

DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-10-5

## Бупиرون в терапии аддиктивных расстройств: прошлое, настоящее, будущее

Н.Н. Петрова

СПбГУ, Санкт-Петербург, Россия

### РЕЗЮМЕ

Бупиرون — представитель инновационного класса анксиолитиков небензодиазепинового ряда, применяется для монотерапии или в рамках комбинированной с антидепрессантами терапии генерализованного тревожного расстройства, а также для аугментации антидепрессивной терапии. Обзор посвящен применению бупирона в лечении зависимостей: алкогольной, никотиновой, опиоидной. Приводятся результаты экспериментальных исследований влияния бупирона на употребление алкоголя. Описаны механизмы действия бупирона, лежащие в основе его эффектов, в качестве дополнительного средства терапии зависимостей. Подчеркивается, что азапирон бупиرون обладает незначительным аддиктивным потенциалом, имеет благоприятный профиль безопасности и переносимости, не вызывает симптомов отмены. Раскрывается проблема коморбидности тревоги и алкогольной зависимости и обосновывается целесообразность комплексной терапии таких пациентов. Бупиرون, частичный агонист рецепторов 5-HT<sub>1A</sub> и антагонист дофаминовых рецепторов D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub> и D<sub>4</sub>, способствует снижению потребления алкоголя, облегчает синдром отмены героина. Отмечен низкий потенциал бупирона вызывать зависимость, что может быть связано с отсутствием воздействия на опиатные рецепторы. Обосновывается, что воздействие на дофаминергические рецепторы 3-го подтипа может стать новой стратегией лечения аддикций.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** бупиرون, тревога, злоупотребление алкоголем, алкогольная зависимость, аддикции.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Петрова Н.Н. Бупиرون в терапии аддиктивных расстройств: прошлое, настоящее, будущее. РМЖ. Медицинское обозрение. 2023;7(10):644–649. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-10-5.

## Bupirone in the treatment of addictive disorders: past, present, future

N.N. Petrova

St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation

### ABSTRACT

Bupirone is a representative of an innovative class of anxiolytics (non-benzodiazepine series), used for monotherapy or as part of combined therapy with antidepressants for generalized anxiety disorder, as well as for augmentation of antidepressant therapy. The article is devoted to the bupirone use in the treatment of addictions connected with alcohol, nicotine, opioid. Experimental study results of the bupirone effect on alcohol consumption are presented. The article also describes bupirone mechanisms of action underlying its effects as the additional means for addiction therapy. It is emphasized that azapirone bupirone has little addictive potential, has a favorable safety and tolerability profile, and does not cause withdrawal symptoms. Comorbidity problem of anxiety and alcohol dependence is revealed and complex therapy expediency of such patients is substantiated. Bupirone, a partial agonist of 5-HT<sub>1A</sub> receptors and an antagonist of dopamine receptors D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub> and D<sub>4</sub>, helps to reduce alcohol consumption, facilitates opioid withdrawal syndrome. It is noted that bupirone has low potential to cause dependence, which may be due to the lack of effect on opiate receptors. It is proved that the effect on dopaminergic receptors of the 3rd subtype can become a new treatment tactics for addiction therapy.

**KEYWORDS:** bupirone, anxiety, alcohol abuse, alcohol dependence, addictions.

**FOR CITATION:** Petrova N.N. Bupirone in the treatment of addictive disorders: past, present, future. Russian Medical Inquiry. 2023;7(10):644–649 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-10-5.

### ВВЕДЕНИЕ

По данным Национального института по борьбе со злоупотреблением наркотиками, примерно половина людей с психическими расстройствами в какой-то момент жизни употребляют наркотики или алкоголь<sup>1</sup>, при этом депрессия и тревога являются наиболее распространенными психическими расстройствами у пациентов с двойным диагнозом. Расстройства, связанные с употреблением алкоголя, вклю-

чают алкогольную зависимость и злоупотребление алкоголем. Злоупотребление алкоголем продолжает представлять серьезную угрозу для общества, а алкогольная зависимость является одним из самых распространенных психических расстройств в мире [1]. Злоупотребление алкоголем может быть диагностировано только при отсутствии алкогольной зависимости и определяется в DSM-IV-TR как клинически значимое явление в течение 12 мес.

<sup>1</sup> NIDA. 2021, August 3. Introduction. (Electronic resource.) URL: <https://nida.nih.gov/publications/research-reports/common-comorbidities-substance-use-disorders/introduction> (access date: 12.06.2023).

по крайней мере одного из следующих признаков: повторяющийся характер употребления алкоголя, который мешает выполнять обязанности на работе, в школе или дома; ставит человека в физически опасные ситуации; приводит к юридическим проблемам; вызывает или усугубляет постоянные или повторяющиеся социальные или межличностные конфликты. Диагноз алкогольной зависимости примерно в 2–4 раза более вероятен у лиц, у которых диагностированы тревожные расстройства [2, 3], в то время как злоупотребление алкоголем может встречаться реже по сравнению с лицами без тревожных расстройств [4]. Общенациональное репрезентативное исследование, проведенное в США, установило, что показатели распространенности сопутствующих алкогольной зависимости и тревожных расстройств в течение жизни достигают 35,8% среди мужчин и 60,7% среди женщин [2]. Напротив, Европейское исследование эпидемиологии психических расстройств показало, что уровень распространенности этих сопутствующих заболеваний за 12-месячный период в шести европейских странах составил всего 0,1% [5]. Тем не менее одновременное возникновение этих расстройств связано с более тяжелыми симптомами, большей частотой рецидивов и соответствующим ростом числа обращений к специалистам в области охраны психического здоровья [6]. Имеются также эпидемиологические данные о худшем прогнозе и повышенной частоте рецидивов у пациентов с тревожными расстройствами, участвующих в программах лечения алкоголизма [7, 8]. Согласно мнению экспертов стратегии лечения, нацеленные как на тревожные расстройства, так и на алкогольную зависимость, могут быть эффективными у пациентов с этой коморбидной психопатологией [9, 10], речь идет о препаратах, действующих на нейромедиаторные системы, участвующие в генезе и тревожных расстройств, и расстройств, связанных с употреблением алкоголя [11].

В целом в настоящее время приходится констатировать недостаточность данных для обоснованных рекомендаций по лечению аффективных или тревожных расстройств, сочетанных с расстройствами, связанными с употреблением психоактивных веществ. Клинические исследования лекарств для лечения тревожных расстройств часто исключают людей с сопутствующей алкогольной зависимостью, что ограничивает возможность обобщения их результатов [12]. Небольшой объем выборок в исследованиях препаратов, применяемых пациентами с двойным диагнозом, не позволяет выявить существенные различия в эффективности лечения [13].

## БУСПИРОН В ТЕРАПИИ РАССТРОЙСТВ, СВЯЗАННЫХ С УПОТРЕБЛЕНИЕМ АЛКОГОЛЯ

Показана роль серотонина, или 5-гидрокситриптамина (5-НТ), в употреблении алкоголя и в развитии таких психических расстройств, как депрессия и тревога [14]. Буспирон, частичный агонист рецепторов 5-НТ<sub>1A</sub> и антагонист дофаминовых рецепторов (DR) D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub> и D<sub>4</sub>, исторически использовался для снижения употребления алкоголя у людей и животных [15–17]. Исследования на крысах показали, что буспирон и антагонист рецепторов 5-НТ<sub>2C</sub> SB242084 улучшают социальное взаимодействие во время отмены жидкой этаноловой диеты [18]. Считается, что препараты 5-НТ могут быть эффективными при алкогольной зависимости за счет противотревожных, а не антиалкоголь-

ных механизмов действия [19]. В эксперименте показано, что буспирон и другие частичные агонисты рецепторов 5-НТ<sub>1A</sub>, такие как тандоспирон, облегчают тревожноподобное поведение при отмене алкоголя [20, 21]. Буспирон оказывает заметное анксиолитическое действие, которое сопровождается уменьшением тревожноподобного поведения, в диапазоне доз от 2,5 до 5,0 мг/кг [22].

Исследование эффектов буспирона у пациентов с коморбидными алкогольной зависимостью и тревогой показывает, что препарат способен значимо снижать тревогу [23]. J.C. Ipser et al. [13] провели обзор рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) в специализированных реестрах Кокрейновской группы по депрессии, тревоге и неврозам (CCDANCTR) и Кокрейновской группы по наркотикам и алкоголю (CDAG). Были включены 5 плацебо-контролируемых РКИ по фармакотерапии (290 пациентов, из них 70% мужчин). У пациентов, включенных в исследования, были диагностированы расстройства, связанные с употреблением алкоголя, а также посттравматическое стрессовое расстройство (2 исследования), социальное тревожное расстройство (2 исследования) или генерализованное тревожное расстройство (ГТР, 1 исследование). В четырех исследованиях оценивали эффективность селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС): сертралина и пароксетина; в одном РКИ изучалась эффективность буспирона. Продолжительность лечения варьировала от 8 до 24 нед. Буспирон превосходил плацебо в снижении тяжести симптомов тревоги в течение 12 нед. Максимальное снижение тяжести симптомов тревожного расстройства было достигнуто через 6 нед. при применении пароксетина и 12 нед. при применении буспирона, с сохранением эффективности препарата до 16 нед. при применении пароксетина и 24 нед. при применении буспирона.

Результаты, полученные J.C. Ipser et al. [13], согласуются с более ранним обзором T.S. Malec et al. [19], посвященным влиянию буспирона на алкогольную зависимость у больных алкоголизмом с сопутствующими тревожными расстройствами. В группе, принимавшей буспирон, по сравнению с получавшими плацебо, наблюдалось значительное улучшение, в частности в отношении тревоги, депрессии, раздражительности, межличностных взаимодействий. Обзор выявил положительное влияние буспирона на приверженность лечению (уменьшал количество пациентов, которые выпадали из исследования вследствие «запоя»). В целом исследование показало, что буспирон повышает эффективность лечения больных с алкогольной зависимостью, но не за счет снижения потребления алкоголя, а за счет положительного влияния на сопутствующие психопатологические симптомы в виде тревожных и аффективных проявлений. Авторы сделали вывод, что благоприятный профиль безопасности и отсутствие взаимодействия с алкоголем делают буспирон полезным дополнительным фармакологическим средством при лечении алкоголизма [19].

Проведенное с участием 61 больного алкоголизмом с сопутствующими тревожными расстройствами РКИ показало, что терапия буспироном характеризовалась лучшим удержанием пациентов в 12-недельном лечении, снижением тревоги, более медленным возвращением к тяжелому потреблению алкоголя и меньшим количеством дней употребления алкоголя в течение периода наблюдения (6 мес.). Полученные результаты позволили сделать вывод о хорошем эффекте буспирона в лечении

пациентов с алкогольной зависимостью и коморбидной тревогой [24].

В то же время есть мнение, что бупирон значительно уменьшает потребление алкоголя и в ближайшем будущем может стать полезным дополнением в лечении алкогольной зависимости [25]. Имеются указания на положительный эффект бупирона в отношении воздержания от алкоголя. Бупирон сравнивали с плацебо в ходе двойного слепого 8-недельного исследования с участием 50 амбулаторных пациентов с легким или умеренным злоупотреблением алкоголем. Пациентов оценивали исходно и в конце исследования с использованием психометрических шкал и показателей алкогольного поведения: интервью о поведении в отношении употребления алкоголя (DBI), шкалы тяги к алкоголю, рейтинговой шкалы тревоги Гамильтона (HAM-A), рейтинговой шкалы депрессии Гамильтона (HAM-D) и Анкеты врача. Начальная доза бупирона составила 5 мг 3 р/сут (15 мг/день) и с гибким режимом дозирования поднималась до максимальной дозы 30 мг/день. Средняя суточная доза бупирона составила 20,5 мг. Эффективность удалось оценить у 45 пациентов (24 принимали бупирон, 21 — плацебо). Частота прекращения лечения была ниже ( $p=0,002$ ) при применении бупирона: 12 пациентов, получавших плацебо, и 2 пациента, принимавших бупирон, прекратили прием из-за отсутствия эффекта ( $p=0,001$ ). Не было ни одного случая прекращения приема препарата из-за побочных реакций. Бупирон снижал тягу к алкоголю на 40% ( $p=0,001$ ) в сочетании со снижением показателей HAM-A и HAM-D ( $p=0,006$ ) и улучшал экспертную оценку общей психопатологии. Лечение бупироном также ассоциировалось со снижением показателей DBI на 57%. Статистическое сравнение с данными DBI в группе плацебо было невозможно из-за высокой частоты прекращения лечения в группе плацебо. Результаты этого исследования следует интерпретировать с осторожностью из-за небольшого размера выборки и высокой частоты прекращения приема плацебо. В то же время полученные данные свидетельствуют о том, что бупирон эффективен как вспомогательное лекарственное средство при лечении алкоголизма и его применение сопровождается уменьшением тяги к алкоголю [15].

Возможности бупирона были подтверждены в рамках экспериментального исследования [26] по изучению серотониновой регуляции прерывистого и непрерывного употребления алкоголя у самцов и самок мышей C57BL/6J при системном введении бупирона и SB242084. Целью исследования была оценка терапевтического потенциала новых серотонинергических соединений при лечении расстройств, связанных с употреблением алкоголя, путем изучения влияния SB242084 и бупирона на прерывистое и постоянное потребление алкоголя у самцов и самок мышей. Взрослым самцам и самкам мышей C57BL/6J давали две бутылки на выбор с 20% этанолом в режимах прерывистой или постоянной доступности. Вода была доступна для всех животных в любое время. Тест на содержание наркотиков состоял из внутривенных инъекций 0,3, 1 и 3 мг/кг SB242084 или 1, 3 и 10 мг/кг бупирона с последующей оценкой потребления алкоголя и воды. Для контроля влияния препарата на тревожноподобное и двигательное поведение наибольшую дозу каждого соединения вводили перед свободной активностью в открытом поле. SB242084 дозозависимо снижал употребление алкоголя

при периодическом употреблении алкоголя у самцов мышей, но существенно не влиял на употребление алкоголя у мышей, имевших непрерывный доступ. В целом полученные результаты, хотя и требуют подтверждения в последующих исследованиях, свидетельствуют о терапевтическом потенциале соединений, блокирующих рецептор 5-HT<sub>2C</sub>, при расстройствах, связанных с употреблением алкоголя. Бупирон, частичный агонист рецепторов 5-HT<sub>1A</sub>, снижал периодическое потребление алкоголя и двигательную активность у самцов и самок в открытом поле. Полагают, что снижение потребления алкоголя после лечения бупироном может быть связано с его неспецифическими свойствами.

### БУПИРОН В ТЕРАПИИ ЗАВИСИМОСТИ ОТ ДРУГИХ ПСИХОАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

Сфера применения бупирона в области аддиктологии не ограничивается только расстройствами, связанными с употреблением алкоголя. В настоящее время рассматривается возможность использования в лечении наркотической зависимости модулирования дофаминергической передачи. Полагают, что воздействие на DRD<sub>3</sub> [27] и DRD<sub>4</sub> [28] может стать новой стратегией лечения аддикции. В пользу роли DRD<sub>3</sub> в лечении зависимости свидетельствует ряд фактов. Во-первых, анатомия системы DRD<sub>3</sub> предполагает, что она может быть связана с зависимостью: DRD<sub>3</sub> связан с вентральной мезолимбической дофаминовой системой переднего мозга [29]. Таким образом, DRD<sub>3</sub> особенно хорошо подходит для влияния на вознаграждение, эмоции и мотивацию и, в более широком смысле, на механизмы поиска наркотиков и механизмы рецидивов. Во-вторых, по сравнению с DRD<sub>2</sub>, DRD<sub>3</sub> реализуют уникальный, возможно противоположный функциональному, ответ на повторное воздействие дофамина, наблюдающееся при злоупотреблении наркотиками. Исследования с использованием животных моделей зависимости ранее показали низкую экспрессию D<sub>2</sub>-подобных рецепторов в стриатуме, а исследования с применением позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) у людей, зависимых от кокаина, метамфетамина, алкоголя и никотина, подтвердили эти результаты [30]. Напротив, доклинические данные демонстрируют активацию экспрессии DRD<sub>3</sub> после воздействия препаратов, повышающих дофаминовую активность, включая кокаин, никотин и алкоголь [27]. В-третьих, в нескольких посмертных исследованиях сообщалось о более высоких уровнях DRD<sub>3</sub> в головном мозге лиц, погибших от передозировки кокаина, по сравнению с теми, кто не употреблял кокаин [31, 32]. В-четвертых, недавно полученные данные ПЭТ показывают, что уровни DRD<sub>3</sub> выше у лиц, злоупотребляющих психостимуляторами, в областях, богатых DRD<sub>3</sub>, включая вентральное бледное тело, черную субстанцию и бледный шар [33]. Наконец, в моделях на животных показано, что селективные антагонисты снижают склонность к злоупотреблению различными наркотиками, включая психостимуляторы, никотин, алкоголь и героин, и рецидивы их употребления. Была выдвинута гипотеза, что DRD<sub>3</sub> модулирует мотивацию к поиску наркотиков и в значительной степени способствует рецидиву болезни [34, 35].

В этом контексте представляет интерес мнение J. Bergman et al. [36] о том, что бупирон, как и некоторые

его метаболиты, помимо известных фармакологических эффектов на серотониновые рецепторы, проявляет выраженный антагонизм в отношении DRD<sub>3</sub> и DRD<sub>4</sub> и, таким образом, может способствовать прекращению употребления наркотиков. Важно учесть, что бупирон является уже одобренным препаратом с известным профилем побочных эффектов, что может ускорить его потенциальное клиническое применение для лечения зависимостей. Следует подчеркнуть, что бупирон был разработан как антипсихотический препарат, действующий на DRD<sub>2</sub> [37]. Считается, что его анксиолитические эффекты опосредованы свойствами частичного агониста рецептора 5-HT<sub>1A</sub>. Однако поскольку данные ПЭТ у людей свидетельствовали о низкой (<26%) занятости 5-HT<sub>1A</sub> бупироном в клинических дозах [38], а DRD<sub>3</sub> связан с тревогой [39], некоторые терапевтические эффекты бупирона могут быть опосредованы DRD<sub>3</sub> [40, 41]. Анализ данных ПЭТ у приматов показал, что бупирон занимает 70–90% рецепторов 5-HT<sub>1A</sub> при введении однократной дозы 5 мг/кг [42]. Эти данные позволяют предположить, что бупирон, введенный в дозе, одобренной для клинического применения (около 1 мг/кг), займет от 50 до 85% DRD<sub>3</sub>. Тщательные фармакологические исследования и использование трансгенных животных позволяют в будущем определить рецепторы, ответственные за эффекты бупирона. Особый интерес представляет потенциальная роль DRD<sub>4</sub>. Известно, что селективный DRD<sub>4</sub>-антагонист (L-745, 870) значительно ослабляет восстановление поиска никотина, вызванное как никотин-ассоциированными сигналами, так и праймированием никотина, при этом не влияя на прием никотина [28]. Это говорит о том, что блокирование DRD<sub>4</sub> может ослаблять поведение, связанное с поиском наркотиков, — явление, которое может отражаться в эффектах бупирона. В перспективе необходимо определить, насколько избирательны эти эффекты и сохраняются ли они после длительного введения препарата [43]. В эксперименте показано, что внутримышечное введение бупирона блокирует DRD<sub>2</sub> и DRD<sub>3</sub>. При пероральном применении препарат селективно блокирует более 80% DRD<sub>3</sub>, что предполагает применение для терапии аддикции более высоких доз, чем для лечения тревоги (в 2–3 раза выше, до 60 мг) [44]. Как показывают предшествующие исследования, эти дозы безопасны и хорошо переносятся [40].

В рамках разработки нового подхода к детоксикации после приема опиатов исследовали эффективность бупирона при лечении острого синдрома отмены героина. Выбор бупирона как препарата, взаимодействующего с серотонинергической системой, был обусловлен предположением, что снижение серотонинергической нейротрансмиссии связано с симптомами отмены опиатов. В двойном слепом исследовании 29 госпитализированных героиновых наркоманов были рандомизированы на 4 группы: плацебо (1); метадон (2); бупирон 30 мг/сут (3); бупирон 45 мг/сут (4). Для всех пациентов исследование началось с 5-дневного периода стабилизации метадоном, закончившегося на дозе 30 мг. Затем с 6-го по 12-й день в группе 1 принимали плацебо, а в группе 2 постепенно снижали дозу метадола. Прием бупирона ввиду отсроченности эффекта начинали в 1-й день в группах 3 и 4 и продолжали после прекращения приема метадола до 12-го дня. На 13-й день прием препаратов и плацебо был прекращен, и пациенты наблюдались в течение 14-го дня. Симптомы отмены оценивали с помощью Шкалы субъективной отмены опиатов (SOWS)

и Объективной шкалы отмены опиатов (OOWS). Показатели SOWS и OOWS были значительно выше в группе плацебо, чем в группах 2, 3 и 4. Не выявлено существенных различий в показателях SOWS и OOWS при сравнении группы метадона с каждой из двух групп бупирона или при сравнении двух групп бупирона между собой. Авторы подчеркивают, что использование бупирона может быть особенно полезным в амбулаторных условиях, когда рекомендуемая для дезинтоксикации продолжительность снижения дозы метадола может быть длительной. Таким образом, небольшое исследование показало, что бупирон, неопиоидный препарат, не вызывающий привыкания, с благоприятным профилем побочных эффектов и отсутствием симптомов отмены в дозах 30 и 45 мг, был так же эффективен, как и метадоновая терапия, в облегчении симптомов отмены у героиновых наркоманов [45]. Данное направление применения бупирона особенно важно, поскольку, в отличие от метадола, бупирон имеет благоприятный профиль безопасности, низкий аддиктивный потенциал, не является опиоидом и не вызывает симптомов отмены [45].

Коррекция абстинентной тревоги под действием бупирона может оказаться полезной в терапии не только алкогольной, но и никотиновой зависимости. Курильщики (n=101) были разделены на группы с высоким и низким уровнем тревожности на основе шкальной оценки и случайным образом распределены для получения бупирона или плацебо двойным слепым методом. После недельного базового курса курильщики в течение 8 нед. получали медикаментозную (бупирон до 60 мг/сут или плацебо) и групповую когнитивно-поведенческую терапию. Предполагалось, что ремиссии никотиновой зависимости удастся достичь в течение 4 нед. после начала лечения. Прием препаратов продолжался еще в течение 4 нед. после окончания группового лечения. Результаты показали, что бупирон способствовал воздержанию от курения, но только среди курильщиков, которые исходно характеризовались относительно высоким уровнем тревожности. Воздерживались от курения в течение 1 мес. 88 и 61% курильщиков в группах бупирона и плацебо с высокой тревожностью, и 60 и 89% курильщиков в группах бупирона и плацебо с низкой тревожностью соответственно. По прошествии 12 мес. число воздерживающихся от курения в группах с высокой и низкой тревожностью, получавших бупирон и плацебо, снизилось до 12, 23, 41 и 36% соответственно. Не выявлено различий в симптомах отмены, побочных эффектах приема лекарств или соблюдении требований [46].

В исследовании [47] показатель достижения ремиссии каннабиноидной зависимости был низким, существенно не различаясь в группах бупирона и плацебо. Однако результаты этого исследования показали, что пол может быть фактором, влияющим на ответ на бупирон, поскольку у женщин результаты терапии каннабиноидной зависимости при использовании бупирона были хуже, чем у женщин, принимавших плацебо. Было показано, что бупирон не имеет преимуществ перед плацебо в отношении симптомов отмены каннабиса или подавления влечения.

## Бупирон: новый взгляд на хорошо известный препарат

Бупирон — частичный агонист 5-HT — был получен в 1968 г., запатентован для медицинского применения в 1975 г. и получил одобрение FDA для лечения ГТР

в 1986 г. [48]. Препарат появился в России в конце 2014 г. (Спитомин®). Он используется преимущественно для монотерапии и в качестве препарата второй линии после СИОЗС для лечения ГТР, для аугментации антидепрессивной терапии, а также для терапии тревоги в структуре алкогольного абстинентного синдрома. Исследования бупирона при лечении зависимости возродили интерес к этому хорошо известному препарату.

Бупиرون — представитель инновационного класса анксиолитиков небензодиазепинового ряда — серотонинергических анксиолитиков, или азапирионов. Анксиолитическое действие бупирона основано на модуляции серотониновой, дофаминовой и норадреналиновой систем нейромедиации, связано со стимуляцией пресинаптических серотониновых ауторецепторов и, в отличие от СИОЗС, не зависит от характера базального выброса серотонина [49]. Важно, что бупиرون сопоставим по своей противотревожной активности с бензодиазепинами, в частности диазепамом, но в отличие от них не вызывает седативного, снотворного и миорелаксирующего эффекта. Бупиرون не нарушает когнитивные функции, скорость психомоторных реакций и не вызывает зависимости и синдрома отмены [44]. Анксиолитическое действие бупирона позволяет достичь терапевтического эффекта уже в течение первых 7–14 дней лечения тревожных расстройств. Благоприятные фармакокинетические параметры дают возможность принимать препарат с другими лекарственными средствами, в том числе и пожилым пациентам, и пациентам с сопутствующей соматической патологией.

В нескольких исследованиях показано, что потенциал бупирона вызывать зависимость низок. Отмечается, что бупиرون в дозе 40 мг с низкой вероятностью оказывает подкрепляющее действие на лиц, употребляющих запрещенные наркотики; доза препарата в 10 мг не отличалась от плацебо или 10 мг диазепамы, т. е. бупиرون не вызывает чувства эйфории в отличие от некоторых других седативных препаратов. По-видимому, он не воздействует на опиатные рецепторы, что делает физическую зависимость еще менее вероятной. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что азапирионы бупиرون и гепиرون обладают незначительным потенциалом злоупотребления<sup>2</sup>.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, бупиرون — небензодиазепиновый анксиолитик класса азапирионов с доказанным эффектом в лечении тревоги — имеет благоприятный профиль безопасности и переносимости, не вызывает зависимости, особенно полезен для пациентов с коморбидными тревожными и аддиктивными расстройствами. Перспективно применение бупирона для коррекции тревоги в структуре абстинентного синдрома как при алкогольной, так и при никотиновой зависимости; для уменьшения симптомов отмены опиатов; уменьшения тяги к алкоголю в рамках комбинированного лечения алкоголизма. Возможности применения бупирона для терапии аддикций связаны с серотонинергическим и дофаминергическим действием. Важным обоснованием перспективности использования бупирона для лечения зависимостей служат экспериментальные исследования, свидетельствующие о выраженном антагонизме препарата в отношении DRD<sub>3</sub> и DRD<sub>4</sub>.

## Литература / References

1. Rehm J., Shield K.D. Global Burden of Alcohol Use Disorders and Alcohol Liver Disease. *Biomedicine*. 2019;7(4):99. DOI: 10.3390/biomedicines7040099.
2. Kessler R.C., Crum R.M., Warner L.A. et al. Lifetime co-occurrence of DSM-III-R alcohol abuse and dependence with other psychiatric disorders in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry*. 1997;54(4):313–321. DOI: 10.1001/archpsyc.1997.01830160031005.
3. Hasin D.S., Stinson F.S., Ogburn E., Grant B.F. Prevalence, correlates, disability, and comorbidity of DSM-IV alcohol abuse and dependence in the United States: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64(7):830–842. DOI: 10.1001/archpsyc.64.7.830.
4. Boschloo L., Vogelzangs N., van den Brink W. et al. Depressive and anxiety disorders predicting first incidence of alcohol use disorders: results of the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *J Clin Psychiatry*. 2013;74(12):1233–1240. DOI: 10.4088/JCP.12m08159.
5. Alonso J., Angermeyer M.C., Bernert S. et al. 12-Month comorbidity patterns and associated factors in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 2004;420:28–37. DOI: 10.1111/j.1600-0047.2004.00328.x.
6. Kessler R.C., Nelson C.B., McGonagle K.A. et al. The epidemiology of co-occurring addictive and mental disorders: implications for prevention and service utilization. *Am J Orthopsychiatry*. 1996;66(1):17–31. DOI: 10.1037/h0080151.
7. Driessen M., Meier S., Hill A. et al. The course of anxiety, depression and drinking behaviours after completed detoxification in alcoholics with and without comorbid anxiety and depressive disorders. *Alcohol Alcohol*. 2001;36(3):249–255. DOI: 10.1093/alcalc/36.3.249.
8. Kushner M.G., Abrams K., Thurax P. et al. Follow-up study of anxiety disorder and alcohol dependence in comorbid alcoholism treatment patients. *Alcohol Clin Exp Res*. 2005;29(8):1432–1443. DOI: 10.1097/01.alc.0000175072.17623.f8.
9. Stewart S.H., Conrod P.J. Anxiety disorder and substance use disorder co-morbidity: common themes and future directions. In: *Anxiety and Substance Use Disorders: the Vicious Cycle of Comorbidity*. Series in Anxiety and Related Disorders. New York: Springer; 2008:239–257.
10. Smith J.P., Randall C.L. Anxiety and alcohol use disorders: comorbidity and treatment considerations. *Alcohol Res*. 2012;34(4):414–431. PMID: 23584108.
11. Liappas J., Paparrigopoulos T., Tzavellas E., Rabavilas A. Mirtazapine and venlafaxine in the management of collateral psychopathology during alcohol detoxification. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2005;29(1):55–60. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2004.10.005.
12. Hoertel N., Le Strat Y., Blanco C. et al. Generalizability of clinical trial results for generalized anxiety disorder to community samples. *Depress Anxiety*. 2012;29(7):614–620. DOI: 10.1002/da.21937.
13. Ipser J.C., Wilson D., Akindipe T.O. et al. Pharmacotherapy for anxiety and comorbid alcohol use disorders. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;1(1):CD007505. DOI: 10.1002/14651858.CD007505.pub2.
14. Marcinkiewicz C.A., Dorrier C.E., Lopez A.J., Kash T.L. Ethanol induced adaptations in 5-HT<sub>2c</sub> receptor signaling in the bed nucleus of the stria terminalis: implications for anxiety during ethanol withdrawal. *Neuropharmacology*. 2015;89:157–167. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2014.09.003.
15. Bruno F. Buspirone in the treatment of alcoholic patients. *Psychopathology*. 1989;22 Suppl 1:49–59. DOI: 10.1159/000284626.
16. Hedlund L., Wahlström G. Buspirone as an inhibitor of voluntary ethanol intake in male rats. *Alcohol Alcohol*. 1996;31(2):149–156. DOI: 10.1093/oxfordjournals.alcalc.a008126.
17. Kranzler H.R., Meyer R.E. An open trial of buspirone in alcoholics. *J Clin Psychopharmacol*. 1989;9(5):379–380. PMID: 2677064.
18. Overstreet D.H., Knapp D.J., Moy S.S., Breese G.R. A 5-HT<sub>1A</sub> agonist and a 5-HT<sub>2c</sub> antagonist reduce social interaction deficit induced by multiple ethanol withdrawals in rats. *Psychopharmacology (Berl)*. 2003;167(4):344–352. DOI: 10.1007/s00213-003-1425-y.
19. Malec T.S., Malec E.A., Dongier M. Efficacy of buspirone in alcohol dependence: a review. *Alcohol Clin Exp Res*. 1996;20(5):853–858. DOI: 10.1111/j.1530-0277.1996.tb05263.x.

<sup>2</sup> Rehabcenter. Buspar (Buspirone) Abuse And Addiction Treatment. (Electronic resource.) URL: <https://www.rehabcenter.net/buspirone/> (access date: 12.06.2023).

20. Lowery-Gionta E.G., Marcinkiewicz C.A., Kash T.L. Functional alterations in the dorsal raphe nucleus following acute and chronic ethanol exposure. *Neuropsychopharmacology*. 2015;40(3):590–600. DOI: 10.1038/npp.2014.205.
21. Belmer A., Patkar O.L., Lanoue V., Bartlett S.E. 5-HT<sub>1A</sub> receptor-dependent modulation of emotional and neurogenic deficits elicited by prolonged consumption of alcohol. *Sci Rep*. 2018;8(1):2099. DOI: 10.1038/s41598-018-20504-z.
22. Rodgers R.J., Cutler M.G., Jackson J.E. Behavioural effects in mice of subchronic buspirone, ondansetron and tianeptine. II. The elevated plus-maze. *Pharmacol Biochem Behav*. 1997;56(2):295–303. DOI: 10.1016/S0091-3057(96)00242-0.
23. Gimeno C., Dorado M.L., Roncero C. et al. Treatment of Comorbid Alcohol Dependence and Anxiety Disorder: Review of the Scientific Evidence and Recommendations for Treatment. *Front Psychiatry*. 2017;8:173. DOI: 10.3389/fpsy.2017.00173.
24. Kranzler H.R., Burleson J.A., Del Boca F.K. et al. Buspirone treatment of anxious alcoholics. A placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*. 1994;51(9):720–731. DOI: 10.1001/archpsyc.1994.03950090052008.
25. The Recovery Village. Alcohol Rehab. M. Carmona, ed. (Electronic resource.) URL: <https://www.therecoveryvillage.com/alcohol-abuse/treatment-rehab/> (access date: 12.06.2023).
26. Ko Y.E., Hwa L.S. Serotonin regulation of intermittent and continuous alcohol drinking in male and female C57BL/6J mice with systemic SB242084 and buspirone. *Alcohol Alcohol*. 2023;58(3):280–288. DOI: 10.1093/alcal/agad019.
27. Heidbreder C.A., Newman A.H. Current perspectives on selective dopamine D(3) receptor antagonists as pharmacotherapeutics for addictions and related disorders. *Ann N Y Acad Sci*. 2010;1187:4–34. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2009.05149.x.
28. Yan Y., Pushparaj A., Le Strat Y. et al. Blockade of dopamine d4 receptors attenuates reinstatement of extinguished nicotine-seeking behavior in rats. *Neuropsychopharmacology*. 2012;37(3):685–696. DOI: 10.1038/npp.2011.245.
29. Sokoloff P., Giros B., Martres M.P. et al. Molecular cloning and characterization of a novel dopamine receptor (D3) as a target for neuroleptics. *Nature*. 1990;347(6289):146–151. DOI: 10.1038/347146a0.
30. Volkow N.D., Fowler J.S., Wang G.J. et al. Imaging dopamine's role in drug abuse and addiction. *Neuropharmacology*. 2009;56 Suppl 1(Suppl 1):3–8. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2008.05.022.
31. Mash D.C. Are neuroadaptations in D3 dopamine receptors linked to the development of cocaine dependence? *Mol Psychiatry*. 1997;2(1):7–8. PMID: 9154209.
32. Mash D.C. D3 receptor binding in human brain during cocaine overdose. *Mol Psychiatry*. 1997;2(1):5–6. PMID: 9154208.
33. Boileau I., Payer D., Houle S. et al. Higher binding of the dopamine D3 receptor-preferring ligand [11C]-(+)-propyl-hexahydro-naphtho-oxazin in methamphetamine polydrug users: a positron emission tomography study. *J Neurosci*. 2012;32(4):1353–1359. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4371-11.2012.
34. Heidbreder C.A., Gardner E.L., Xi Z.X. et al. The role of central dopamine D3 receptors in drug addiction: a review of pharmacological evidence. *Brain Res Brain Res Rev*. 2005;49(1):77–105. DOI: 10.1016/j.brainresrev.2004.12.033.
35. Le Foll B., Goldberg S.R., Sokoloff P. The dopamine D3 receptor and drug dependence: effects on reward or beyond? *Neuropharmacology*. 2005;49(4):525–541. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2005.04.022.
36. Bergman J., Roof R.A., Furman C.A. et al. Modification of cocaine self-administration by buspirone (buspar®): potential involvement of D3 and D4 dopamine receptors. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2013;16(2):445–458. DOI: 10.1017/S1461145712000661.
37. Apter J.T., Allen L.A. Buspirone: future directions. *J Clin Psychopharmacol*. 1999;19(1):86–93. DOI: 10.1097/00004714-199902000-00014.
38. Rabiner E.A., Gunn R.N., Wilkins M.R. et al. Drug action at the 5-HT<sub>1A</sub> receptor in vivo: autoreceptor and postsynaptic receptor occupancy examined with PET and [carbonyl-(11)C]WAY-100635. *Nucl Med Biol*. 2000;27(5):509–513. DOI: 10.1016/S0969-8051(00)00120-7.
39. Diaz M.R., Chappell A.M., Christian D.T. et al. Dopamine D3-like receptors modulate anxiety-like behavior and regulate GABAergic transmission in the rat lateral/basolateral amygdala. *Neuropsychopharmacology*. 2011;36(5):1090–1103. DOI: 10.1038/npp.2010.246.
40. Kim S.W., Fowler J.S., Skolnick P. et al. Therapeutic doses of buspirone block D3 receptors in the living primate brain. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2014;17(8):1257–1267. DOI: 10.1017/S1461145714000194.
41. Leggio G.M., Camillieri G., Platania C.B. et al. Dopamine D3 receptor is necessary for ethanol consumption: an approach with buspirone. *Neuropsychopharmacology*. 2014;39(8):2017–2028. DOI: 10.1038/npp.2014.51.
42. Farde L., Ginovart N., Ito H. et al. PET-characterization of [carbonyl-11C]WAY-100635 binding to 5-HT<sub>1A</sub> receptors in the primate brain. *Psychopharmacology (Berl)*. 1997;133(2):196–202. DOI: 10.1007/s002130050391.
43. Le Foll B., Boileau I. Repurposing buspirone for drug addiction treatment. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2013;16(2):251–253. DOI: 10.1017/S1461145712000995.
44. Левин О.С. Применение буспилона в клинической практике. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2015;4:83–87. DOI: 10.17116/jnevro20151154183-87.
- [Levin O.S. The use of buspirone in clinical practice. *Journal of neurology and psychiatry*. 2015;4:83–87 (in Russ.)]. DOI: 10.17116/jnevro20151154183-87.
45. Buydens-Branchey L., Branchey M., Reel-Brander C. Efficacy of buspirone in the treatment of opioid withdrawal. *J Clin Psychopharmacol*. 2005;25(3):230–236. DOI: 10.1097/01.jcp.0000162804.38829.97.
46. Cinciripini P.M., Lapitsky L., Seay S. et al. A placebo-controlled evaluation of the effects of buspirone on smoking cessation: differences between high- and low-anxiety smokers. *J Clin Psychopharmacol*. 1995;15(3):182–191. DOI: 10.1097/00004714-199506000-00006.
47. McRae-Clark A.L., Baker N.L., Gray K.M. et al. Buspirone treatment of cannabis dependence: A randomized, placebo-controlled trial. *Drug Alcohol Depend*. 2015;156:29–37. DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2015.08.013.
48. Garakani A., Murrrough J.W., Freire R.C. Pharmacotherapy of Anxiety Disorders: Current and Emerging Treatment Options. *Focus (Am Psychiatr Publ)*. 2021;19(2):222–242. DOI: 10.1176/appi.focus.19203.
49. Baldwin D.S., Anderson I.M., Nutt D.J. et al. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol*. 2005;19(6):567–596. DOI: 10.1177/0269881105059253.

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:**

**Петрова Наталия Николаевна** — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой психиатрии и наркологии СПбГУ; 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9; ORCID iD 0000-0003-4096-6208.

**Контактная информация:** Петрова Наталия Николаевна, e-mail: [petrova\\_nn@mail.ru](mailto:petrova_nn@mail.ru).

**Прозрачность финансовой деятельности:** автор не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила 17.07.2023.**

**Поступила после рецензирования 07.08.2023.**

**Принята в печать 28.08.2023.**

**ABOUT THE AUTHOR:**

**Natalia N. Petrova** — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Psychiatry and Narcology, St. Petersburg State University; 7–9, Universitetskaya emb., St. Petersburg, 199034, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-4096-6208.

**Contact information:** Nataliia N. Petrova, e-mail: [petrova\\_nn@mail.ru](mailto:petrova_nn@mail.ru).

**Financial Disclosure:** the author has no financial or property interest in any material or method mentioned.

**There is no conflict of interest.**

**Received 17.07.2023.**

**Revised 07.08.2023.**

**Accepted 28.08.2023.**