

## Стимуляторы центральной нервной системы

### Амфетамины

#### История

Амфетамины и вещества, принадлежащие к роду амфетаминов, охватывают большую группу препаратов, стимулирующих центральную нервную систему. Лучше всего из них известны декстроамфетамины (Dexedrine), метамфетамины (Methedrine) и меридил (methylphenidate hydrochloride, Ritalin). Фенамин (racemic amphetamine sulfate, Benzedrine), первый препарат из этой группы, был синтезирован в 1887 г., но не был разрешен как фармакологическое средство до 1932 г. К этому времени появились и стали доступны ингаляторы амфетамина, которые распространялись без рецепта, "в свободной продаже", в аптеках как средство против насморка и астмы. В конце 1937 г. новое лекарство появилось в форме таблеток как средство против нарколепсии и постэнцефалического паркинсонизма. Оно было также рекомендовано для лечения депрессий и для повышения энергетического потенциала.

Вскоре амфетамины получили сенсационную известность как средство, улучшающее деятельность мозга, вселяющее бодрость и вообще как таблетки для "супермена". Амфетаминовая наркомания достигла размера эпидемии в 70-х годах. К этому времени законное производство вещества в США превысило 10 млн (5 мг) таблеток. Наблюдалось также значительное повышение как законного синтеза амфетамина в лабораториях, так и незаконного производства его на черном рынке, которое до сих пор является основным источником запрещенной торговли наркотиками.

Были сделаны попытки ограничить и взять под контроль рецепты, выписываемые врачами, с целью остановить наркоманию. Некоторые из этих ограничений привели, однако, к тому, что препарат стал не всегда доступен больным, принимающим его с лечебными целями. Амфетаминовая наркомания является довольно типичной для профессиональных спортсменов, а также водителей, перевозящих грузы на большие расстояния, которые используют препарат для снятия усталости и увеличения энергии.

#### Клиническое действие

Амфетамины легко всасываются при применении через рот, действие их начинается быстро. Наркоманы часто применяют препарат внутривенно. Механизм действия состоит в основном в высвобождении серотонина из пресинаптических окончаний и торможения обратного захвата. Для среднего субъекта в норме доза 5 мг вызывает ощущение благополучия и улучшение показателей выполнения письменных, вербальных и

двигательных заданий, снижает усталость, анорексию и повышение болевого порога.

На этих видах действия основано терапевтическое использование препарата при таких состояниях, как расстройство в виде перреактивности с нарушением внимания у детей и взрослых, колепсия, ожирение, легкая депрессия, а также для усиления действия трициклических антидепрессантов и анальгетиков. Три первых состояния из вышеперечисленных в настоящее время признаются болезнями, при которых Управление пищевыми продуктами и лекарствами рекомендует лечение амфетамином, однако в литературе появляется все больше и больше сообщений о положительных эффектах, достигнутых с помощью этого вещества, когда оно применяется благоразумно и в тех случаях, когда это действительно требуется.

Например, у лиц, страдающих депрессией и имеющих соматическое заболевание, амфетамин в дозах от 2,5 до 30 мг/сут снижает депрессивную симптоматику. Эффект наступает быстрее, чем если используются трициклические антидепрессанты, при которых изменения клинической картины могли наступить лишь через 2 нед. Применение терапевтических доз обычно не вызывает каких-либо опасных побочных эффектов, например, ортостатической гипотензии или осложнений антихолинергического характера, наблюдающихся при применении трициклических антидепрессантов (Tricyclic antidepressants, TCA) у больных, резистентных к трициклическим антидепрессантам, добавление амфетамина также оказывает положительное действие. Кроме того, при тяжелых или хронических болях амфетамины в сочетании с анальгетиками усиливают противоболевое действие. Препарат используется также для борьбы с утомленной сопровождающим хронические изнурительные заболевания, например рассеянный склероз.

Толерантность быстрее развивается к действию, связанному с подавлением аппарата, чем к действию, снижающему усталость. Поскольку дозы увеличиваются в результате появления наркомании или же при неправильном использовании препарата, при этом, как правило, наблюдаются и побочные эффекты. Развивается толерантность и некоторые больные начинают потреблять 1 г амфетамина в день. У лиц, не привыкших к препарату, от дозы в 120 мг может наступить смерть.

## **Побочные действия**

### **Физическое влияние**

Как физическое, так и психологическое действие начинается через час после введения препарата и длится несколько секунд. Имеется множество побочных физических

влияний как при острой амфетаминовой интоксикации, так и при хроническом применении амфетамина. Ниже приводятся диагностические критерии симпатомиметической интоксикации амфетаминами или другими веществами, сходными с ними по действию:

1. Недавнее потребление амфетамина или сходного с ним действующего симпатомиметика.
2. Изменения поведения, носящие дезадаптивный характер (например, воинственность, грандиозность, повышение уровня бодрствования, психомоторная ажитация, нарушение критики, нарушение профессиональной или социальной деятельности).
3. По меньшей мере два из следующих признаков, наблюдающихся в течение часа после потребления амфетамина:
  1. тахикардия,
  2. расширение зрачка,
  3. повышение артериального давления,
  4. потливость или озноб,
  5. тошнота или рвота.
6. Отсутствие связи с каким-либо физическим или другим психическим расстройством.

Физические признаки и симптомы включают покраснение, бледность, цианоз, лихорадку, головную боль, тахикардию, учащенное сердцебиение, серьезные нарушения со стороны сердца, сильное повышение кровяного давления, геморрагии и другие сосудистые нарушения, тошноту, рвоту, бруксизм (скрежетание зубами во время сна), затруднение дыхания, тремор, атаксию, нарушения в сенсорной сфере, судорожные подергивания, тетанию, судороги и сердечно-сосудистую слабость. При внутривенном использовании препарата имеют место другие серьезные последствия, включая серьезный гепатит, абсцесс легких, эндокардит и ангиит, сопровождающийся некрозом. По некоторым данным, в мозге при хроническом применении препарата наблюдаются нейрохимические изменения.

## **Психологическое влияние**

Психологическими влияниями являются беспокойство, дисфория, логорея, бессонница, раздражительность, враждебность, напряжение, спутанность, тревожность, панические реакции и в некоторых случаях психоз. Ниже приведены диагностические критерии бредового расстройства, связанного с употреблением амфетаминов и сходно с ними действующих симпатомиметиков:

1. Органический бредовой синдром, развивающийся вскоре после приема амфетамина или сходно с ним действующего симпатомиметика.
2. Быстро развивающийся бред преследования является доминирующей особенностью в клинической картине.
3. Отсутствие связи с каким-либо физическим или другим психическим расстройством.

Когда амфетамин вводится внутривенно, имеет место характерный "раш" ("rush"), заключающийся в ощущении полного благополучия и эйфории. Интоксикация высокими дозами может сопровождаться появлением транзистентных идей отношения, параноидных идей, усилением либидо, шумом в ушах; больной иногда слышит, как его называют по имени и ощущает ползание насекомых под кожей (формикация) . Могут иметь место стереотипные движения. Отмечаются также делириозные эпизоды, во время которых больной склонен к применению насилия. Ниже приведены диагностические критерии делирия, вызванного амфетамином или сходно с ним действующих симпатомиметиков.

1. Делирий, развивающийся через 24 ч после приема амфета-мина или сходно с ним действующего симпатомиметика.
2. Отсутствие связи с физическим или каким-либо другим психическим расстройством.

Симптомы амфетаминowego бредового расстройства могут напоминать симптомы параноидной шизофрении с доминированием и быстрым развитием бреда преследования; однако преобладание зрительных галлюцинаций с соответствующим аффектом, наличие временами спутанности и нарушения когерентности, гиперактивность или отсутствие нарушений мышления помогают отличить амфетаминовый психоз от шизофрении. При амфетаминовом психозе могут наблюдаться нарушения схемы тела и восприятия человеческих лиц.

Иногда точный дифференциальный диагноз по клиническим признакам провести невозможно. Наиболее надежными методами диагностики являются лабораторные тесты, определяющие наличие амфетамина в моче, однако эти тесты уже не могут выявить амфетамин, если прошло более 48 ч после последнего приема. В условиях отсутствия точных анамнестических сведений, анализа мочи или отчетливых физических признаков амфетаминовое бредовое расстройство часто распознается лишь ретроспективно, когда симптомы исчезают — обычно в течение нескольких дней или самое большее недель после того, как препарат больше не поступает в организм. Однако бред, подозрительность и тенденции к ложной интерпретации, а также идеи

отношения могут удерживаться месяцами.

С другой стороны, интоксикация обычно сама проходит, причем полное восстановление здоровья наблюдается через 48 ч. Ухудшение состояния или "крах" наступает, когда эффект действия больших доз ослабевает. Изнуряющий цикл из серий тяжелого потребления препарата от нескольких дней до недели и последующих "крахов" является типичным паттерном амфетаминовой наркомании. Физические и психологические симптомы краха включают тревожность, тремор, дисфорическое настроение, летаргию, усталость, ночные кошмары (из-за сильного увеличения ФБС), головные боли, профузное потение, мышечные подергивания, спазмы в желудке и неутолимый голод. Потеря самоконтроля может приводить к применению насилия при наличии агрессивных импульсов.

Согласно МКБ, когда "крах" длится более 24 ч после последнего приема препарата, это состояние пересматривается и классифицируется по-новому как абстинентный синдром, вызванный амфетамином или сходно с ним действующим симпатомиметиком. Ниже приводятся диагностические критерии абстинентного синдрома, вызванного амфетамином или сходно с ним действующими симпатомиметиками:

1. Прекращение длительного (несколько дней или дольше) сильного злоупотребления амфетамином или сходно с ним действующим симпатомиметиком или уменьшение количества потребляемого вещества, после которых наблюдается дисфорическое настроение (например, депрессия, раздражительность, тревожность) и по меньшей мере один из следующих признаков, удерживающихся спустя более чем 24 ч после прекращения употребления препарата:

1. утомление,
2. бессонница или чрезмерная сонливость,
3. психомоторная ажитация.

4. Отсутствие связи с каким-либо физическим или другим психическим расстройством, например, бредовым расстройством, связанным с употреблением амфетаминов и сходно с ним действующих симпатомиметиков.

Абстинентный синдром обычно достигает максимума через &nbsp;2—4 дня. Наиболее характерным и опасным синдромом является депрессия, иногда с суицидами, которая наиболее выражена через &nbsp;48 ч после последнего приема амфетамина, но может удерживаться в течение нескольких недель.

## Лечение

Поскольку амфетаминовая интоксикация и бредовое расстройство обычно сами проходят, терапия состоит только в поддержании нормального состояния. Выведение препарата облегчается с помощью хлорида аммония. Антипсихотические вещества, фенотиазины или галоперидол можно назначать в течение первых нескольких дней. Если психоза нет, можно применять си-базон, который оказывает хороший эффект при гиперактивности. Абстинентную депрессию можно лечить трициклическими анти-депрессантами; при этом для симптоматической терапии может потребоваться срок в несколько недель, месяц или даже больше.

Врач должен решить вопрос о том, какое сочетание препаратов применить для лечения депрессии, личностных расстройств или того и другого вместе; однако поскольку у многих из этих больных имеет место тяжелая зависимость к препарату, проведение им психотерапии крайне затруднено.

## Вещества, похожие на амфетамины

Вещества, похожие на амфетамины, — это смесь кофеина, эфедрина и пропаноламина (РРА), которая вплоть до недавнего времени легально продавалась в виде таблеток, предназначенных для возникновения действия, напоминающего, но не повторяющего амфетамины. Эфедрин и РРА все еще продаются как лекарства, облегчающие носовое дыхание, а РРА — как средство для подавления аппетита. Оба вещества опасны для людей с повышенным кровяным давлением или диабетом и могут вызывать токсический психоз после длительного употребления высоких доз. РРА имеет относительно небольшой диапазон, в котором его действие безопасно, превышение средней дозы, содержащейся в таблетке, всего в 3—4 раза может вызвать гипертонический криз.