuusselt ning hallutsineeris. Patsient suunati edasiseks ravikäsitlemiseks ja somaatilise seisundi uurimiseks taas EMOsse.

EMOs manustati patsiendile veel kokku 40 mg diasepaami, 2 mg lorasepaami, 1 mg midasolaami veenisisesi (kõiki boolusanustena; diasepaam 5 mg kaupa). Patsiendi seisund muutus aina agiteeritumaks, ta rabeles voodis, vehkis kätega ja söimles. Umbes 6 tunni möödumisel EMOsse saabumisest alustati deksmedetomidini (4 µg/ml) infusiooniga 10 ml/t. Järgneva pooleteise tunni jooksul tõsteti kiirus 18 ml/t peale, millega saabus sedatsioon. Seejärel paigaldati patsiendile püsikateeter, millest tuli 1500 ml uriini. Sellest võeti analüüs ja leiti uriinist nii leukotsüüte, erütrotsüüte kui ka valgusisalduse suurenemist. Samuti tehti kopsu röntgenuuring ja kompuutertomograafiline uuring peaaajust, mis olid olulise patoloogiata.

CRV sisalduse suurenemise põhjuseks oli seega kuseteedenakkus. Alustati empiirilisel antibiootikumravi amoksitsilliini ja klavulaanhappega. 3 tundi pärast perfuusoriga deksmedetomidinravi alustamist hakati annust vähendama. 4 tunni pärast

oli patsient ärkvel, rahulik, südamesagedus normaliseerus, higistamine vähenes, patsient ei hallutsineerinud enam. Isik vastas küsimustele, ent jätkuvalt desorienteerituna saadeti tagasi psühhiaatrikliinikusse, kus jätkus ravi diasepaamiga 10 mg kolm korda päevas suu kaudu. CRV sisaldus veres vähenes päev pärast antibiootikumravi alustamist poole võrra.

Seitse päeva pärast esmast psühhiaatrikliinikusse suunamist sai patsient kodusele ravile, kaasa anti skeem diasepaami annuse mahatiitrimiseks. Koju lubamisel oli patsient selge teadvusega, adekvaatselt kontaktne ja orienteeritud, võõrutusseisundi sümptomid olid täielikult möödunud. Patsiendil soovitati pöörduda elukohas programmi „Kainem ja tervem Eesti”.

ARUTELU

Alkoholi võõrutusseisund

Alkoholi liigtarvitamisega otseselt seotud haigustesse sureb igal aastal Eestis 600–800 inimest ning umbes kolmandiku surmadest põhjustab maksa alkoholtõbi, järgnevad alkoholimürgistus ning alkoholist tingitud psüühika- ja käitumishäired. Kaudselt alkoholiga seotud haigustesse sureb igal aastal 9000 kuni 10 000 inimest (1). Surmade arv on kasvanud viimase kahe aastaga 12%, sh meestel 9% ja naistel 26% (2).

Aastal 2019 pöördus eri- ja perearsti poole alkoholi tõttu 8801 inimest (2018. aastal 8580), kellest ligi 40% olid seotud alkoholi intoksikatsiooniga, alkoholi võõrutusseisundiga, alkoholi võõrutusseisundiga koos deliiriumiga, alkoholist tingitud psühhootilise häirega, alkoholist tingitud amnestilise sündroomiga, alkoholist tingitud residuaalse või hilise psüühikahäirega, alkoholist tingitud muude psüühika- või käitumishäiretega. Alkoholi kuritarvitamine ja sõltuvus moodustasid kuni 25% pöördumise põhjustest (2).

Alkoholiga seotud haiguste ravikulud (tasuliste visiitideta) kasvasid 2019. aastal 20% ja moodustasid kokku 5,55 miljonit eurot (2018. aastal 4,61 miljonit eurot) (2). Seega on alkoholi kuritarvitamine Eesti üks suuremaid haigus- ja majanduskoormust põhjustavaid terviseriske (1).

Alkoholi võõrutusseisund on mitmesuguse raskusastmega sümptomite kogum, mis tekib alkoholi absoluutsel või suhtelisel ärajätmisel juhul, kui ainet on tarvitatud

regulaarselt ja tavaliselt kaua ja/või suurtes annustes. Kui võõrutusnähud tüsistuvad deliiriumiga, on *delirium tremens* (DT) lühiajaline, kuid mõnikord eluohtlik toksiline segasusseisund koos somaatiliste häiretega. Võõrutusseisund võib olla tüsistunud epileptiliste hoogudega (3).

Võõrutusnähud tekivad, kuna alkohol on kesknärvisüsteemi (KNS) depressant. Alkohol võimendab samal ajal pidurdavat süsteemi, moduleerides gamma-aminovõihappe (GABA) aktiivsust, mis on aju peamine pidurdav aminohape ehk pidurdusmediaator. GABA-retseptorkompleksis on spetsiifilised seondumiskohad etanoolile ning krooniline alkoholi kasutamine kutsub esile tundlikkuse alanemise GABA-le, mistõttu on vaja rohkema inhibiitori seondumine, et hoida püsivat pidurdatuse seisundit. Sellest tuleneb ka nähtus, et püsival alkoholitarvitamisel tolerantsus etanooli suhtes suureneb, tänu millele püsib isik ärkvel ka sellise etanoolikontsentratsiooni juures, mis normaaljuhul põhjustaks letargiat või koomat. Seega vähendab etanooli tarbimise lõpetamine või annuse vähendamine ka pidurdusseisundit (4).

Teine mediaator, mida etanool mõjutab, on glutamaat, mis on peamine ergutav aminohape ehk erutusmediaator. Kui glutamaat seondub N-metüül-D-aspartaadi (NMDA) retseptorile, toimub kaltsiumi sisenemine rakku ja neuronaalne erutus viib glütsiini retseptori seondumiseni NMDA-kompleksi. Etanool seevastu inhibeerib glutamaadi esile kutsutud erutust, võimendades seega omakorda KNSi pidurdust. Organism kohaneb olukorraga nii, et suurendab glutamaatretseptorite hulka, et hoida normaalset ärkveloleku seisundit. Etanooli joomise lõpetamine või annuse vähendamine viib seega erutussüsteemi reguleerimata liigsele aktivatsioonile (4).

On leitud ka seoseid dopamiiniga, mis osaleb nii alkoholisõltuvuse kui ka võõrutusnähtude tekkes. Dopamiini taseme tõus võõrutuse ajal põhjustab tõenäoliselt samuti hüperaktiivsust (4).

Kerged võõrutusnähud – insomniat, treemor, ärevus, gastrointestinaalse häire nähud, peavalu, higistamine, südamepekslemine – tekivad seega KNSi hüperaktiivsusest. Sümptomid tekivad tavaliselt 6 tunni möödumisel viimasest alkoholiannusest, seejuures ei pea alkoholi kontsentratsioon veres võõrutuse tekkeks vähenema. Kui

võõrutusnähud ei süvene, siis mööduvad sümptomid tavaliselt 24–48 tunni jooksul (4).

Kui võõrutus tüsistub epileptiliste hoogudega, on enamasti tegemist generaliseerunud toonilis-klooniliste hoogudega 12–48 tundi pärast viimast alkohoolset jooki. Hood esinevad eelistatult pika alkoholitarbimise anamneesiga patsientidel, alates tüüpiliselt 40.–50. eluaastates. Alkoholi võõrutuskrambid erinevad etiopatogeneetiliselt tüüpilisest epileptilisest aktiivsusest, kuna selle puhul ei ole häirunud neuronaalne talitus ajukoos, vaid epileptiformne aktiivsus on vahendatud läbi ajutüve (ajutüves häirub GABA-ergiliste delta alaühikute pidurdav toime). See on ka põhjus, miks elektroentsefalograafial leitakse alkoholi võõrutuskrampe järel epileptilist aktiivsust harva (5).

DT tekib umbes 5%-l alkoholivõõrutusega patsientidest. Selle kliinilised ilmingud on hallutsinatsioonid, desorienteeritus, tahhükardia, hüpertensioon, hüpertermia, agiteeritus, diaforees. DT korral võivad tõusta kardiaalse häire markerite tase, hapnikutarbimine ja hapnikutransport. Arteriaalne pH tõuseb hüperventilatsioonist, mis võib olla tagasilöögiefektina seotud alkoholi hingamist pidurdava toimega. Hüperventilatsioon ja sellest tingitud respiratoorne alkaloos vähendavad aju verevarustust, mis võimendab teadvusseisundi hägunemist. Raske alkoholivõõrutus on tavaliselt seotud ka vedelike ja elektrolyütide tasakaalu häirega (hüповoleemia põhjustab higistamist, hüpertermiat, oksendamist, tahhünoed), eelkõige hüpokaleemia ja hüpomagneseemiaga, mis omakorda põhjustavad häireid südame elektrilises juhtivuses (4).

Varase diagnoosimise ja adekvaatse ravi korral on suremus DTsse vähem kui 5%. 20. sajandi alguses oli suremus veel 37%. Surm on tavaliselt põhjustatud arütmia, tüsistustest (pneumoonia) või põhjustava probleemi mittetuvastamisest (s.t jätkub liigse alkoholi tarvitamine, mis põhjustab pankreatiiti, hepatiiti, KNSi kahjustust või vigastust). DT puhul tuleks välistada alternatiivsed diagnoosid (4).

Alkoholivõõrutuse üldises käsitluses on oluline sümptomite kontroll ja toetav ravi ning psühhomotoorse agitatsiooni ravi bensodiasepiinidega (BDZ) – kõige sagedamini kasutatakse diasepaami, lorase-

paami ja kloordiasepoksiidi. Kui patsiendil on kaasuvana äge alkohoolne hepatiit või maksatsirroos, siis eelistada lorasepaami või oksasepaami. DT või epileptiliste hoogude korral peaks ravimit manustama veenisisesi (4).

BDZisid saab manustada nii suu kaudu, lihasesisesi, veenisisesi, sublingvaalselt, intranasaalselt kui ka rektaalselt, kuid veenisisesena manustamine tagab KNSi BDZ-retseptorite kiire küllastumise ning sellega raviefekti. Suu kaudu manustatuna imenduvad kõik BDZid hästi, kuid lihasesisesi on diasepaami imendumine aeglane ja kõikum, samas kui lorasepaami imendumine on kiire ja täielik. Erinevus tuleneb ravimi lipofiilsetest omadustest – väga lipofiilne diasepaam kuhjub kiirelt lipiidirikastesse aladesse, nagu aju- ja rasvkude, lorasepaam on vähem lipofiilne ja imendub paremini lihaskoest. BDZi kiire veenisisesena manustamise ohuks on anterograadne amneesia ja hingamise häirumine (6).

Ravimrefraktaarne alkoholivõõrutus

Ravimrefraktaarse alkoholivõõrutuse (kasutusel ka ravirefraktaarne DT, raviresistentne alkoholivõõrutus, BDZ-resistentne alkoholivõõrutus) mõiste ei ole täpselt defineeritud, kuid kirjanduses on selle all eelkõige kirjeldatud olukorda, kui väljendunud alkoholivõõrutuse/deliiriumi sümptomaatika ei ole adekvaatselt kontrollitud rohkem kui 50 mg diasepaami või 10 mg lorasepaamiga esimese ravitunni jooksul või 200 mg diasepaami või 40 mg lorasepaamiga lihasesisesi esimese 3–4 tunni jooksul (4).

Nagu eespool mainitud, on BDZid alkoholi võõrutussündroomi korral esmavaliku ravimid. Need on selektiivsed GABA_A-retseptorkompleksi kuuluvate BDZ-retseptorite agonistid. BDZid seostuvad spetsiifilise reguleeriva osaga GABA_A-retseptoril, mida nimetatakse BDZi sidumiskohaks, suurendades allosteeriliselt GABA_A-retseptori afiinsust GABA suhtes koos GABA stimuleeritud kloori juhtivuse sageduse suurendamisega. Nii hõlbustavad bensodiasepiinid GABA aktiveeritud kloorikanalite avanemist. Kloori juhtivuse suurenemine põhjustab närvirakkude hüperpolarisatsiooni, mis viib sünaptilise ülekande pidurdumisele KNSis ning neuronalse depolarisatsiooni inhibeerimisele erutusmediaatorite poolt, seega võimendub GABA signaali pidurdav toime (7). Samal ajal aga on BDZi ravitoime

otsene sõltuvus GABAst ka nende tõhusust piirav omadus, kuna need saavad toimida vaid siis, kui KNSis ringleva GABA hulk on piisavalt suur (8).

Ravirefraktaarsuse tekke täpne neurokeemiline põhjus on veel ebaselge, kuid võimalik tekkepõhjus on väike endogeenne GABA-kontsentratsioon või omandatud ehituslikud muutused GABA-retseptoris, mis vähendavad retseptori tundlikkust BDZide suhtes. Olulist rolli võivad mängida geneetilised tegurid. Võimalik on ka see, et BDZide pidurdust võimendav toime on ebapiisav, et ületada erutavate virgatsainete rohkest (4, 9). Seetõttu jõuavad BDZ-ravile mittealluvad patsiendid tõenäoliselt mingil hetkel seisundini, millest alates edasine ravi BDZidega muutub oluliselt vähem tõhusaks.

Ülal kirjeldatud patsiendil esines ka urotrakti infektsioon. Ägeda faasi valgu CRV sisalduse suurenemine võib põhjustada närvisüsteemi põletikureaktsiooni, mis häirib hematoentsefaalbarjääri tööd ning suurendab ajus tsütokiinide ja mikroglia aktiivsust, mis võib olla neurotoksiline ja põhjustada segasusseisundit. On avaldatud artikleid infektsiooni ja deliiriumi seoste kohta krooniliste somaatiliste haigustega ja samuti kirurgilise protseduuri läbinud vanemaealistel patsientidel. Uuringutes on kirjeldatud deliiriumi suuremat esinemissagedust neil, kellel esineb CRV taseme tõus (10). Seejuures puudub piisav info, kas nakkushaiguse esinemine võib mõjutada alkoholi võõrutussündroomi kulgu. Ei saa välistada, et CRV sisalduse suurenemine ei ole seotud ravirefraktaarse seisundiga, kuid kirjanduses selle kohta piisavaid andmeid ei ole.

Ravirefraktaarse alkoholvõõrutussündroomi raviks on pakutud erinevaid võimalusi. Järgnevatest ravimitest on enim uuritud fenobarbitaali ja propofooli koos BDZidega, ülejäänud ühenditega uuringuid on vähem (4).

1. **Barbituraadid** (nt fenobarbitaal) seonduvad mõlemad GABA_A-retseptori kloorikanali kompleksi seondumiskohtadega ja need paiknevad BDZi seondumiskohast eraldi. Väikestes annustes pikendavad need allosteeriliselt GABA indutseeritud kloorikanalite avanemist ja tugevdavad GABA närviülekanne pidurdavat toimet. Suuremates annustes avaldavad need ravimid GABA-mimeetilist toimet (avavad kloorikanalid GABAst sõltumata) (4, 7).

Ravimrefraktaarse DT korral soovitakse fenobarbitaali annuseks 130–160 mg veenisisesi iga 15–20 minuti järel, kuni saavutatakse kontroll sümptomite üle. Barbituraatide kasutamise puhul on risk ülesedatsiooniks, eriti eakatel või sellistel patsientidel, kellel on anamneesis maksa- või kopsuhaigus, kuid sealjuures võib see oht alkoholi võõrutussündroomi puhul olla ülehinnatud (4, 8). Kuigi tõenduspõhist infot barbituraatide ja BDZide kooskasutamise kohta on ravirefraktaarse alkoholvõõrutuse puhul suhteliselt vähe, võib olla tegemist üpris tõhusa meetodiga, kuna need kaks ravimirühma toimivad neid kombineerides sünergistlikult. Seni avaldatud artiklites on kirjeldatud sellise raviviisi korral väiksemat vajadust mehaanilise ventilatsiooni järele ning lühemat intensiivraviosakonnas ja haiglaravil viibimise pikkust võrreldes BDZi monoterapiaga (8). Veel üks põhjus, miks barbituraatide kasutamine monoterapiana ei ole enam eelistatud ravimeetod, on spetsiifilise antidoodi puudumine (11).

2. **Propofool** on toimemehhanismilt sarnane barbituraatidega, avades kloorikanalid GABAst sõltumata ja antagoniseerides ülesreguleeritud erutusmediaatoreid (4). Patsientidele, kelle sümptomaatika ei allu ravile BDZide ega antipsühhootikumidega, võib kaaluda intensiivravi tingimustes propofooli infusiooni (0,3–1,25 mg/kg tunnis). Propofooli eeliseks on selle hästi kontrollitav farmakokineetika. Riskid propofooli infusioonil on võimalik bradükardia teke, hüpotensioon, metaboolne atsidoos, äge pankreatiit ja kõrvalekalded vere lipiidide profiilis. Samas on leitud, et propofool ei ravi võõrutussündroomi otseselt, kuna paljudel patsientidel, kellel lõpetatakse propofooli infusioon, ilmnevad peagi eelnevalt katkestatud võõrutussümp-tomid (11).
3. **Tsentraalse toimega α_2 -agonistid** (klonidiin, deksmedetomidin) stimuleerivad presünaptiliselt paiknevaid α_2 -adrenoretseptoreid, seetõttu väheneb adenülüüli tsüklaasi aktiivsus, mille tulemusena pidurdub noradrenaliini süntees ja vabanemine ning takistub seega adrenergiliste impulsside ülekanne. Lõõgastuvad sümpaatilise innervatsiooniga silelihased, eelkõige veresoonte ja

seedekulglä toonus. Väheneb sümpatiko-tonus ja südame löögisagedus, samuti perifeerse veresoonkonna vastupanu ja venoosne naas südamesse. Samuti avaldub kõrgemat närvitegevust pärssiv toime, võimendub üldanesteetikumide toime, alaneb kehatemperatuur (4, 7).

Tsentraalse toimega α_2 -agonistide tõhusust ei ole piisavalt kliiniliselt uuritud, kuid need on sellele vaatamata kliinistide hulgas kasutatust leidnud (4). Läbivalt on leitud, et deksmedetomidin (0,2–1,4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ tunnis) vähendab BDZide vajadust (nt on näidatud, et lorasepaami oli vaja 2–10 korda vähem, kui kasutati deksmedetomidini) (8). Kui kasutada BDZi ainsa ravimina, suureneb ülese-datsiooni ja respiratoorse distressi oht ja seega intubeerimise vajadus. Deksmetomidin ei toimi GABA-retseptoritele, mistõttu sedatiivne ja anksiolüütiline toime ilmnevad hingamist häirimata (eelis propofooli ees). Sealjuures võib deksmedetomidin tekitada kõrvaltoimena hüpotensiooni ja bradükardiat, mistõttu on selle kasutamisel vaja patsienti jälgida intensiivravivõimeku-sega üksuses. Deksmetomidini ei tohiks kasutada monoterapijana, kuna sel ei ole antiepileptilist toimet. Mõnedes uuringutes on ravi deksmedetomidiniga vähendanud üldist haiglaravi kestust, kuid tulemuste vastukäivuse tõttu oleksid vajalikud edasised uuringud (12).

Deksmetomidinil on lühem pool-väärtusaeg (2–3 tundi) kui klonidiinil (12–16 tundi), mis teeb sellest ohutuma ja lihtsamini tiitritava veenisisesese püsi-infusiooni ravimi. Prekliinilistes uurin-gutes on leitud, et deksmedetomidin leevendab etanooli võõrutussümptomeid rottidel ja sel on neuroprotektiivne toime (13). Kliiniliselt oluliste tulemusnäitajate, näiteks haiglaravi pikkuse ja mehaanilise ventilatsiooni vajaduse tulemused on olnud vastukäivad (12).

4. **Antipsühhootikumid** on kasutatud eelkõige nende dopamiini blokeeriva toime tõttu, kuna dopamiini ülekande hüperaktiivsusega võib kaasneda deliirium (7, 8). Kontrollimatu agiteerituse või delirioosse seisundi korral võib lisaks BDZide manustada antipsühhootikumid, kuid üldiselt ei ole nende kasutamine alkoholi võõrutusseisundi ravis soovitatav (4, 8). Kõige rohkem on kasutatud

haloperidooli suu kaudu (5–10 mg päevas) (14). Ravirefraktaarse võõrutusseisundi korral võib haloperidooli manustada ka lihasesisesi (0,5–5 mg) iga 30–60 minuti järel või 2–20 mg/t ning jätkata samal ajal diasepaamiga 10–20 mg iga 1–2 tunni järel (4, 8).

Haloperidooli kasutamist on sealjuures seostatud mitmete kõrvaltoimete (oht epileptiliste hoogude ja arütmia tekkeks, trahheobronhiit, pneumoonia) riski suurenemisega, samuti on näidatud üldist suuremat suremust (4, 8). Uuemad antipsühhootikumid, nagu risperidoon (1–5 mg päevas) või olansapiin (5–10 mg päevas), on ohutuma kõrvaltoimete profiiliga kui haloperidool, mistõttu on tänapäeval soovitatav eelistada neid ravimeid (12).

5. **Etanooli** ei ole soovituslik DT korral kasutada, kuna selle farmakokineetika on ettearvamatu ning etanooli seostatakse mitmete metaboolsete kõrvaltoimete ja mitmeid elundeid kahjustada võiva toimega (8).
6. **Antikonvulsandid** ei mängi DT põhjustatud epileptiliste hoogude ravis olulist rolli, kuna enamik DTst tingitud epilepsiahooge on iseparanevad ega vaja ravi antikonvulsantidega. See on seotud eespool mainitud ajutüve vahendatud epileptiformse aktiivsusega, mis erineb tüüpilisest epileptilisest aktiivsusest (4, 5). *Status epilepticus*'e korral võib lühiajaliselt kasutada fenobarbitaali või propofooli koos BDZidega. Gabapentiini, karbamasepiini ja valproehappe kasutamisel ravis võib olla kerge alkoholvõõrutuse korral abi, kuid piisavad tõendid DT või raske võõrutuse tõhususe kohta puuduvad (4).
7. **β -blokaatorid** võivad vähendada sümptomeid, kuid ei ennetata epileptiliste hoogude ega DT teket, seega ei ole need näidustatud ravimrefraktaarse DT korral. Siiski tuleb pöörata tähelepanu kardiovaskulaarse haigusega patsientidele, kelle somaatiline ravi peab jätkuma ka sedatsiooni ja vedelikteraapia korral, kuna püsiv tahhükardia ja hüpertensioon on oluline kardiovaskulaarset riski põhjustav seisund, eriti vanemaalaste patsientide hulgas (4).
8. **Baklofeen** on selektiivne GABA_B-retseptori agonist, mis leevendab mööduvat spastilisust (4). Ravirefraktaarse DT

ravis ei ole seda soovitatud kasutada, küll aga on baklofeen näidanud efektiivsust gamma-hüdroksübutüraadi ja selle prekursori gamma-butürolaktooni võõrutusdeliiriumi korral (15).

KOKKUVÕTE

Alkoholi kuritarvitamine on Eestis üks suuremaid haigus- ja majanduskoormust põhjustavaid terviseriske. Alkoholi võõrutusseisund on eri raskusastmega sümptomite kogum, mis tekib alkoholi absoluutsel või suhtelisel ärajätmisel juhul, kui ainet on tarvitatud regulaarselt ja tavaliselt kaua ja/või suurtes annustes. Võõrutusnähud on tingitud KNSi hüperaktiivsusest (peamiselt GABA ja glutamaadi tasakaalu häirumisest). Kui DT sümptomaatika ei ole suudetud leevendada rohkem kui 50 mg diasepaami või 10 mg lorasepaamiga esimese ravitunni jooksul ega veenisisesi manustatud 200 mg diasepaami või 40 mg lorasepaamiga esimese 3–4 tunni jooksul, võib seda nimetada ravirefraktaarseks alkoholvõõrutuseks. Ravijuhendid näevad võõrutuse ravis ette kehalise üldseisundi toetamist ja psühhomotoorse agiteerituse ravi bensodiasepiinidega. Ravirefraktaarse deliiriumi korral on uuritud ja kasutatud erinevaid farmakone, millest on ravitoime eelkõige fenobarbitaalil, propofoolil ja deksmedetomidiniinil.

HUVIDE KONFLIKTI DEKLARATSIOON

Autoritel puudub huvide konflikt seoses artiklis käsitletud teemaga.

SUMMARY

Treatment refractory alcohol withdrawal: case report and literature overview

Laura Jakobson¹
Supervisor: Viljar Veede²

Alcohol abuse is one of the leading health risks in Estonia that burdens healthcare and economy. The alcohol withdrawal syndrome presents as a set of symptoms with varying severity that occur after a total or partial reduction in alcohol consumption

following a period of regular or excessive use. The cause of withdrawal symptoms is hyperactivity of the central nervous system (mainly GABA and glutamate imbalances). Unless delirium tremens (DT) symptoms are adequately controlled with more than 50 mg of diazepam or 10 mg of lorazepam within the first hour of treatment, or intravenous infusion of 200 mg of diazepam or 40 mg of lorazepam within the first 3–4 hours of treatment, treatment refractory alcohol withdrawal may develop. Treatment guidelines on alcohol withdrawal include supportive care and psychomotor agitation management with benzodiazepines. Various drugs have been investigated for treating refractory DT, the most effective being phenobarbital, propofol and dexmedetomidine.

KIRJANDUS / REFERENCES

1. Kainem ja Tervem Eesti. Tervise Arengu Instituut. 02.10.2020. <https://www.tai.ee/et/kainem-ja-tervem-estti>.
2. Orro E, Martens K, Lepane L, Josing M, Reiman M, Hansa A. Alkoholi turg, tarbimine ja kahjud Eestis (aastaraamat 2020). Tallinn: Trükiteenused OÜ: 23, 91.
3. Aluoja A, Allikmets E, Liivamägi J, Saarma M, Vasar V. RHK-10 Psüühika- ja käitumishäired – kliinilised kirjeldused ja diagnostilised juhised. 1993, <https://www.kliinikum.ee/psyhiaatrikliinik/lisad/ravi/RHK/RHK10-FR17.htm>.
4. Hoffman RS, Weinhouse GL. Management of moderate and severe alcohol withdrawal syndromes. UpToDate andmebaas. 11.08.2020. <https://www.uptodate.com/contents/management-of-moderate-and-severe-alcohol-withdrawal-syndromes>.
5. Jesse S, Bråthen G, Ferrara M, et al. Alcohol withdrawal syndrome: mechanisms, manifestations, and management. *Acta Neurol Scand* 2016;135:4–16.
6. Griffin CE, Kaye AM, Bueno FR, Kaye, AD. Benzodiazepine pharmacology and central nervous system-mediated effects. *Ochsner J* 2013;13: 214–23.
7. Rang HP, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. Rang & Dale's Pharmacology. 8th ed. Amsterdam: Elsevier, 2016:177–80; 538–9; 549; 565.
8. Ferreira JA, Wieruszewski PM, Cunningham DW, Davidson KE, Weisberg SF. Approach to the complicated alcohol withdrawal patient. *J Intensive Care Med* 2017;32:3–14.
9. HackJB, Hoffman RS, Nelson LS. Resistant alcohol withdrawal: does an unexpectedly large sedative requirement identify these patients early? *J Med Toxicol* 2006;2:55–60.
10. Ritchie CW, Newman TH, Leurent B, Sampson EL. The association between C-reactive protein and delirium in 710 acute elderly hospital admissions. *Int Psychogeriatr* 2014;26:717–24.
11. Kattimani S, Bharadwaj B. Clinical management of alcohol withdrawal: A systematic review. *Ind Psychiatry J* 2013;22:100–8.
12. Ferenchak TA. The Addition of dexmedetomidine as an adjunctive therapy to benzodiazepine use in alcohol withdrawal syndrome: a literature review. *Review J Addict Nurs* 2017;28:188–95.
13. Rovasalo A, Tohmo H, Aantaa R, Kettunen E, Palojoki R. Dexmedetomidine as an adjuvant in the treatment of alcohol withdrawal delirium: a case report. *Gen Hosp Psychiatry* 2006;28:362–3.
14. Semple D, Smyth R. *Oxford Handbook of Psychiatry*. 4th ed. Oxford: Oxford University Press, 2019:594.
15. Floyd CN, Wood DM, Dargan PI. Baclofen in gamma-hydroxybutyrate withdrawal: patterns of use and online availability. *Eur J Clin Pharmacol* 2018;74:349–56.

¹ psychiatry resident, Faculty of Medicine, University of Tartu, Estonia, ² Psychiatry Clinic, North Estonia Medical Centre, Tallinn, Estonia; Confido Medical Centre, Tallinn, Estonia

Correspondence to: Laura Jakobson jakobson.laura@gmail.com

Keywords: alcohol withdrawal syndrome, treatment refractory withdrawal, treatment