

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

DOI: 10.30906/0869-2092-2019-82-3-28-35

ЗЛОУПОТРЕБЛЕНИЕ АНТИДЕПРЕССАНТАМИ: ПРИЧИНЫ И ВОЗМОЖНЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ

Н. В. Кудряшов^{1, 2*}, А. О. Королев¹, К. А. Касабов¹,
Т. С. Калинина¹, С. Е. Миронов², Т. А. Воронина¹

Антидепрессанты традиционно характеризуются низким риском злоупотребления. Однако случаи неконтролируемого применения антидепрессантов представлены в литературе. К возможным механизмам, лежащими в основе злоупотребления антидепрессантами, можно отнести стимуляцию опиоидных рецепторов, блокаду центральных м-холинорецепторов, а также усиление дофаминергической синаптической передачи в мезолимбической системе. В подавляющем большинстве случаев злоупотребления антидепрессантами пациенты имели в анамнезе алкогольную или наркотическую зависимость, либо периодически применяли разнообразные психоактивные вещества с рекреационными целями. Таким образом, применение антидепрессантов у лиц с алкогольной, наркотической или иной зависимостью в анамнезе требует особой осторожности в выборе препарата, а также разработанной терапевтической стратегии для преодоления сформировавшегося пристрастия.

Ключевые слова: антидепрессанты; зависимость; злоупотребление; наркомания.

ВВЕДЕНИЕ

Антидепрессанты — обширная группа психотропных средств, включающая препараты с неоднородным спектром психофармакологической активности, который, помимо антидепрессивного, может характеризоваться преобладанием психостимулирующего, седативного или анксиолитического эффектов [27]. Несмотря на то, что некоторые из перечисленных эффектов могут являться потенциально “привлекательными” для немедицинского применения, антидепрессанты считают препаратами с низким риском злоупотребления [27]. В то же время результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о возможной зависимости поведенческих и антиноцицептивных эффектов некоторых антидепрессантов от функциональной активности опиоидергической системы, поскольку они могут быть полностью устранены налоксоном [14, 37, 40, 56]. Более того, активно обсуждают возможную роль эндогенных опиоидов в патогенезе депрессии, а опиоидергическую систему рассматривают в качестве одной из возможных терапевтических мишеней для антидепрессантов нового поколения [42]. По-видимому, это связано с локализацией опиоидергической системы в структурах мезокортиколимбической

системы, ответственной за формирование эмоциональных реакций и мотивации. С другой стороны, тесное функциональное взаимодействие между опиоидергической и моноаминергической системами может отчасти обуславливать активность антидепрессантов в отношении “системы вознаграждения”.

Хорошо известно, что часть пациентов с большим депрессивным расстройством (БДР) имеют в анамнезе алкоголизм или наркотическую зависимость. Согласно данным эпидемиологического исследования NESARC (National Epidemiologic Survey on Alcoholism and Related Conditions), в США 40,3 % больных БДР имели отягощенный анамнез в виде алкоголизма, а 17,2 % — наркомании, коморбидность БДР с этими состояниями составляла 14,1 и 4,6 %, соответственно [38]. Терапевтическое применение антидепрессантов у таких пациентов может быть сопряжено с рисками формирования неконтролируемого использования препаратов.

Применение антидепрессантов, как с терапевтическими, так и немедицинскими целями, может сопровождаться явлениями, которые соответствуют критериям лекарственной зависимости DSM-IV: синдром отмены [15, 79, 83], развитие привыкания к искомому эффекту или токсическому действию [26, 51, 69], а также продолжение приема препарата, несмотря на наличие физических или психических нарушений [59, 65, 69].

В связи с этим необходимы систематизация сведений о злоупотреблении антидепрессантами, а также анализ возможных причин и последствий этого явления.

¹ ФГБНУ “НИИ фармакологии имени В. В. Закусова”, Россия, 125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8.

² ФГАОУ ВО “Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет)”, Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

* e-mail: kunvi@mail.ru

Трициклические антидепрессанты

Трициклические антидепрессанты (ТЦА) — одна из первых групп антидепрессантов, обладающих высокой тимоаналептической активностью, но при этом малой шириной терапевтического действия. ТЦА представлены такими препаратами как амитриптилин, имипрамин, кломипрамин, дезипрамин, нортриптилин и др. Антидепрессивный эффект ТЦА, главным образом, связывают с нарушением обратного нейронального захвата норадреналина и серотонина в синапсах ЦНС. Кроме того, ТЦА блокируют гистаминовые H_1 -рецепторы, м-холинорецепторы, α -адренорецепторы и потенциал-зависимые натриевые каналы, что обуславливает достаточно высокую токсичность и опасность последствий передозировки ТЦА [71].

Первые случаи злоупотребления амитриптилином были описаны в 1970-х гг., когда этот препарат широко применяли (29 место в списке наиболее часто прописываемых препаратов в США) в качестве антидепрессанта [21]. По данным М. J. Cohen, et al. [21], 25 % пациентов (из 346 обследованных), проходивших курс лечения и реабилитации от героиновой зависимости, принимали амитриптилин с целью достижения эйфоризирующего эффекта. Последующие эпизоды злоупотребления ТЦА, в подавляющем большинстве случаев, были описаны у лиц, имевших в анамнезе зависимость от психоактивных веществ (ПАВ). Злоупотребление амитриптилином было наиболее часто встречающимся, по сравнению с другими ТЦА, которое, как правило, начиналось с самостоятельного увеличения дозы препарата (в отдельных случаях до 150 мг внутрь) с целью достижения субъективно приятных ощущений.

Примечательно, что случаи злоупотребления ТЦА были связаны с применением антидепрессантов с третичным атомом азота в химической структуре — амитриптилина, имипрамина, доксепина и т.д. По-видимому, это обусловлено более выраженным м-холинблокирующим эффектом этих препаратов [61]. Дополнительным аргументом в поддержку центрального холинблокирующего механизма в феномене злоупотребления ТЦА могут служить случаи злоупотребления антихолинэргическими препаратами центрального действия, которые широко описаны в литературе [4, 16, 25, 32, 47, 50, 58, 68]. В частности, были зарегистрированы случаи злоупотребления противопаркинсоническими антихолинэргическими средствами, такими как тригексифенидил (циклодол) и бензатропин, с целью достижения центральных эффектов: от легкой эйфории до делирия с дезориентацией и галлюцинациями [32, 50, 68]. Другим примером является злоупотребление м-холинблокатором тропикамидом, раствор которого (глазные капли) пациенты вводили внутривенно для достижения эйфории [4, 16]. Злоупотребление тропикамидом у таких пациентов сочеталось с приемом героина или амфетамина и его про-

изводных, в последнем случае пациенты быстро переходили на употребление одного тропикамида, который они вводили непрерывно до состояния выраженной интоксикации, спутанности сознания и истощения [4]. ТЦА, как и холинблокаторы центрального действия, в высоких дозах способны оказывать стимулирующее влияние на ЦНС и вызывать делирий, что, по-видимому, объясняет случаи злоупотребления этими антидепрессантами.

Токсические эффекты обусловлены фармакологическими свойствами ТЦА [43]: 1) ингибированием обратного захвата норадреналина в нервных окончаниях (синусовая тахикардия, тремор); 2) блокадой α -адренорецепторов (ортостатическая гипотензия); 3) блокадой потенциал-зависимых натриевых каналов (проаритмогенное действие и понижение судорожного порога); 4) антихолинэргическим действием (делирий). Таким образом, ТЦА обладают высокой степенью токсичности при передозировке, которая может привести к летальному исходу, основной причиной которого является развитие аритмий [54].

Ингибиторы моноаминоксидазы

Ингибиторы моноаминоксидазы (иМАО) были разработаны в качестве антидепрессантов более 50 лет назад и относятся к группе так называемых “классических антидепрессантов” [46]. Ингибиторы МАО могут быть разделены на неселективные (ингибируют обе изоформы — МАО-А и МАО-В) и селективные (ингибируют только МАО-А) препараты. Основными субстратами МАО-А являются адреналин, норадреналин и серотонин, а для МАО-В — фенилэтиламин, тирамин и бензиламин. Дофамин инактивируется обеими изоформами МАО [46].

Считают, что для иМАО, как и других антидепрессантов, не характерен риск злоупотребления, однако в литературе такие случаи описаны [9, 11, 12, 17, 18, 20, 23, 28, 30, 34, 67, 81]. Транилципромин, в некоторых случаях фенелзин, чаще других встречаются в сообщениях о злоупотреблении иМАО, оба препарата — неселективные и необратимые ингибиторы МАО. В подавляющем большинстве случаев пациенты самостоятельно увеличивали дозу (от 150 до 550 мг/сут) препарата (транилципромина) с целью достижения стимулирующего амфетаминоподобного эффекта [20, 23, 28, 34]. Следует отметить, что злоупотребление транилципромином было выявлено у лиц с алкогольной и никотиновой зависимостью в анамнезе или ранее злоупотреблявших другими ПАВ [20, 28, 30, 34]. В отдельных случаях злоупотребление транилципромином сочеталось с немедицинским применением бензодиазепинов в высоких дозах, в частности хлордиазепоксида или диазепама [34]. Одним из основных факторов формирования зависимости от иМАО был синдром отмены (депрессия, тревога, снижение работоспособности, диарея, болевой синдром), побуж-

давший пациентов возобновить прием препаратов [12, 30, 34].

В качестве возможной причины “привлекательности” транилципромина и фенелзина ряд авторов рассматривает химическую структуру, близкую к амфетамину. Оба препарата — производные фенилалкиламина, однако обладают механизмом действия, отличным от амфетамина, следовательно, и основа злоупотребления иМАО может быть иной [9, 30, 34, 67]. Любопытным является факт сниженной активности МАО-А и МАО-В у людей, страдающих никотиновой зависимостью [36]. Более того, иМАО, включая транилципромин, способны усиливать мотивацию к самоподкреплению никотином у крыс, что косвенно подтверждает возможную роль этого фермента в структуре злоупотребления и зависимости [36]. По-видимому, злоупотребление неселективными иМАО связано с их способностью предотвращать инактивацию моноаминов, которые в свою очередь способны активировать “систему вознаграждения”. В условиях *in vitro* было показано, что ингибирование МАО-А и МАО-В приводит к удлинению ответов дофаминергических нейронов вентральной области покрышки крыс на дофамин, совместное применение амфетамина и иМАО не приводило к выраженному потенцированию этого эффекта [52], что также может указывать на различие механизмов, лежащих в основе злоупотребления этими веществами. Интересно, что способность иМАО усиливать мотивацию самоподкрепления никотином может зависеть от функциональной активности α -адренорецепторов [78], а также серотониновых 5-НТ_{2А} и 5-НТ_{2С} рецепторов, последние, располагаясь на дофаминергических нейронах, могут изменять высвобождение дофамина в различных структурах мозга, в том числе являющихся частью “системы вознаграждения” [49].

Немедицинское и неконтролируемое применение неселективных иМАО сопряжено с серьезными рисками. В частности, прием транилципромина требует соблюдения диеты, исключающей тираминсодержащие продукты, в противном случае возможно развитие гипертонического криза [46]. Кроме того, описаны многочисленные случаи делирия и тромбоцитопении, которые возникали у пациентов при передозировке или синдроме отмены транилципромина [20, 23, 28]. Как полагают, делирий, возникающий при резком прекращении приема транилципромина, может быть обусловлен механизмами, ответственными за формирование сходного эффекта при резком прекращении приема амфетамина [24]. Амфетамин обладает свойствами агониста ауторецепторов, расположенных на дофаминергических и норадренергических синапсах, и устранение этого эффекта, при отмене амфетамина, приводит к повышению концентрации дофамина и норадреналина в синаптической щели, что и способствует развитию делирия.

Бупропион

Бупропион — ингибитор обратного захвата дофамина и норадреналина, однако обратный захват дофамина подавляет в большей степени [70]. Было показано, что введение бупропиона приводит к повышению внеклеточной концентрации дофамина в прилежащем ядре крыс [55], ключевой структуры “системы вознаграждения”, играющей важную роль в злоупотреблении и формировании зависимости. Гипотетически некоторые эффекты бупропиона могут быть сопоставимы с эффектами адреномиметических средств непрямого действия — кокаина, амфетамина [27]. Как и другие антидепрессанты, бупропион относят к категории лекарственных средств с низким риском, тем не менее известны случаи злоупотребления бупропионом. Ввиду малой доступности психостимуляторов и бензодиазепинов среди заключенных исправительных учреждений США, бупропион послужил в качестве альтернативной замены. Однако злоупотребление бупропионом описано не только у заключенных, но и среди обычного населения [10, 39, 44, 60, 77, 80, 84]. Как правило, больные, имевшие в анамнезе зависимость от кокаина или других ПАВ, применяли бупропион нецелевым образом — путем вдыхания в носовую полость порошка из измельченных таблеток. Описан один случай внутривенного введения растворенных в воде таблеток бупропиона в дозе, многократно превышающей терапевтическую (1200 мг/сут) [10]. Во всех случаях лица, злоупотреблявшие бупропионом или принимавшие препарат в терапевтических целях после кокаиновой зависимости, описывали стимулирующее действие бупропиона, которое ассоциировалось с эффектами кокаина. Близкие эффекты бупропиона и кокаина могут указывать на общие механизмы формирования пристрастия к этим веществам — ингибирование обратного захвата дофамина и норадреналина, которое может оказывать прямое и не прямое стимулирующее действие на мезолимбическую систему.

Путь введения играет важную роль в структуре злоупотребления бупропионом, поскольку интраназальное введение позволяет достичь более высоких концентраций препарата в плазме крови из-за отсутствия эффекта первого прохождения и снижения абсорбции в ЖКТ [27]. Вместе с этим подобный способ введения сопряжен с повышенными рисками развития токсических эффектов препарата. Известно, что бупропион способен дозозависимо снижать судорожный порог. Риск развития судорожной реакции выше при применении лекарственной формы с немедленным высвобождением, по сравнению с модифицированным (замедленным) высвобождением [27]. С учетом специфики интраназального введения (быстрым достижением высокой концентрации препарата в плазме) риски развития судорог при злоупотреблении бупропионом значительно повышаются. Так, описаны случаи развития генерализованных тонико-клонических судорог и дели-

рия при интраназальном введении бупропиона [44, 60].

Ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина

Ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина представлены венлафаксином, дезвенлафаксином и дулоксетином. Венлафаксин — производное фенилэтиламина, ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина, в меньшей степени — дофамина [66]. Влияние венлафаксина на обратный захват моноаминов неоднородное и носит дозозависимый характер, ингибирование обратного захвата серотонина достигается в низких дозах (< 150 мг/сут), обратного захвата норадреналина — в средних дозах (> 150 мг/сут), дофамина — в высоких (> 300 мг/сут) [29]. Следует отметить, что дофаминомиметический эффект венлафаксина обусловлен, с одной стороны, блокадой дофаминового транспортера в синапсах ЦНС, с другой — серотонинового и норадреналинового транспортеров, которые также способны осуществлять функцию обратного захвата дофамина в структурах мозга с низкой плотностью дофаминовых транспортеров — префронтальной коре [29]. Дезвенлафаксин — основной метаболит венлафаксина — обладает более выраженным эффектом в отношении норадреналинового транспортера и, следовательно, сильнее увеличивает оборот дофамина в префронтальной коре [66]. В ряде доклинических исследований было показано, что венлафаксин обладает высоким аффинитетом к дофаминовым D₂-рецепторам, а хроническое введение препарата приводит к адаптивным изменениям D₃-рецепторов, а также десенситизации серотониновых 5-HT_{1A}-рецепторов и β-адренорецепторов. Резкое прекращение приема венлафаксина приводит к развитию синдрома отмены, который характеризуется тошнотой, болями в животе, депрессией, суицидальными мыслями, паническими атаками, сексуальной дисфункцией, эпизодическими психотическими симптомами [66]. Дофаминергическая активность и синдром отмены могут быть основополагающими факторами злоупотребления венлафаксином. В литературе официально зарегистрированы всего несколько примеров злоупотребления венлафаксином. G. Quaglio, et al. [59] был описан случай злоупотребления венлафаксином 53-летним пациентом с рекуррентной депрессией, которой предшествовали алкогольная зависимость и злоупотребление аминопептином. Пациент самостоятельно увеличил суточную дозу антидепрессанта до 3750 мг с целью достижения амфетаминоподобного эффекта, после чего был госпитализирован с симптомами передозировки венлафаксином: потеря массы тела, головокружение, тремор, мышечная астения. В другом клиническом примере представлен 38-летний пациент с депрессией и амфетаминовой зависимостью, который увеличил дозу венлафаксина до 4050 мг/сут с целью достижения стимулирующего амфетаминоподобного эффекта

[65], после чего был госпитализирован с симптомами передозировки препаратом: боль за грудиной, учащенное сердцебиение и повышение артериального давления (АД). В. Namdari [53] представлен пациент с шизофренией и злоупотреблением ПАВ в анамнезе, который использовал венлафаксин в дозах 2250–3375 мг/сут для достижения стимулирующего эффекта. Представленные эпизоды злоупотребления венлафаксином были связаны с применением препарата в сверхвысоких дозах, однако известен случай интраназального использования венлафаксина в небольшой дозе (25 мг) для достижения эйфоризирующего эффекта [8], что лишний раз подчеркивает значимость пути введения в структуре проблемы злоупотребления психотропными средствами. Помимо представленных выше случаев злоупотребления венлафаксином с целью достижения амфетаминоподобного эффекта, описаны 2 примера неконтролируемого применения антидепрессанта с развившимся синдромом отмены. В первом пациент без предшествующего опыта злоупотребления алкоголем или ПАВ принимал венлафаксин без назначения врача для коррекции депрессивного расстройства, однако впоследствии увеличил суточную дозу препарата до 1500 мг, что привело к симптомам передозировки — повышению АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС) [69]. Прекращению приема венлафаксина препятствовал синдром отмены, который описывался пациентом как более тяжелое состояние по сравнению с исходным депрессивным расстройством, и в конце концов привел к попытке суицида. Во втором случае венлафаксин был назначен пожилой пациентке, ранее не злоупотреблявшей алкоголем или ПАВ, для лечения головной боли в дозе 75 мг/сут, затем из-за снижения эффекта доза препарата была увеличена врачом до 225 мг/сут, впоследствии пациентка самостоятельно увеличивала суточную дозу вплоть до 2100 мг [26]. Как и в первом случае, прекращению приема венлафаксина препятствовал синдром отмены, избегая которого, пациентка продолжала прием антидепрессанта.

Таким образом, можно выделить 2 фактора, способствующих злоупотреблению венлафаксином: 1) увеличение оборота дофамина в префронтальной коре при применении препарата в сверхвысоких дозах или после интраназального введения; 2) наличие тяжелого синдрома отмены, который развивался только при применении препарата в дозах, многократно превышающих терапевтические. Основную опасность при применении венлафаксина в высоких дозах представляет повышение АД и ЧСС.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) — наиболее часто назначаемые антидепрессанты, являющиеся средствами первой линии фармакотерапии БДР и тревожных расстройств [71].

Основным механизмом действия СИОЗС является блокада серотонинового транспортера и десенситизация серотониновых 5-HT_{1A}-ауторецепторов, что приводит к долгосрочным изменениям в серотонинергической синаптической передаче и, по-видимому, определяет терапевтический эффект СИОЗС [71]. Однако СИОЗС обладают гетерогенными психофармакологическими свойствами, что обусловлено влиянием не только на серотониновую, но и другие нейромедиаторные системы. В контексте проблемы злоупотребления психотропными средствами, наибольший интерес вызывает активность СИОЗС в отношении дофаминовой системы. Так, флуоксетин повышает внеклеточную концентрацию дофамина и норадреналина в префронтальной коре, что связывают с наличием у него свойств антагониста серотониновых 5-HT_{2C}-рецепторов [19], а сертралин является ингибитором обратного захвата дофамина [64, 73]. В литературе описаны 7 случаев злоупотребления флуоксетином [33, 51, 57, 72, 74, 82] и 1 случай — сертралином [22].

Во всех описанных случаях, кроме одного, флуоксетин применяли внутрь, в другом — пациент растворял содержимое капсулы в воде и вводил полученный раствор внутривенно [57]. У пациентов был отягощенный анамнез — опыт злоупотребления аминептином, кокаином, героином или другими ПАВ. Как правило, злоупотребление начиналось с самостоятельного увеличения дозы назначенного антидепрессанта с 20 до 280 мг/сут, а затем и до 480 мг/сут, что обусловлено развитием толерантности к стимулирующему эффекту флуоксетина [51]. Однако не во всех случаях злоупотребления флуоксетин был использован в высоких дозах. Так, M. J. Goldman, et al. [33] была описана пациентка с дистимией, тревожным расстройством личности и злоупотреблением различными ПАВ, которой был назначен флуоксетин в дозе 20 мг/сут. Однако флуоксетин в данной дозе вызывал у больной чрезмерный стимулирующий эффект, поэтому доза была самостоятельно уменьшена пациенткой до 10, а затем до 1 мг/сут. Флуоксетин, принимаемый пациенткой в дозе 1 мг/сут в течение 7 мес (рассасывание порошка, извлеченного из капсулы), вызывал психостимулирующий эффект, эйфорию и облегчал социальные взаимодействия. Авторы предположили, что подобная активность флуоксетина в низких дозах может быть следствием хронической дистимии или эффектом плацебо. В некоторых случаях, неконтролируемое применение флуоксетина в высоких дозах приводило к развитию серотонинового синдрома [72].

Единственный случай злоупотребления сертралином был описан P. D'Urso [22]. 19-летний пациент, принимавший различные ПАВ, включая бензодиазепины и героин, с рекреационными целями. Однако основным препаратом, который он использовал в течение 6 мес, был сертралин. Пациент принимал препарат в сверхвысоких дозах — 56 таблеток (100 мг каждая) утром, 56 таблеток — вечером, что приводило к

развитию стимулирующего эффекта, который сопровождался расторможенностью, эйфорией, галлюцинациями, тремором, возбуждением. Эффекты сертралина уменьшались в течение 8 ч, однако слуховые галлюцинации, умственная гиперактивность и бессонница в сочетании с физической усталостью сохранялись на протяжении нескольких дней. Каких-либо явлений, связанных с развитием серотонинового синдрома, описано не было.

Тианептин

Тианептин (коаксил) — атипичный антидепрессант сбалансированного действия, злоупотребление которым переросло в масштабную проблему “коаксильной зависимости” и привело к ограничению оборота тианептина на территории России [1, 3, 6]. Долгое время в качестве основного механизма, определяющего антидепрессивный эффект тианептина, рассматривали способность препарата усиливать обратный нейрональный захват серотонина, однако в 2014 г. было установлено, что тианептин является агонистом μ -опиоидных рецепторов [31]. Позже было показано, что поведенческие эффекты и анальгетическая активность тианептина, а также его основного метаболита у грызунов опосредована активацией μ -опиоидных рецепторов [63]. Таким образом, наличие “скрытых” свойств агониста опиоидных рецепторов, по-видимому, послужило одной из основных причин злоупотребления тианептином.

В зарубежной литературе представлены лишь несколько случаев злоупотребления тианептином у лиц, принимавших препарат (50 мг/сут) в терапевтических целях, но затем самостоятельно увеличивших дозу до сверхвысоких значений — 650–3000 мг/сут [13, 35, 41, 45, 48, 62, 76]. Практически в каждом представленном случае злоупотреблению тианептином предшествовали зависимость от опиоидов, кокаина, аминептина или алкоголя. В одном из клинических случаев рассмотрен неонатальный абстинентный синдром, развившийся вследствие скрытого употребления тианептина в высоких дозах (650 мг/сут) женщиной в период беременности [13]. Купирование неонатального абстинентного синдрома было достигнуто введением морфина, однако анализ мочи новорожденного на опиоиды был отрицательным, что исключает употребление матерью опиоидов и косвенно подтверждает роль опиоидных рецепторов в формировании пристрастия к тианептину. Другим подтверждением этого механизма являются субъективные физические и психические ощущения, возникающие после применения тианептина в сверхвысоких дозах (3000 мг/сут), которые напоминали пациенту таковые после применения героина [35]. Во всех случаях, кроме одного, пациенты принимали препарат внутрь, в оставшемся — внутриаартериально [41].

Несмотря на единичные случаи злоупотребления тианептином во Франции и Турции [13, 35, 41, 45, 48,

62, 76], на территории России и стран СНГ эта проблема приобрела более масштабный характер [1, 6, 75], что было обусловлено слабым контролем за рецептурным отпуском тианептина. Итогом послужило Постановление Правительства Российской Федерации от 30 июня 2010 г. № 486, согласно которому тианептин был внесен в список III перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю. Характерной особенностью злоупотребления этим препаратом в нашей стране являлось внутривенное введение раствора тианептина, кустарно приготовленного растворением таблеток в водопроводной воде [1, 6, 7]. Преднамеренное применение препарата в сверхвысоких дозах (до 3000 мг/сут) с целью достижения эйфоризирующего и транквилизирующего эффектов, напоминающих эффекты героина, было зарегистрировано, главным образом, у лиц, страдающих зависимостью от опиоидов или других ПАВ [1, 6]. Первые признаки абстинентного синдрома развивались, как правило, через 1–3 недели систематического применения тианептина [1, 5]. Отечественные и зарубежные авторы сходятся во мнении, что интоксикация и синдром отмены при “коаксильной зависимости” схожи с опьянением и абстинентным синдромом при опиоидной зависимости [1, 6, 13, 48, 75]. Первые признаки абстинентного синдрома при отмене тианептина развивались уже через 1,5–3 ч после последнего приема препарата, а продолжительность составляла от 4 до 14 дней [5]. Введение антагониста опиоидных рецепторов — налтрексона приводило к утяжелению этого состояния [2], что также позволяет проводить параллели с опиоидной зависимостью. Однако синдром отмены тианептина имеет свои характерные особенности: ведущими являются аффективные и поведенческие расстройства при слабых болевых и вегетативных симптомах [1]. На основании перечисленных особенностей ряд авторов делает вывод о том, что “коаксильная зависимость” приобрела признаки самостоятельного заболевания [1, 6].

Злоупотребление тианептином приводит к тяжелым последствиям, которые условно можно разделить на 2 категории: 1) независимые от пути введения — синдром отмены, трудно поддающийся коррекции, и компульсивное влечение к препарату, которые имеют опасные социальные последствия [1, 6, 48]; 2) возникающие при внутрисосудистом введении кустарно приготовленного раствора — гепатотоксичность, необратимые гнойно-некротические, септические, сосудистые осложнения, которые служат причиной инвалидизации, а в некоторых случаях приводят к летальному исходу [6, 7].

Таким образом, наличие у тианептина свойств агониста μ -опиоидных рецепторов, по-видимому, предопределило наркотический потенциал этого антидепрессанта. Несмотря на то что основными факторами, способствовавшими злоупотреблению, были зависимость от опиоидов или иных ПАВ, а также применение тиа-

нептина в сверхвысоких дозах (в десятки и даже сотни раз превышавшие терапевтические), негативный опыт “коаксильной зависимости” ставит под сомнение рассмотрение опиоидергической системы головного мозга в качестве потенциальной терапевтической мишени для антидепрессантов нового поколения. Модификация химической структуры тианептина с целью создания новых препаратов также не представляется перспективной, поскольку тианептин является “модификацией” молекулы аминептина — антидепрессанта, производство которого было прекращено в 1990 г. в связи с большим количеством зарегистрированных случаев злоупотребления [1].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Антидепрессанты — одна из наиболее широко применяемых групп психотропных средств, которые, по мнению многих авторов, обладают низким риском злоупотребления. Однако в литературе были представлены случаи злоупотребления антидепрессантами. К основным факторам, способствующим немедицинскому/неконтролируемому применению антидепрессантов, относятся: 1) гетерогенные психофармакологические свойства, среди которых наиболее значимыми для злоупотребления, по-видимому, являются прямые и непрямые дофаминомиметические, центральный м-холиноблокирующий эффекты, а также активность в отношении опиоидергической системы; 2) наличие синдрома отмены, который в отдельных случаях характеризуется тяжелым течением и способствует возобновлению неконтролируемого применения препаратов. Злоупотребление антидепрессантами в подавляющем большинстве случаев было выявлено у лиц, страдающих наркотической, реже алкогольной или иной зависимостью, либо периодически принимающих другие ПАВ по немедицинским показаниям. Учитывая, что алкоголизм и наркомания могут предшествовать или сопутствовать депрессивным расстройствам, следует с особой осторожностью подходить к вопросу назначения и выбора антидепрессантов у пациентов с зависимостью в анамнезе. Проблема злоупотребления антидепрессантами требует разработки и внедрения экспериментальных моделей абстинентного синдрома (при различных видах зависимости) для оценки потенциала злоупотребления новых соединений с антидепрессивной активностью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Д. Д. Богинская, С. О. Мохначев, *Наркология*, **11**(3), 32–42 (2012).
2. А. Г. Гофман, *Соц. и клин. психиатр.*, **19**(1), 109–110 (2009).
3. М. В. Ибрагимов, Н. И. Ракова, О. А. Шарова, Т. В. Чернобровкина, *Псих. здоровье*, **6**(9), 35–38 (2008).
4. С. О. Мохначев, М. Л. Рохлина, Н. Н. Усманова, *Наркология*, **11**(2), 44–49 (2012).
5. М. Л. Рохлина, Д. Д. Богинская, Н. Н. Усманова, С. О. Мохначев, *Ж. неврол. и псих.*, **7**, 55–59 (2013).

6. И. К. Сосин, Ю. Ф. Чуев, В. В. Шаповалов (мл.) и др., *Международ. мед. ж.*, **17**(1), 20 – 24 (2011).
7. В. А. Ступин, И. С. Абрамов, С. В. Горюнов и др., *Наркология*, **7**(3), 49 – 56 (2008).
8. J. S. Anand, B. Habrat, M. Sut, R. Korolkiewicz, *Przegl. Lek.*, **66**(6), 290 – 292 (2009).
9. A. Z. Antosik-Wojcinska, D. Bzinkowska, M. Chojnacka, et al., *Psychiatr. Pol.*, **47**(1), 127 – 134 (2013).
10. D. Baribeau, K. F. Araki, *J. Addict. Med.*, **7**(3), 216 – 217 (2013); DOI: 10.1097 / ADM.0b013e3182824863.
11. G. Baumbacher, M. S. Hansen, *Am. J. Drug Alcohol Abuse*, **18**(4), 399 – 406 (1992).
12. O. Ben-Arie, G. C. George, *Br. J. Psychiatry*, **135**, 273 – 274 (1979).
13. C. Bence, A. Bonord, C. Rebillard, et al., *Pediatrics*, **137**(1), e20151414 (2016); DOI: 10.1542 / peds.2015 – 1414.
14. E. Berrococo, M. O. Rojas-Corrales, J. A. Mico, *Neurosci. Let.*, **363**(1), 25 – 28 (2004); DOI: 10.1016 / j.neulet.2004.03.041.
15. I. Bitter, D. Filipovits, P. Czobor, *Expert. Opin. Drug Saf.*, **10**(6), 839 – 850 (2011); DOI: 10.1517 / 14740338.2011.582037.
16. M. Bozkurt, V. Karabulut, C. Evren, et al., *Subst. Abuse*, **36**(2), 170 – 173 (2015); DOI: 10.1080 / 08897077.2014.924465.
17. K. T. Brady, R. B. Lydiard, C. Kellner, *Am. J. Psychiatry*, **148**(9), 1268 – 1269 (1991).
18. N. C. Briggs, J. W. Jefferson, F. H. Koenecke, *J. Clin. Psychiatry*, **51**(10), 426 – 429 (1990).
19. F. P. Bymaster, W. Zhang, P. A. Carter, et al., *Psychopharmacology (Berl)*, **160**(4), 353 – 361 (2002); DOI: 10.1007 / s00213 – 001 – 0986-x.
20. A. Chatterjee, M. C. Tosyali, *J. Clin. Psychopharmacol.*, **15**(2), 143 – 144 (1995).
21. M. J. Cohen, R. Hanbury, B. Stimmel, *JAMA*, **240**(13), 1372 – 1373 (1978).
22. P. D'Urso, *J. Clin. Pharm. Ther.*, **21**(5), 359 – 360 (1996).
23. E. Davids, J. Roschke, C. Klawe, et al., *J. Clin. Psychopharmacol.*, **20**(2), 270 – 271 (2000).
24. S. C. Dilsaver, *Acta Psychiatr. Scand.*, **78**(1), 1 – 7 (1988).
25. M. Dose, H. D. Tempel, *Pharmacopsychiatry*, **33**, 43 – 46 (2000); DOI: 10.1055 / s-2000 – 7583.
26. A. Eşsizoglu, A. Yaşan, İ. Bülbül, et al., *Düşünen. Adam.*, **25**(4), 376 – 378 (2012).
27. E. A. Evans, M. A. Sullivan, *Subst. Abuse Rehabil.*, **5**, 107 – 120 (2014); DOI: 10.2147 / SAR. S37917.
28. F. Eyer, E. Jetzinger, R. Pfab, T. Zilker, *Clin. Toxicol. (Phila)*, **46**(3), 261 – 263 (2008); DOI: 10.1080 / 15563650601118085.
29. G. Francesconi, L. Orsolini, D. Papanti, et al., *Hum. Psychopharmacol.*, **30**(4), 255 – 261 (2015); DOI: 10.1002 / hup. 2476.
30. M. Gahr, C. Schonfeldt-Lecuona, M. A. Kolle, R. W. Freudenmann, *Pharmacopsychiatry*, **46**(4), 123 – 129 (2013); DOI: 10.1055 / s-0032 – 1333265.
31. M. M. Gassaway, M. L. Rives, A. C. Kruegel, et al., *Transl. Psychiatry*, **4**, e411 (2014); DOI: 10.1038 / tp. 2014.30.
32. P. Gjerden, J. G. Bramness, L. Slordal, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **67**(2), 228 – 233 (2009); DOI: 10.1111 / j.1365 – 2125.2008.03342.x.
33. M. J. Goldman, L. Grinspoon, S. Hunter-Jones, *Am. J. Psychiatry*, **147**(10), 1377 (1990).
34. N. Griffin, R. J. Draper, M. G. Webb, *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)*, **283**(6287), 346 (1981).
35. E. Guillem, J. P. Lepine, *Encephale*, **29**(5), 456 – 459 (2003).
36. K. Guillem, C. Vouillac, M. R. Azar, et al., *J. Neurosci.*, **25**(38), 8593 – 8600 (2005); DOI: 10.1523 / JNEUROSCI.2139 – 05.2005.
37. M. Hamon, H. Gozlan, S. Bourgoin, et al., *Neuropharmacology*, **26**(6), 531 – 539 (1987).
38. D. S. Hasin, R. D. Goodwin, F. S. Stinson, B. F. Grant, *Arch. Gen. Psychiatry*, **62**(10), 1097 – 1106 (2005); DOI: 10.1001 / archpsyc.62.10.1097.
39. S. Hill, H. Sikand, J. Lee, *Prim. Care Companion J. Clin. Psychiatry*, **9**(1), 67 – 69 (2007).
40. S. Ide, S. Fujiwara, M. Fujiwara, et al., *J. Pharmacol. Sci.*, **114**(1), 107 – 110 (2010).
41. G. Ilhan, S. Ergene, T. Durakoglugil, et al., *Anadolu Kardiyol. Derg.*, **13**(8), 814 – 815 (2013); DOI: 10.5152 / akd.2013.4856.
42. E. M. Jutkiewicz, B. P. Roques, *Neuropsychopharmacology*, **37**(1), 303 – 304 (2012); DOI: 10.1038 / npp. 2011.244.
43. G. W. Kerr, A. C. McGuffie, S. Wilkie, *Emerg. Med. J.*, **18**(4), 236 – 241 (2001).
44. D. Kim, B. Steinhart, *CJEM*, **12**(2), 158 – 161 (2010).
45. C. Kisa, D. O. Bulbul, C. Aydemir, E. Goka, *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, **31**(3), 776 – 778 (2007); DOI: 10.1016 / j.pnpbp. 2007.01.002.
46. K. Krishnan, *Essentials of Clinical Psychopharmacology*, American Psychiatric Publishing Inc., Arlington (2013).
47. W. Land, D. Pinsky, C. Salzman, *Hosp. Community Psychiatry*, **42**(6), 580 – 581 (1991).
48. L. Leterme, Y. S. Singlan, V. Auclair, et al., *Ann. Med. Interne (Paris)*, **154**, 58 – 63 (2003).
49. S. Lotfipour, M. M. Arnold, D. J. Hogenkamp, et al., *Neuropharmacology*, **61**(1 – 2), 95 – 104 (2011), DOI: 10.1016 / j.neuropharm.2011.03.007.
50. P. A. Marken, S. C. Stoner, M. T. Bunker, *CNS Drugs*, **5**(3), 190 – 199 (1996); DOI: 10.2165 / 00023210 – 199605030 – 00005.
51. P. Menecier, L. Menecier-Ossia, P. Bern, *Encephale*, **23**(5), 400 – 401 (1997).
52. N. B. Mercuri, M. Scarponi, A. Bonci, et al., *J. Neurosci.*, **17**(7), 2267 – 2272 (1997).
53. B. Namdari, *J. Addict. Dis.*, **32**(4), 393 – 395 (2013); DOI: 10.1080 / 10550887.2013.849974.
54. J. Nelson, *Tricyclic and tetracyclic drugs*, in *Essentials of Clinical Psychopharmacology*, A. Schatzberg and C. Nemeroff (ed.), American Psychiatric Publishing Inc: Arlington, VA, USA (2013).
55. G. G. Nomikos, G. Damsma, D. Wenkstern, H. C. Fibiger, *Neuropsychopharmacology*, **2**(4), 273 – 279 (1989).
56. P. Onali, S. Dedoni, M. C. Olanas, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **332**(1), 255 – 265 (2010); DOI: 10.1124 / jpet.109.159939.
57. L. A. Pagliaro, A. M. Pagliaro, *Am. J. Psychiatry*, **150**(12), 1898 (1993); DOI: 10.1176 / ajp. 150.12.1898.
58. G. P. Pullen, N. R. Best, J. Maguire, *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)*, **289**(6445), 612 – 613 (1984).
59. G. Quaglio, F. Schifano, F. Lugoboni, *Addiction*, **103**(9), 1572 – 1574 (2008); DOI: 10.1111 / j.1360 – 0443.2008.02266.x.
60. R. R. Reeves, M. E. Ladner, *J. Clin. Psychopharmacol.*, **33**(4), 584 – 585 (2013); DOI: 10.1097 / JCP.0b013e318295fe2f.
61. E. Richelson, *Mayo. Clin. Proc.*, **54**(10), 669 – 674 (1979).
62. O. Saatcioglu, R. Erim, D. Cakmak, *Turk. Psikiyatri Derg.*, **17**(1), 72 – 75 (2006).
63. B. A. Samuels, K. M. Nautiyal, A. C. Kruegel, et al., *Neuropsychopharmacology*, **42**(10), 2052 – 2063 (2017); DOI: 10.1038 / npp. 2017.60.
64. C. Sanchez, E. H. Reines, S. A. Montgomery, *Int. Clin. Psychopharmacol.*, **29**(4), 185 – 196 (2014); DOI: 10.1097 / YIC.0000000000000023.
65. S. P. Sattar, K. M. Grant, S. C. Bhatia, *N. Engl. J. Med.*, **348**(8), 764 – 765 (2003); DOI: 10.1056 / NEJM200302203480822.
66. F. Schifano, S. Chiappini, *Front. Pharmacol.*, **9**, 239 (2018); DOI: 10.3389 / fphar.2018.00239.
67. B. Shopsin, N. S. Kline, *Biol. Psychiatry*, **11**(4), 451 – 456 (1976).

68. J. M. Smith, *J. Clin. Psychiatry*, **41**(10), 351 – 354 (1980).
69. J. H. Song, B. H. Yu, D. Lee, et al., *Psychiatry Investig.*, **8**(1), 74 – 76 (2011); DOI: 10.4306 / pi.2011.8.1.74.
70. S. M. Stahl, J. F. Pradko, B. R. Haight, et al., *Prim. Care Companion J. Clin. Psychiatry*, **6**(4), 159 – 166 (2004).
71. S. M. Stahl, *Stahl's Essential Psychopharmacology: neuroscientific basis and practical application*, Cambridge University Press, New York (2013).
72. O. Taieb, C. Larroche, B. Dutray, et al., *Am. J. Addict.*, **13**(5), 498 – 500 (2004); DOI: 10.1080 / 10550490490512898.
73. M. Tatsumi, K. Groshan, R. D. Blakely, E. Richelson, *Eur. J. Pharmacol.*, **340**(2 – 3), 249 – 258 (1997).
74. J. A. Tinsley, M. W. Olsen, R. R. Laroche, M. A. Palmen, *Mayo. Clin. Proc.*, **69**(2), 166 – 168 (1994).
75. D. Vadachkoria, L. Gabunia, K. Gambashidze, et al., *Georgian Med. News*, **174**, 92 – 94 (2009).
76. P. Vandel, W. Regina, B. Bonin, et al., *Encephale*, **25**(6), 672 – 673 (1999).
77. A. E. Vento, F. Schifano, F. Gentili, et al., *Ann. Ist. Super. Sanita.*, **49**(4), 402 – 405 (2013); DOI: 10.4415 / ANN_13_04_14.
78. A. S. Villegier, S. Lottipour, J. D. Belluzzi, F. M. Leslie, *Psychopharmacology (Berl)*, **193**(4), 457 – 465 (2007); DOI: 10.1007 / s00213 – 007 – 0799 – 7.
79. C. H. Warner, W. Bobo, C. Warner, et al., *Am. Fam. Physician*, **74**(3), 449 – 456 (2006).
80. C. J. Welsh, S. Doyon, *N. Engl. J. Med.*, **347**(12), 951 (2002); DOI: 10.1056 / NEJM200209193471222.
81. J. Westermeyer, *Am. J. Drug Alcohol Abuse*, **15**(3), 345 – 350 (1989).
82. J. A. Wilcox, *Am. J. Psychiatry*, **144**(8), 1100 (1987).
83. E. Wilson, M. Lader, *Ther. Adv. Psychopharmacol.*, **5**(6), 357 – 368 (2015); DOI: 10.1177 / 2045125315612334.
84. G. Yoon, J. Westermeyer, *Am. J. Addict.*, **22**(2), 180 (2013); DOI: 10.1111 / j.1521 – 0391.2013.00329.x.

Поступила 22.12.18

ABUSE OF ANTIDEPRESSANTS: CAUSES AND POSSIBLE CONSEQUENCES

N. V. Kudryashov^{1,2*}, A. O. Korolev¹, K. A. Kasabov¹, T. S. Kalinina¹,
S. E. Mironov², and T. A. Voronina¹

¹ Zakusov Institute of Pharmacology, Russian Academy of Medical Sciences, ul. Baltiiskaya 8, Moscow, 125315 Moscow

² I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, ul. Trubetskaya 8/2, Moscow, 119991 Russia

* e-mail: kunvi@mail.ru

Antidepressants are traditionally classified as psychotropic drugs with low potential for abuse. However, there is evidence of uncontrolled use of antidepressants as described in several clinical cases. The possible mechanisms underlying the abuse of antidepressants may include stimulation of opioid receptors, blockade of muscarinic acetylcholine receptors, and enhancement of dopamine neurotransmission in the mesolimbic system. In most cases of antidepressants abuse, patients had alcohol or drug dependence and also episodic illegal recreational use of psychotropic drugs. Thus, prescription of antidepressants to patients with any dependence requires careful assessment of the risk of abuse and also a plan of treatment for the correction of consequences of possible antidepressant abuse.

Keywords: antidepressants; dependency; abuse; addiction.