

© Титаренко Е.В., 2023

НАУЧНЫЙ ОБЗОР

УДК 615.015.2, 615.015.3, 615.01

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-4-86-93>

Лекарственная зависимость вследствие употребления барбитуратов: состояние вопроса

Елена Вадимовна Титаренко

ФГБУЗ «Медико-санитарная часть № 174 Федерального медико-биологического агентства России», Протвино, Россия

Автор для корреспонденции: Елена Вадимовна Титаренко, Titarenko_E74@mail.ru

Резюме

Обоснование: вопрос формирования лекарственной зависимости при употреблении барбитуратов, несмотря на значительное снижение случаев их назначения, остается актуальным и в настоящее время. Широта терапевтических эффектов обуславливает продолжение их терапевтического использования, несмотря на высокий риск развития психической и физической аддикции, тяжелого синдрома отмены. Лекарственная зависимость от приема препаратов барбитуровой кислоты развивается достаточно быстро, даже в случае приема терапевтических доз. Кроме того, остается актуальным нелекарственное применение барбитуратов с целью достижения наркотического действия. **Цель обзора:** анализ специфических особенностей формирования барбитуровой зависимости у различных категорий пациентов для определения групп наибольшего риска и возможностей минимизации последствий употребления барбитуратов. **Материалы и методы исследования:** на основе анализа баз данных (PubMed/MEDLINE, РИНЦ и др.) проанализированы современные публикации об основном механизме действия барбитуратов, специфике развития психической и физической зависимости, факторах, усугубляющих возникновение зависимости, а также особенностях развития зависимости в случае сочетанного употребления барбитуратов и других психоактивных веществ. **Результаты:** в изученных публикациях представлены свидетельства относительно быстрого развития лекарственной зависимости при приеме барбитуратов, проявления дозозависимости; рассмотрены основные эффекты формирования психической и физической зависимости, специфика толерантности. Отмечена особая актуальность риска формирования барбитуровой зависимости у пожилых пациентов вследствие возможности неконтролируемого употребления барбитуратов в качестве снотворных средств, что наряду с более быстрым формированием зависимости в пожилом возрасте усугубляет анализируемую проблему. **Выводы:** в качестве основных путей решения вопроса формирования лекарственной зависимости и ее предупреждения предложены основные направления исследования, предполагающие фармакологический поиск более эффективных и безопасных лекарственных аналогов барбитуровой кислоты, а также изучение новых возможностей режима применения препаратов барбитуровой кислоты (частота, дозировка, лекарственная форма и др.) для снижения риска развития лекарственной зависимости.

Ключевые слова: барбитураты, зависимость, психоактивные вещества

Для цитирования: Титаренко Е.В. Лекарственная зависимость вследствие употребления барбитуратов: состояние вопроса. *Психиатрия*. 2023;21(4):86-93. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-4-86-93>

REVIEW

УДК 615.015.2, 615.015.3, 615.015.6

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-4-86-93>

Drug Dependence Due to the Use of Barbiturates: The State of the Art

Елена В. Титаренко

ФСБН «Медико-санитарная часть № 174 Федерального медико-биологического агентства России», Протвино, Россия

Corresponding author: Елена В. Титаренко, Titarenko_E74@mail.ru

Summary

Background: currently, the relevance of the formation of drug dependence on barbiturates, despite a significant decrease in the cases of their prescription, remains prevalent. The breadth of the therapeutic effects of barbiturates determines their use in various branches of medicine, despite the risk of developing dependence and withdrawal syndrome, even in the case of taking therapeutic doses. In addition, the non-drug use of barbiturates in order to achieve a narcotic effect remains relevant. **The aim of review:** to analyze the data of scientific publications on specific features of the formation of barbituric dependence in various categories of patients, to determine the groups at greatest risk and the possibilities of minimizing the consequences of barbiturate use. **Materials and methods:** based on the analysis of databases (PubMed/MEDLINE, RSCI, etc.), the current concepts of mechanism of action of barbiturates and the ways of development of mental and physical dependence were analyzed. The

factors provoking the emergence of drug dependence are determined. **Results:** the development of drug dependence when taking barbiturates develops rapidly and is dose-dependent. The features of the formation of barbituric dependence and the development of tolerance are characterized. The risk of developing dependence in the therapeutic use of barbiturates is especially high in the elderly. **Conclusions:** to prevent and possibly reduce the risk of drug dependence, the main areas of research are proposed, namely, the development of more effective and safe drugs analogs of barbituric acid, as well as the correction of the features of the use of barbituric acid drugs (frequency, dosage, dosage form, etc.).

Keywords: barbiturates, dependence, psychoactive substances

For citation: Titarenko E.V. Drug Dependence Due to the Use of Barbiturates: The State of the Art. *Psychiatry (Moscow) (Psikiatriya)*. 2023;21(4):86–93. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-4-86-93>

ВВЕДЕНИЕ

Барбитураты относятся к группе лекарственных средств, являющихся производными барбитуровой кислоты. Их терапевтический эффект варьируется в зависимости от дозы препарата — от состояния легкой седации до наркотического опьянения, вплоть до развития комы [1]. При этом наличие в молекуле алкильной или арильной группы у пятого атома углерода определяет седативный и гипнотический эффекты, а присутствие в том же положении фенильной группы способствует проявлению противосудорожной активности. Разветвленная цепь в положении второго и пятого атомов углерода, в свою очередь, вызывает наличие мощного гипнотического эффекта препаратов барбитуровой кислоты, а присутствие метильной группы у атома азота снижает продолжительность действия [2–4]. Легко проникая через гематоэнцефалический барьер, препараты группы барбитуратов воздействуют на центральную нервную систему (ЦНС), оказывая широкий спектр эффектов на структуры головного мозга в виде седативного, противосудорожного, снотворного действия, индукции анестезии вследствие анальгетического эффекта и др. [5–10].

Препараты барбитуровой кислоты обладают высоким потенциалом развития зависимости, что в настоящее время значительно ограничивает широту их применения. Отмечается, что регулярное применение препаратов барбитуровой кислоты даже в терапевтических дозах может привести к развитию синдрома зависимости. Зависимость, развивающаяся при употреблении барбитуратов, является наркотической и по силе аддиктивного влечения ненамного отстает от героиновой зависимости, а резкая отмена барбитуратов вызывает эффекты, аналогичные эффектам отмены алкоголя (бессонница, трепор, тошнота, судороги, головокружение, развитие делирия и др.) [11–19]. В то же время специфика терапевтического действия препаратов барбитуровой кислоты продолжает оставаться актуальной в терапии ряда расстройств нервной системы, в частности, при неврологических заболеваниях, в терапии судорожных синдромов при эпилепсии и других видах мозговой патологии, при наличиистойкой бессонницы и др.

Цель работы: проанализировать современные данные о специфических особенностях и риске развития барбитуровой зависимости, возникающей вследствие целевого и нецелевого использования барбитуратов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Систематизированный поиск публикаций проводился в базах данных PubMed/MEDLINE, eLibrary по ключевым словам «барбитураты», «барбитуровая зависимость», «употребление барбитуратов», «формирование барбитуровой зависимости». Предпочтение отдавалось проспективным исследованиям, соответствующим необходимым методологическим стандартам, таким как достаточный объем выборки, валидность результатов, корректное описание воспроизводимых процедур, наличие контрольной группы и т.д. При анализе данных публикаций обращало на себя внимание большое количество исследований, касающихся определения причин и механизма формирования лекарственной зависимости при употреблении барбитуратов, несмотря на указание значительного снижения числа их назначений в последние годы. Обнаружено наличие многочисленных исследований по определению специфики механизма фармакологического действия барбитуратов и возможностей минимизации риска формирования барбитуровой зависимости.

Барбитураты представляют собой группу лекарственных средств, оказывающих угнетающее действие на ЦНС. Обладая выраженным седативным, снотворным, анксиолитическим, эйфоризирующим и антиконвульсивным эффектом, барбитураты при этом вызывают зависимость, что определяет необходимость оценки целесообразности их назначения в каждом конкретном случае и актуализирует исследования в области нивелирования побочного действия препаратов барбитуровой кислоты в виде лекарственной зависимости. В связи с этим изложен механизм развития лекарственной зависимости от психоактивного вещества. В обзорной статье представлен анализ современных исследований развития барбитуровой зависимости, что дает возможность предложить основные направления по дальнейшему исследованию данной группы лекарственных препаратов и перспективы их использования.

МЕХАНИЗМ РАЗВИТИЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ЗАВИСИМОСТИ ПРИ УПОТРЕБЛЕНИИ БАРБИТУРАТОВ

Механизм действия препаратов барбитуровой кислоты обусловлен возможностью их связывания с рецептором γ -аминомасляной кислоты (ГАМК), играющим ключевую роль в развитии толерантности к барбитуратам и формированию зависимости от них [20–22].

Взаимодействуя с альфа- и бета-субъединицами рецептора ГАМК-А, барбитураты вызывают постсинаптическое усиление ГАМК, увеличивают поток ионов хлора посредством удлинения сроков открытия их каналов и обеспечивают таким образом их устойчивое поступление в нервные клетки, что вызывает постсинаптическую гиперполяризацию посредством увеличения порога потенциала действия. Как следствие, в ЦНС блокируются поступающие возбуждающие сигналы. При этом необходимо подчеркнуть дозозависимость наблюдаемого эффекта.

Аnestетический эффект барбитуратов обусловлен снижением процессов возбуждения вследствие уменьшения проводимости ионов кальция: барбитураты инициируют приток ионов кальция, которые, в свою очередь, гиперполяризуют нейрон и блокируют тем самым проведение нервных импульсов [23–33]. В результате прием препаратов барбитуровой кислоты в невысоких дозах вызывает ощущение легкой эйфории, эмоциональную лабильность либо сонливость, ослабление чувства беспокойства. Употребление более высоких доз может также имитировать действие ГАМК и приводит к нарушениям со стороны памяти, координации, способствует возникновению раздражительности. В ряде случаев при длительном применении высоких доз барбитуратов отмечается наличие паранойяльных идей и суицидальных мыслей [34–38].

Принято считать, что формирование зависимости от препаратов барбитуровой кислоты возникает в случае их ежедневного приема в дозе 0,5 г на протяжении от 3 до 4 месяцев, а в дозе 0,8 г — уже через месяц–полтора. Развивается синдром измененной реактивности, происходит формирование психической, а впоследствии и физической зависимости. На первом этапе действия барбитуратов у пациентов субъективно наблюдается кратковременное возбуждение, затем более продолжительная фаза седации. Постепенно, по мере возникновения и развития зависимости первая фаза удлиняется, больные отмечают ощущение эйфории, прилив бодрости, обострение влечений. Одновременно повышается толерантность к препарату. При увеличении толерантности в 3–5 раз формируется психическая зависимость, мотивация приема препаратов барбитуровой кислоты сменяется и заключается в стремлении получить эйфоризирующий эффект. Вне действия препарата больной испытывает чувство беспокойства, нервозности. Затем, через 3–4 месяца продолжения приема препарата (в случае низких дозировок несколько позже, в случае высоких дозировок или при наличии толерантности к алкоголю более быстро) развивается физическая зависимость, прием препаратов барбитуровой кислоты становится обязательным. Первая фаза нивелируется, эмоции утрачивают подвижность, снижается возбудимость, в то же время отмечается увеличение раздражительности. С целью добиться прежнего эйфоризирующего эффекта человек увеличивает дозу препарата, стремится усилить его действие посредством принятия теплой ванны,

либо совместным приемом других психоактивных веществ [39–43].

Постепенное развитие толерантности к барбитуратам обусловлено их побочным действием, которое заключается в усилении синтеза в печени собственных метаболических ферментов наряду с индукцией последних. Кроме того, в результате адаптации головного мозга к присутствию препарата чувствительность нервных клеток со временем снижается, что вынуждает человека увеличивать дозу для достижения желаемого эффекта. Возникает так называемая петля «обратной связи», когда увеличение дозы препарата вызывает, в свою очередь, усиление процессов метаболической индукции и нейроадаптации. Развившиеся адаптивные изменения сохраняются на протяжении некоторого времени даже после прекращения приема препарата, а при резком отказе от употребления больной испытывает нежелательные эффекты «крикошета» [44–47].

Учитывая, что барбитураты представляют собой разнородную группу препаратов, отличающихся разной выраженностью эффектов, различными периодами полувыведения, а выбор конкретного вещества определяет риск развития зависимости, необходимо изучение специфических особенностей формирования данной зависимости у различных категорий потребителей психоактивного вещества.

Барбитал, входящий в состав препаратов, относится к списку психотропных веществ, оборот которых в Российской Федерации ограничен. В отношении отдельных из них допускается исключение некоторых мер контроля в соответствии с законодательством Российской Федерации и международными договорами Российской Федерации (список III).

Амобарбитал (барбамил) включен в список наркотических средств и психотропных веществ, оборот которых в Российской Федерации ограничен и в отношении которых устанавливаются меры контроля в соответствии с законодательством Российской Федерации и международными договорами Российской Федерации (список II).

СПЕЦИФИКА РАЗВИТИЯ БАРБИТУРОВОЙ ЗАВИСИМОСТИ У РАЗЛИЧНЫХ КАТЕГОРИЙ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ

Относительно формирования зависимости от препаратов барбитуровой кислоты необходимо разделять две основные группы пациентов. К первой группе относятся больные, у которых прием барбитуратов обусловлен назначением лечащего врача по медицинским показаниям, ко второй — пациенты с развивающейся барбитуровой зависимостью вследствие самолечения либо приема с целью достижения наркотического эффекта. В первом случае речь идет о риске развития зависимости уже через месяц употребления препаратов барбитуровой кислоты, особенно при наличии алкогольной или наркотической зависимости в анамнезе. Во втором случае развитие барбитуровой зависимости

может усугубляться сочетанным действием с другими лекарственными препаратами, алкоголем, наркотиками [47].

Необходимо отметить также вероятность формирования зависимости от сочетанного употребления барбитуратов с другими группами психоактивных веществ (алкоголь, каннабиоиды), что особенно актуально в наркологической практике при анализе формирования зависимости и ее симптомов на разных стадиях аддикции. Такое совместное употребление отягощает течение наркотической зависимости, изменяя клиническую картину действия препаратов, в особенностях развития основных симптомов, и вызывая более тяжелые медицинские и социальные последствия. При неконтролируемом сочетанном приеме препаратов в данном случае оценка степени влияния потребления отдельных групп препаратов на развитие конечного результата, в том числе на процессы формирования зависимости, затруднительна и сводится к выявлению общих тенденций формирования зависимости. Так, в исследовании М.Л. Рохлиной отмечается, что при сочетанном приеме барбитуратов и препаратов группы психостимуляторов (амфетамины, кокайн) наблюдаются выраженные соматоневрологические осложнения и личностные изменения [48, 49].

В качестве предикторов формирования барбитуратовой зависимости в случае необходимости их длительного применения (например, в терапии эпилепсии) рассматриваются также такие факторы, как наличие диффузных поражений ЦНС и пожилой возраст пациентов [50–56]. Пожилой возраст является также фактором, определяющим более быстрое формирование зависимости в случае совместного применения барбитуратов с алкоголем вследствие общего снижения компенсаторных возможностей организма с увеличением возраста пациента [57–59]. М.Г. Полуэктов и соавт., исследуя особенности развития барбитуратовой зависимости, отмечают, что в случае длительного приема комплексных препаратов, содержащих в своем составе производные барбитуратовой кислоты в качестве снотворных средств (например, валокордин), происходит развитие обратного эффекта — инсомния. Инсомния, в свою очередь, негативно сказывается на общем самочувствии человека, его работоспособности, вызывая головную боль, головокружение, ухудшение внимания, памяти, снижение работоспособности, вплоть до развития интеллектуально-мнестических нарушений [60]. Кроме того, отмечено негативное влияние барбитуратов на функционирования желудочно-кишечного тракта в виде нарушения микробиоценоза и перистальтики кишечника в случае длительного употребления барбитуратов [61].

В настоящее время рассматриваются возможности замены барбитуратов другими группами лекарственных средств, а также изучаются возможности преодоления сформированной барбитуратовой зависимости посредством замены барбитуратов короткого действия препаратами, обладающими большей продолжительностью фармакологического эффекта с последующей

постепенной их отменой [62]. Активно исследуются возможности купирования побочного действия барбитуратов [63]. В экспериментальных исследованиях по изучению зависимости от препаратов барбитуратовой кислоты, направленных на выявление взаимосвязи между частотой их приема и скоростью развития зависимости, выявлено, что уменьшение частоты дозирования вызывает увеличение склонности к развитию толерантности [64].

В медицинской практике барбитураты используются как снотворные и седативные препараты (фенобарбитал), при лечении эпилепсии в качестве антikonвульсантов (фенобарбитал), как внутривенные анестезирующие средства (тиопентал), в качестве антагонистов для подавления побочного действия стимуляторов. У барбитуратов наблюдаются значительные различия в фармакокинетике и путях биотрансформации, которые связаны с липофильностью и скоростью метаболизма конкретного вещества. Липофильные барбитураты, например наркотически активные тиобарбитураты или N-моноалкилбарбитураты типа гексобарбитала, обладают очень короткой продолжительностью действия. По длительности снотворного действия барбитураты делятся на препараты длительного действия (веронал, фенобарбитал), средней продолжительности действия (амобарбитал, циклобарбитал) и короткого действия (тиопентал, гексобарбитал) [65].

Барбитураты — мощные индукторы ферментативных реакций. Вследствие этого применение каких-либо лекарственных препаратов одновременно с барбитуратами крайне нежелательно, так как происходит их усиленное поступление в кровь, а значит, может наступить более выраженный и неконтролируемый эффект, схожий с наркотическим отравлением.

Е.Н. Бочанова в научном обзоре по фармакогенетике противоэпилептических препаратов в числе прочих рассматривает барбитураты и приводит данные о том, что их метаболизм в основном осуществляется цитохромами P450 подсемейств CYP1-3, причем наиболее важными признаны ферменты CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A3, CYP3A4. Фермент CYP2C19 метаболизирует несколько классов лекарственных средств, среди них — противоэпилептические препараты, некоторые антидепрессанты и ингибиторы протонной помпы. В настоящее время известно более 30 основных полиморфных аллелей гена CYP2C19. Образование фермента с пониженной активностью обусловливается в основном «медленными» аллелями CYP2C19*2 и CYP2C19*3. Образование фермента с повышенной активностью определяется «быстрым» аллелем CYP2C19*17. Частота встречаемости генотипов CYP2C19, соответствующих медленным метаболизаторам (носительство аллельных вариантов CYP2C19*2 и CYP2C19*3), в европейской популяции составляет 13%. Медленные метаболизаторы, имеющие два модифицированных аллеля гена CYP2C19 (CYP2C19*2/*2, *2/*3 или *3/*3), встречаются с частотой 2–5% среди представителей европеоидной расы и афроамериканцев и 13–23% среди азиатов. Аллель

CYP2C19*3 чаще встречается у азиатов. Носительство «медленных» аллельных вариантов CYP2C19*2, CYP2C19*3 ассоциируется с замедлением биотрансформации валпроата, карбамазепина, топирамата, фенитоина, оксикарбазепина, диазепама, фенобарбитала, примидона в печени, более высокими их концентрациями в плазме крови, более высоким риском развития нежелательных лекарственных реакций [66].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Употребление препаратов барбитуратов кислоты является для многих людей серьезной проблемой в плане развития зависимости. Несмотря на то что назначение препаратов барбитуратов кислоты неуклонно снижается, вопросы формирования зависимости продолжают оставаться актуальными в современной науке и практике. Особенно актуален вопрос барбитуратовой зависимости у пожилых пациентов вследствие возможности неконтролируемого употребления барбитуратов в качестве снотворных средств, что наряду с более быстрым формированием зависимости в пожилом возрасте усугубляет проблему. В настоящее время исследования, посвященные формированию барбитуратовой зависимости, нацелены на поиск препаратов — аналогов производных барбитуратовой кислоты с минимизацией побочных эффектов последних, а также на изучение фармакогенетики и особенностей применения препаратов барбитуратовой кислоты (частота, дозировка, лекарственная форма и т.п.) для снижения риска развития зависимости.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. Бреус ЕВ. Сравнительные особенности барбитуратовой и алкогольной энцефалопатии. В сб.: Молодежь в науке: Новые аргументы: Международный молодежный сборник научных статей. Липецк: Научное партнерство «Аргумент», 2018;61–63.
Breus EV. Srvavnitel'nye osobennosti barbiturovoj i alkogol'noj jencefalopatii. V sb.: Molodezh' v nauke: Novye argumenty: Mezhdunarodnyj molodezhnyj sbornik nauchnyh statej. Lipeck: Nauchnoe partnerstvo "Argument", 2018;61–63. (In Russ.).
2. Miller RD, Eriksson LI, Fleisher LA, Wiener-Kronish JP, Cohen NH, Young WL. Miller's Anesthesia. Elsevier Health Sciences, 2009:3084.
3. Рациональная фармако-анестезиология: руководство для практикующих врачей. Под ред. АА Бунятияна, ВМ Мизикова. М.: Литтерра, 2006;800 с.
Racional'naja farmako-anesteziologija: rukovodstvo dlja praktikujushhih vrachej. Pod red. AA Bunyatjana, VM Mizikova. M.: Litterra, 2006;800 s. (In Russ.).
4. Орос ГЮ, Селеменев ВФ, Елисеева ТВ, Крисилова ЕВ, Мокшина НЯ. Применение производных барбитуратовой кислоты в качестве лекарственных средств (обзор). Сорбционные и хроматографические процессы. 2007;7(2):315–323.
Oros GJu, Selemenev VF, Eliseeva TV, Krisilova EV, Mokshina NJa. Primenenie proizvodnyh barbiturovoj kisloty v kachestve lekarstvennyh sredstv (obzor). Sorbcionnye i hromatograficheskie processy. 2007;7(2):315–323. (In Russ.).
5. Skibiski J, Abdijadid S. Barbiturates. StatPearls Publishing; 2022. Bookshelf ID: NBK539731 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539731>.
6. Majdan M, Mauritz W, Wilbacher I, Brazinova A, Rusnak M, Leitgeb J. Barbiturates use and its effects in patients with severe traumatic brain injury in five European countries. *J Neurotrauma*. 2013;30(1):23–29. doi: [10.1089/neu.2012.2554](https://doi.org/10.1089/neu.2012.2554)
7. Suddock JT, Cain MD. Barbiturate toxicity. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Bookshelf ID: NBK499875.
8. Чурюканов ВВ, Лемина ЕЮ. Снотворные средства: прошлое, настоящее, будущее. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2018;81(6):41–44. doi: [10.30906/0869-2092-2018-81-6-40-44](https://doi.org/10.30906/0869-2092-2018-81-6-40-44)
Churjukanov VV, Lemina EJu. Snotvornye sredstva: proshloe, nastojashhee, budushhee. Jeksperimental'naja i klinicheskaja farmakologija. 2018;81(6):41–44. (In Russ.). doi: [10.30906/0869-2092-2018-81-6-40-44](https://doi.org/10.30906/0869-2092-2018-81-6-40-44)
9. Бакумов ПА. Фамакоэпидемиология снотворных средств. Новые лекарства и новости фармакотерапии. 2001;(12):11–15.
Bakumov PA. Famakoepidemiologija snotvornyh sredstv. Novye lekarstva i novosti farmakoterapii. 2001;(12):11–15. (In Russ.).
10. Рабин АГ, Гланц ВЛ, Решетняк ВК. К анализу действия барбитуратов на кору больших полушарий. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1969;68(11):91–94.
Rabin AG, Glanc VL, Reshetnjak VK. K analizu dejstviya barbituratov na koru bol'shih polusharij. Bjulettejn' jeksperimental'noj biologii i mediciny. 1969;68(11):91–94. (In Russ.).
11. Зальмунин КЮ, Менделевич ВД. Химические и нехимические аддикции в аспекте сравнительной аддиктологии. Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. 2014;114(5–2):3–8. doi: [10.17116/jnevro2018118123-9](https://doi.org/10.17116/jnevro2018118123-9)
Zalmunin KYu, Mendelevich VD. Chemical and nonchemical addictions in the aspect of comparative addictology. Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii imeni S.S. Korsakova. 2014;114(5–2):3–8. (In Russ.). doi: [10.17116/jnevro2018118123-9](https://doi.org/10.17116/jnevro2018118123-9)
12. Менделевич ВД. Проблема аддиктофобии в современной психиатрии (бензодиазепины и другие психофармакологические средства). Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2019;119(1–2):75–81. doi: [10.17116/jnevro20191191275](https://doi.org/10.17116/jnevro20191191275)
Mendelevich VD. Addictophobia in modern psychiatry (benzodiazepines and other psychopharmacological drugs). S.S. Korsakov Journal of Neurology

and Psychiatry/Zhurnal Nevrologii i Psichiatrii imeni S.S. Korsakova. 2019;119(1-2):75-81. (In Russ.). doi: [10.17116/jnevro20191191275](https://doi.org/10.17116/jnevro20191191275)

13. Roberts DM, Buckley NA. Enhanced elimination in acute barbiturate poisoning — a systematic review. *Clin Toxicol (Phila)*. 2011;49(1):2-12. doi: [10.3109/15563650.2010.550582](https://doi.org/10.3109/15563650.2010.550582)

14. López-Muñoz F, Ucha-Udabe R, Alamo-González C. Un siglo de barbitúricos en neurología [A century of barbiturates in neurology]. *Rev Neurol*. 2004;39(8):767-775. (In Spanish). PMID: 15514906.

15. Barbiturate intoxication and overdose. MedlinePlus. National Library of Medicine. <https://medlineplus.gov/ency/article/000951.htm>.

16. Barbiturates drug profile. European monitoring center for drugs and drug addiction (EMCDDA). https://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/barbiturates_en#.

17. Sarrecchia C, Sordillo P, Rocchi G. Barbiturate withdrawal syndrome: a case associated with the abuse of a headache medication. *Ann Ital Med Int*. 1998;13(4):237-239. PMID: 10349206.

18. King LA, McDermott S. Drugs of Abuse. In: Moffat AC, Osselton MD, Widdop B (eds). *Clarke's Analysis of Drugs and Poisons*. 3rd ed. London, 2004;1:37-52.

19. Борисевич СН, Вергун ОМ, Шмигельский АА. Лабораторная диагностика острых отравлений барбитуратами. *Здравоохранение* (Минск). 2011;(4):52-55.

Borisevich SN, Vergun OM, Shmigel'skij AA. Laboratornaja diagnostika ostryh otravlenij barbituratami. *Zdravooohranenie* (Minsk). 2011;(4):52-55. (In Russ.).

20. Ito T, Suzuki T, Wellman SE, Ho IK. Pharmacology of barbiturate tolerance/dependence: GABA(A) receptors and molecular aspects. *Life Sci*. 1996;59(3):169-195. doi: [10.1016/0024-3205\(96\)00199-3](https://doi.org/10.1016/0024-3205(96)00199-3)

21. Alkattan A, Alsalamen E, Ahmed A. Central nervous system depressant drugs: updated review. *Semantic-scholar*. 2021. doi: [10.20944/preprints202101.0503.v1](https://doi.org/10.20944/preprints202101.0503.v1)

22. Брюн ЕА, Агibalова ТВ, Бедина ИА, Бузик ОЖ, Винникова МА, Кошкина ЕА, Михайлов МА, Надеждин АВ, Поплевченков КН, Тетенова ЕЮ. Психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением психоактивных веществ. Синдром зависимости от психоактивных веществ. Клинические рекомендации. *Наркология*. 2019;18(2):3-59. doi: [10.25557/1682-8313.2019.01.03.3-59](https://doi.org/10.25557/1682-8313.2019.01.03.3-59)

Brjun EA, Agibalova TV, Bedina IA, Buzik OZh, Vinnikova MA, Koshkina EA, Mihajlov MA, Nadezhdin AV, Poplevchenkov KN, Tetenova EJu. Psihicheskie i povedencheskie rasstrojstva, vyzvannye upotrebleniem psichoaktivnyh veshhestv. Sindrom zavisimosti ot psichoaktivnyh veshhestv. Klinicheskie rekomen-dacii. *Narkologija*. 2019;18(2):3-59. (In Russ.). doi: [10.25557/1682-8313.2019.01.03.3-59](https://doi.org/10.25557/1682-8313.2019.01.03.3-59)

23. Löscher W, Rogawski M. How theories evolved concerning the mechanism of action of barbiturates. *Epilepsia*. 2012;53(8):12-25. doi: [10.1111/epi.12025](https://doi.org/10.1111/epi.12025)

24. Mathers DA, WAN X, Puil E. Barbiturate activation and modulation of GABA(A) receptors in neocortex. *Neuropharmacology*. 2007;52(4):1160-1168. doi: [10.1016/j.neuropharm.2006.12.004](https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2006.12.004)

25. Smith MC, Riskin BJ. The clinical use of barbiturates in neurological disorders. *Drugs*. 1991;42(3):365-378. doi: [10.2165/00003495-199142030-00003](https://doi.org/10.2165/00003495-199142030-00003)

26. Lewis C, Adams N. Phenobarbital. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Bookshelf ID: NBK532277.

27. Wong EHF, Leeb-Lundberg LMF, Teichberg VI, Olsen RW. γ -Aminobutyric acid activation of ^{36}Cl -flux in rat hippocampal slices and its potentiation by barbiturates. *Brain Research*. 1984;303(2):267-275. doi: [10.1016/0006-8993\(84\)91213-7](https://doi.org/10.1016/0006-8993(84)91213-7)

28. Liu H, Yao S. Thiopental sodium reduces glutamate extracellular levels in rat intact prefrontal cortex. *Exp Brain Res*. 2005;167:666-669.

29. Ge ZJ, Zhang LC, Zeng YM, Da TJ, Wang JK, Cui GX, Tan YF, Zhao YP, Liu GJ. Involvement of NMDA receptors in thiopental-induced loss of righting reflex, antinociception and anticonvulsion effects in mice *Pharmacology*. 2007;80(2-3):127-133. doi: [10.1159/000103252](https://doi.org/10.1159/000103252) Epub 2007 May 29. PMID: 17534122.

30. Tomlin SL, Jenkins A, Lieb WR, Franks NP. Preparation of barbiturate optical isomers and their effects on GABA(A) receptors. *Anesthesiology*. 1999;90(6):1714-1722. doi: [10.1097/00000542-199906000-00029](https://doi.org/10.1097/00000542-199906000-00029) PMID: 10360871.

31. Есин ГВ, Ливанов ПА, Солдатова ВЮ, Ливанов АС, Пиковский ВЮ. Токсические эффекты барбитуратов. *Медицинский алфавит*. 2015;1(3):25-30.

Esin GV, Livanov PA, Soldatova VJu, Livanov AS, Pikovskij VJu. Toksicheskie jeffekty barbituratov. *Medicinskij alfavit*. 2015;1(3):25-30. (In Russ.).

32. Мирхосимов МБУ, Закирходжаев АМ, Холова НР, Мусамухамедов ССУ, Мелибаева ММ. Современные аспекты лечения эпилепсии. *Наука, техника и образование*. 2020;4(68):98-100.

Mirhoshimov MBU, Zakirhodzhaev AM, Holova NR, Musamuhamedov SSU, Melibaeva MM. Sovremennye aspekty lechenija jepilepsii. *Nauka, tekhnika i obrazovanie*. 2020;4(68):98-100. (In Russ.).

33. Альтшуллер ГН, Афанасьева ГИ. Избирательность обмена анионов барбитуратов на хлорид на высокоосновном анионите. *Химико-фармацевтический журнал*. 1975;9(2):45-47.

Al'tshuler GN, Afanas'eva GI. Izbiratel'nost' obme-na anionov barbituratov na hlorid na vysokoosnovnom anionite. *Himiko-farmacevticheskij zhurnal*. 1975;9(2):45-47. (In Russ.).

34. Barbiturates. Drug Enforcement Administration. 2020. https://www.dea.gov/sites/default/files/2020-06/Barbiturates-2020_0.pdf.

35. Levy S. What are barbiturates? Their types, withdrawal and are they addictive. *Addiction Resource*. 2022. <https://addictionresource.com/drugs/barbiturates/#page-sources>.

36. Benjamin A, Chidi N. Drug abuse, addiction and dependence. *Pharmacology and therapeutics*. 2013. doi: [10.5772/58574](https://doi.org/10.5772/58574)

37. Eadie MJ. Therapeutic drug monitoring antiepileptic drugs. *Brit J Clin Pharmac*. 1998;6(3):185–193.

38. Александровский ВН, Карева МВ, Рожков ПГ. Острые отравления производными барбитуровой кислоты. Барбитуровая кома. *Токсикологический вестник*. 2022;30(6):359–369. doi: [10.47470/0869-7922-2022-30-6-359-369](https://doi.org/10.47470/0869-7922-2022-30-6-359-369)
Aleksandrovskij VN, Kareva MV, Rozhkov PG. Ostrye otravlenija proizvodnymi barbiturovoj kisloty. Barbiturovaja koma. *Toksikologicheskiy vestnik*. 2022;30(6):359–369. (In Russ.). doi: [10.47470/0869-7922-2022-30-6-359-369](https://doi.org/10.47470/0869-7922-2022-30-6-359-369)

39. Жариков НМ, Тюльпин ЮГ. Психиатрия. М.: Медицина, 2002:544 с.
Zharkov NM, Tjul'pin JuG. Psihiatrija. M.: Medicina, 2002:544 p. (In Russ.).

40. Захаров ОП, Куташов ВА, Ульянова ОВ. Прогнозирование распространенности и качества жизни пациентов с психическими расстройствами на основе математического моделирования. *Центральный научный вестник*. 2016;1(17):10–12.
Zaharov OP, Kutashov VA, Ul'janova OV. Prognozirovaniye rasprostranennosti i kachestva zhizni pacientov s psihicheskimi rasstrojstvami na osnove matematicheskogo modelirovaniya. *Central'nyj nauchnyj vestnik*. 2016;1(17):10–12. (In Russ.).

41. Зотова СИ, Куташов ВА, Ульянова ОВ. Физический компонент влечения к психоактивным веществам. *Центральный научный вестник*. 2016;1(16):19–24.
Zotova SI, Kutashov VA, Ul'janova OV. Fizicheskij komponent vlechenija k psihoaktivnym veshhestvam. *Central'nyj nauchnyj vestnik*. 2016;1(16):19–24. (In Russ.).

42. Куташов ВА, Сахаров ИЕ. Наркология. Клиника. Диагностика. Лечение. Москва; Воронеж. 2016:982 с.
Kutashov VA, Saharov IE. Narkologija. Klinika. Diagnostika. Lechenie. Moskva; Voronezh. 2016:982 p. (In Russ.).

43. Барабаш ВН, Куташов ВА. К вопросу лечения зависимости от транквилизаторов и седативных средств. *Центральный научный вестник*. 2017;2(3(20)):3–6.
Barabash VN, Kutashov VA. K voprosu lechenija zavisimosti ot trankvilizatorov i sedativnyh sredstv. *Central'nyj nauchnyj vestnik*. 2017;2(3(20)):3–6. (In Russ.).

44. Konuray A. Development of tolerance and dependence in barbiturate use: a system modeling approach. LAP LAMBERT Academic Publishing 2010;108. <https://www.perlego.com/book/3359660/development-of-tolerance-and-dependence-in-barbiturate-use-pdf>.

45. Lane SJ, Morgan WW. Development of tolerance to chronic barbital treatment in the cerebellar cyclic guanosine monophosphate system and its response to subsequent barbital abstinence. *J Pharmacol Exp Ther*. 1985;234(3):569–574. PMID: 2993585.

46. Tseng YT, Miyaoka T, Ho IK. Region-specific changes of GABA receptors by tolerance to and dependence upon pentobarbital. *Eur J Pharmacol*. 1993;236(1):23–30. doi: [10.1016/0014-2999\(93\)90222-4](https://doi.org/10.1016/0014-2999(93)90222-4)

47. Воробьев ИИ, Лаврентьев АА, Суходолова ГН. Оценка степени тяжести и прогноз острых отравлений барбитуратами. *Общая реаниматология*. 2005;1(2):37–39.
Vorob'ev II, Lavrent'ev AA, Suhodolova GN. Ocena stepeni tjazhesti i prognoz ostryh otravlenij barbituratami. *Obshhaja reanimatologija*. 2005;1(2):37–39. (In Russ.).

48. Рохлина МЛ. Сочетанное употребление наркотиков и других психоактивных веществ. Полизависимость. *Вопросы наркологии*. 2014;(2):127–140.
Rohлина ML. Sochetannoe upotreblenie narkotikov i drugih psihoaktivnyh veshhestv. Polizavismost'. *Voprosy narkologii*. 2014;(2):127–140. (In Russ.).

49. Weaver MF. Prescription sedative misuse and abuse. *Yale J Biol Med*. 2015;88(3):247–256. PMCID: PMC4553644.

50. Гребенюк ОВ, Казенных ТВ, Алифирова ВМ, Семке ВЯ, Паймурзина НЮ, Лапина ЕЮ. Клинические предикторы формирования лекарственной зависимости от барбитуратов у взрослых пациентов с парциальной эпилепсией. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2005;3(37):46–50.
Grebenuk OV, Kazennyh TV, Alifirova VM, Semke VJa, Pajmurzina NJu, Lapina EJu. Klinicheskie prediktory formirovaniya lekarstvennoj zavisimosti ot barbituratov u vzroslyh pacientov s parcial'noj jepilepsiej. *Sibirskij vestnik psichiatrii i narkologii*. 2005;3(37):46–50. (In Russ.).

51. Дутов АА, Гольтваница ГА, Биктимеров РР, Федотова АА, Темникова ИВ, Левашина ЕЮ. Монотерапия эпилепсии фенобарбиталом и дифенином: сравнительный анализ. *Неврологический вестник*. 2004;36(1–2):40–42.
Dutov AA, Gol'tvanica GA, Biktimerov RR, Fedotova AA, Temnikova IV, Levashina EJu. Monoterapija jepilepsii fenobarbitalom i difeninom: sravnitel'nyj analiz. *Nevrologicheskiy vestnik*. 2004;36(1–2):40–42. (In Russ.).

52. Brodie MJ, Mintzer S, Pack AM, Gidal BE, Vecht CJ, Schmidt D. Enzyme induction with antiepileptic drugs: cause for concern? *Epilepsia*. 2013;54(1):11–27. doi: [10.1111/j.1528-1167.2012.03671.x](https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2012.03671.x)

53. Гусев ЕИ, Бурд ГС. Лечение эпилепсии: Рациональное дозирование антikonвульсантов. М.: Изд-во «Речь», 2000:200 с.
Gusev EI, Burd GS. Lechenie jepilepsii: Racional'noe dozirovanie antikonvul'santov. M.: Izd-vo "Rech", 2000:200 p. (In Russ.).

54. Brodie MJ. Management strategies for refractory localization related seizures. *Epilepsia*. 2001;42(3):27–30.

55. Brodie MJ, Dichter MA. Antiepileptic drugs. *New England J Medicine*. 1995;334(3):168–175.

56. Eadie MJ. Therapeutic drug monitoring antiepileptic drugs. *Brit J Clin. Pharmac.* 1998;6(3):185–193.

57. Пятницкая ИН. Общая и частная наркология: Руководство для врачей. М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2008:640 с.

Pyatnitskaya IN. General and particular narcology: A manual for physicians. Moscow: Meditsina Publishers, 2008:640 p. (In Russ.).

58. Oude Voshaar RC. Benzodiazepineverslaving; een stille verslaving onder ouderen [Benzodiazepin addiction: a silent addiction among older people]. *Tijdschr Gerontol Geriatr*. 2012;43(3):137–147. (In Dutch). PMID: 22826915.

59. Gould RL, Coulson MC, Howard RJ. Efficacy of cognitive behavioral therapy for anxiety disorders in older people: a meta-analysis and meta-regression of randomized controlled trials. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60(2):218–229.

60. Полуэктов МГ, Пчелина ПВ. Инсомния на фоне зависимости от приема снотворных препаратов. *Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. 2017;(1):75–80. doi: [10.17116/jnevro201611611224-29](https://doi.org/10.17116/jnevro201611611224-29)

Poluektov MG, Pchelina PV. Insomnia due to hypnotic abuse. *V.M. Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology*. 2017;(1):75–80. (In Russ.). doi: [10.17116/jnevro201611611224-29](https://doi.org/10.17116/jnevro201611611224-29)

61. Тропская НС, Кислякова ЕА, Вилкова ИГ, Гурман ЮВ, Кислицына ОС, Жеребцов АВ, Бородина ЕН, Черненькая ТВ, Попова ТС. Нарушения функционального состояния ЦНС, перистальтики кишечника и микробиоценоза при отравлении барбитуратами в эксперименте. *Биомедицина*. 2022;18(3):45–49. doi: [10.33647/2074-5982-18-3-45-49](https://doi.org/10.33647/2074-5982-18-3-45-49).

Tropskaja NS, Kislyakova EA, Vilkova IG, Gurman JuV, Kislicyna OS, Zherebcov AV, Borodina EN, Chernenn'kaja TV, Popova TS. Narushenija funkciona'l'nogo sostojanija CNS, peristal'tiki kishechnika i mikrobiocenoza pri otravlenii barbituratami v jekspere mente. *Biomedicina*. 2022;18(3):45–49. (In Russ.). doi: [10.33647/2074-5982-18-3-45-49](https://doi.org/10.33647/2074-5982-18-3-45-49)

62. Da Silva AN, Lake AE. Clinical aspects of medication overuse headaches. *Headache*. 2014;54(1):211–217. doi: [10.1111/head.12223](https://doi.org/10.1111/head.12223)

63. Rae ID. Responses by Australian pharmacologists to respiratory depression caused by opiates and barbiturates. *Historical Records of Australian Science*. 2022;33(1):1–11. doi: [10.1071/HR21005](https://doi.org/10.1071/HR21005)

64. Сиволап ЮП. Тихая аддикция: злоупотребление снотворными средствами. *Эффективная фармакотерапия*. 2014;(22):30–35.

Sivolap YuP. 'Silent' addiction: hypnotic drug abuse. *Jeffektivnaja farmakoterapija*. 2014;(22):30–35. (In Russ.).

65. Илларионова ЕА, Сыроватский ИП. Токсиканты из группы барбитуратов: учеб. пособие. Иркутск: ИГМУ, 2013:8–9.

Illarionova EA, Syrovatskij IP. Toksikanty iz gruppy barbituratov: ucheb. posobie. Irkutsk: IGMU, 2013:8–9. (In Russ.).

66. Бочanova ЕН. Фармакогенетика противоэпилептических препаратов (обзор литературы). *Качественная клиническая практика*. 2017;(1):51–55.

Bochanova EN. Pharmacogenetics of antiepileptic drugs (literature review). *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika*. 2017;(1):51–55. (In Russ.).

Сведения об авторе

Елена Вадимовна Титаренко, врач-психиатр, нарколог, ФГБУЗ «Медико-санитарная часть № 174 ФМБА России», Протвино, Россия, <https://orcid.org/0009-0000-0716-5340>
Titarenko_E74@mail.ru

Information about the author

Elena Vadimovna Titarenko, Psychiatrist, Narcologist, FSBHI "Medical and Sanitary Department #174 of the FMBA of Russia", Protvino, Russia, <https://orcid.org/0009-0000-0716-5340>
Titarenko_E74@mail.ru

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

The author declares no conflict of interest.

Дата поступления 07.02.2023 Received 07.02.2023	Дата рецензии 29.04.2023 Revised 29.04.2023	Дата принятия 20.07.2023 Accepted for publication 20.07.2023
--	--	---