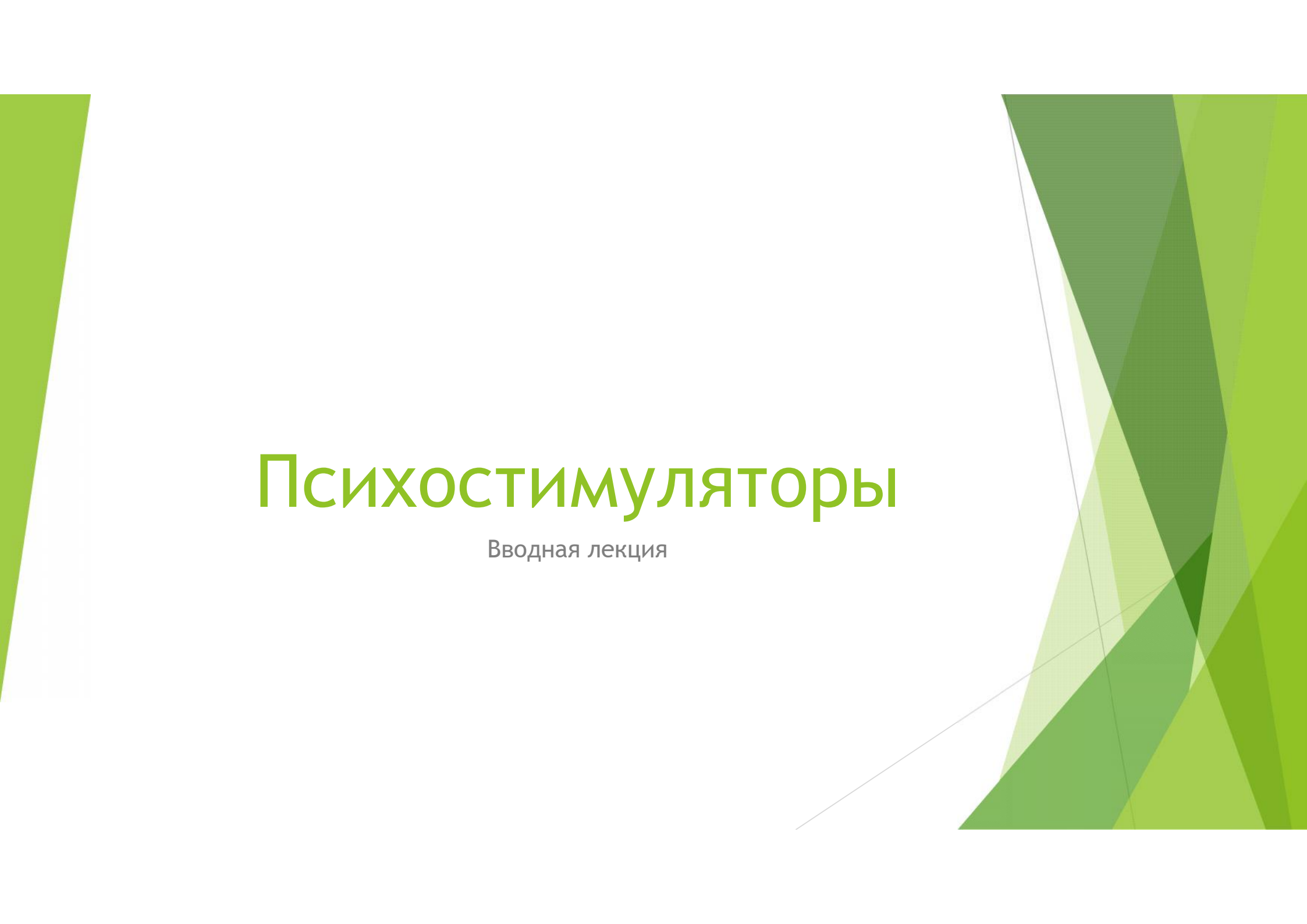


The background features abstract green geometric shapes. On the left, a solid green trapezoid points upwards. On the right, a complex arrangement of overlapping translucent green triangles and polygons creates a dynamic, layered effect. The central text is positioned between these two main graphic elements.

Психостимуляторы

Вводная лекция

Россия vs остальной мир

- ▶ Как известно, в России попросту нет легальных медицинских психостимуляторов (от слова “вообще”), а диагнозы СДВГ и нарколепсии в РФ ставятся гораздо реже, чем они встречаются на практике, и даже когда ставятся, то обычно эти больные получают вовсе не те лекарства, которыми их лечат во всем остальном мире. Ибо ФСН.
- ▶ Даже в Украине, Беларуси, Казахстане медицинские психостимуляторы есть и применяются. Как, впрочем, и метадоновая программа.
- ▶ Означает ли это, что тема нашей сегодняшней лекции не актуальна для российских студентов-медиков и российских врачей? Вовсе нет. Потому что сегодняшнее положение дел в России не будет вечным, и рано или поздно маразм закончится. И чтобы вы не отстали от остального мира и не вытупляли глаза в ужасе, узнав, к примеру, что ваш собеседник принимает Аддералл, полагая, что имеете дело с наркоманом - вам важно понимать, что из себя представляют медицинские психостимуляторы, как они применяются, что они лечат, какие риски имеют, и так далее.

Определение психостимулятора

- ▶ Психостимуляторами принято называть психофармакологические препараты, основным полезным свойством которых является их способность быстро (с первых приемов) устранять сонливость, усталость, вялость, апатию, заторможенность, повышать концентрацию внимания, сосредоточенность, физическую и умственную работоспособность, мотивацию к выполнению задач.

Требования к теоретически идеальному медицинскому психостимулятору

- ▶ Идеальный медицинский психостимулятор должен иметь продолжительность действия около 10-12 часов, с тем, чтобы однократный его прием в сутки утром обеспечивал равномерную, гармоничную, стойкую, но не чрезмерную (т.е. умеренную) тоническую стимуляцию ЦНС в течение всего светового дня, позволяя пациенту с СДВГ или нарколепсией не только учиться и работать, но и продуктивно выполнять домашние обязанности, общаться с близкими и т.д., и в то же время не нарушая ночной сон.
- ▶ Идеальный медицинский психостимулятор не должен давать (по крайней мере в терапевтических дозах) эйфории, не обладать поведенческой токсичностью (улучшать, а не ухудшать социальную приемлемость поведения пациента, не нарушать адекватности его мышления и способности принимать правильные и взвешенные решения), не давать гиперстимуляции, тревоги, бессонницы, раздражительности, импульсивности, паранойи или психозов.
- ▶ Идеальный медицинский психостимулятор не должен вызывать синдрома истощения нейромедиаторов (“отходняков” в виде сонливости, слабости, вялости, усталости, гипотензии) после окончания своего действия.
- ▶ Идеальный медицинский психостимулятор не должен давать привыкания и пристрастия.
- ▶ Идеальный медицинский психостимулятор не должен вызывать выраженных периферических симпатoadреналовых побочных эффектов, таких, как тахикардия, гипертензия, периферическая вазоконстрикция (“холодные руки и ноги”), тошнота, мидриаз, потливость и др.

Требования к теоретически идеальному “рекреационному” психостимулятору

- ▶ Идеальный “рекреационный” стимулятор - это тот, который вызывает наибольшую в процентном отношении дофаминергическую стимуляцию, по сравнению с норадренергической, а значит, и более выраженную эйфорию, более яркий “кайф”. В ряду известных психостимуляторов эта “близость к идеалу” убывает в следующем порядке:
 - ▶ Кокаин > MDPV (метилендиоксипировалерон) > меткатинон/мефедрон > метамфетамин > d-амфетамин > рацемический амфетамин > d-метилфенидат > рацемический метилфенидат > псевдозэфедрин > эфедрин > никотин > кофеин
- ▶ Однако большая дофаминергическая активность транслируется не только в более выраженную эйфорию, но и в большую потенциальную наркогенность, большую способность вызывать патологическое влечение, привыкание и пристрастие, а также в больший риск гиперстимуляции, провокации неадекватного поведения, паранойи или психозов.
- ▶ Для идеального “рекреационного” психостимулятора, в противоположность медицинскому, важно, наоборот, не продолжительное тоническое стимулирующее действие, а резкий, быстрый, “бурстовый” выброс нейромедиаторов. Именно поэтому в рекреационных целях психостимуляторы чаще всего вдыхают через нос, или испаряют, воскуривают (как “крэк” - кокаина основание), или вводят внутривенно, реже вводят в прямую кишку. Все эти пути введения, в отличие от перорального приема, обеспечивают быстрый “приход” и выраженную эйфорию.
- ▶ С точки зрения барыги (но не потребителя), для идеального “рекреационного” психостимулятора еще очень желательна способность вызывать выраженный синдром истощения нейромедиаторов (“отходняк” после окончания действия, проявляющийся сонливостью, слабостью, вялостью, апатией, депрессией) - это состояние побуждает потребителя немедленно употребить еще, затем еще.

Пути приближения существующих медицинских стимуляторов к идеальным

- ▶ Использование пролонгированных форм психостимуляторов (например, пластырь Daytrana с метилфенидатом или такие пероральные пролонгированные формы, как Concerta, Ritalin SR, Ritalin LA, Adderall SR, Adderall LA), что обеспечивает менее выраженное пиковое действие, меньшую эйфорию (или ее полное отсутствие) и в то же время более равномерную и стабильную стимуляцию в течение заданного периода времени.
- ▶ Тщательный индивидуальный подбор дозы препарата: чрезмерное завышение дозы приближает характеристики медицинского психостимулятора к характеристикам рекреационного, даже если сам пациент и не ощущает эйфоризирующего действия, а его эффективность в терапии симптомов СДВГ может парадоксально снизиться.
- ▶ Выбор в качестве средства первой линии для пробы психостимулятора с потенциально менее наркотенным механизмом действия. Порядок убывания приоритета:
 - ▶ Модафинил, армодафинил или лисдексамфетамин > рацемический метилфенидат > d-метилфенидат > рацемический амфетамин > d-амфетамин > метамфетамин.
- ▶ Рациональное комбинирование лекарств. Так, например, вместо попыток устранить **ВСЕ** остающиеся симптомы СДВГ простым увеличением дозы психостимулятора, может быть предпринята попытка скомбинировать психостимулятор с клонидином или гуанфацином, с трициклическим антидепрессантом или с атомоксетином, или с атипичным антипсихотиком.

Сферы медицинского применения психостимуляторов - I

- ▶ Основные (авторизованные FDA и ЕМА) показания:
 - ▶ Синдром дефицита внимания с гиперактивностью или без таковой (СДВ/СДВГ) у детей, обычно в качестве средства I линии при контроле ответственных лиц (родителей, опекунов, школьного учителя или классного руководителя и т.д.).
 - ▶ Нарколепсия.
 - ▶ Синдром дефицита внимания с гиперактивностью или без таковой у подростков и взрослых, обычно в качестве средства II линии при неэффективности менее наркогенных альтернатив, таких, как бупропион, атомоксетин.
 - ▶ Синдром избыточной дневной сонливости при синдроме ночного апноэ во сне, не устраняемый применением на ночь аппаратов CPAP.

Сферы медицинского применения психостимуляторов - II

► Депрессивные состояния (off-label):

- Терапевтически резистентные депрессии (ТРД), обычно после исчерпания других, менее наркогенных, терапевтических альтернатив, особенно в случаях, когда среди симптомов депрессии доминируют вялость, апатия, слабость (астения), сонливость, утомляемость, пониженное либидо, нарушения концентрации внимания.
- В комбинации с антидепрессантами могут **кратковременно** использоваться при не-резистентных депрессивных состояниях (в том числе у первичных больных), при которых терапевтический эффект должен быть получен быстро по социальным показаниям (риск потери работы или прекращения учебы), времени дожидаться эффекта от монотерапии антидепрессантами нет, а ЭСТ по какой-либо причине невозможна или пациент от нее отказывается. Противопоказано при наличии суицидальных идей, суицидальных попыток в анамнезе, выраженной тревоги или бессонницы в картине депрессии.
- “Долечивание” таких остаточных явлений депрессии, как когнитивные нарушения, апатия или ангедония, после лечения антидепрессантами, или коррекция по ходу терапии таких побочных эффектов СИОЗС, как слабость, сонливость, вялость, апатия, ангедония, снижение либидо.
- Иногда используются при лечении биполярных депрессий в комбинации с нормотимиками, так как, по некоторым данным, психостимуляторы имеют меньший риск вызвать инверсию знака фазы в манию, гипоманию или смешанное состояние, или вызвать развитие быстрого цикла, чем антидепрессанты.
- Депрессивные состояния в некоторых особых категориях больных: пожилые и соматически ослабленные больные (здесь часто умеренные дозы психостимуляторов переносятся лучше, чем антидепрессанты), постинсультные больные, депрессия у ВИЧ-инфицированных и у онкологических больных (у них она часто протекает с выраженной апатией и астенизацией), у больных с болезнью Паркинсона.

Сферы медицинского применения психостимуляторов - III

- ▶ Иногда психостимуляторы используются off-label в лечении синдрома избыточной дневной сонливости, не связанного с синдромом ночного апноэ, например, при избыточной дневной сонливости у больных с болезнью Паркинсона, болезнью Альцгеймера.
- ▶ Иногда используются для уменьшения седации, сонливости и угнетения дыхания у больных, получающих опиоиды (например, онкологических больных), для усиления их анальгетического действия и для обеспечения возможности повысить дозу опиоида.
- ▶ Иногда используются для уменьшения седации, сонливости и когнитивных нарушений у больных эпилепсией, получающих противоэпилептические препараты. Ранее даже производился препарат Бензобамил, представлявший собой комплексное соединение бензонала с амфетамином и обладавший свойствами обоих. Показано, что терапевтические дозы амфетамина или метилфенидата **НЕ** увеличивают риск судорожных припадков.
- ▶ Иногда используются при синдроме хронической усталости.
- ▶ Иногда (с большой осторожностью ввиду риска обострения психоза!) используются для коррекции негативной симптоматики (гипофронтальности, связанной с гиподопаминергией в лобных долях коры) при шизофрении и шизотипическом расстройстве, а также для коррекции вторичной негативной симптоматики, сонливости и седации, вызванной лечением антипсихотиками.
- ▶ Иногда психостимуляторы оказываются эффективны при синдроме деперсонализации-дереализации, но являются средствами одной из последних линий терапии при этом синдроме (“терапия отчаяния”).

Сферы медицинского применения психостимуляторов - IV

- ▶ Иногда медицинские психостимуляторы пролонгированного действия или модафинил используются в качестве заместительной терапии при зависимости от немедицинских психостимуляторов, хотя доказательная база об эффективности такой практики мала.
- ▶ Ранее амфетамин и метилфенидат использовались также в терапии ожирения и компульсивного переедания, в связи с их способностью снижать аппетит и способствовать похуданию. В настоящее время для этой цели из данной группы препаратов используют сибутрамин (производное амфетамина) или лисдексамфетамин, обладающие заметно меньшей наркогенностью.
- ▶ Ранее амфетамин и метилфенидат иногда использовались также в терапии хронической ортостатической гипотензии (синдрома автономной вегетативной недостаточности). В настоящее время, в связи с выраженным побочным влиянием психостимуляторов на ЦНС и их наркогенностью, для этой цели обычно используют адреномиметики сугубо периферического действия (мидодрин, фенилэфрин) или, реже, смешанного центрального и периферического действия (псевдоэфедрин, эфедрин). Тем не менее, центральные психостимуляторы остаются “препаратами резерва” при лечении хронической ортостатической гипотензии в случае неэффективности флудрокортизона (кортинеффа) и адреномиметиков периферического или смешанного действия. То есть применение психостимуляторов при этих состояниях полностью не исключается, и такое показание является легитимным на Западе.
- ▶ Ранее амфетамин применяли также в качестве сосудосуживающих капель в нос. В настоящее время это показание к его применению полностью исключается из легитимной сферы его возможного off-label применения.

Немедицинское потребление: не всегда цель – рекреационная

- ▶ Часто психостимуляторы используются спортсменами в качестве допинга для увеличения выносливости, снятия усталости, повышения переносимости аэробных нагрузок, улучшения мышечной силы, концентрации внимания и мотивации к достижению спортивных результатов.
- ▶ Часто психостимуляторы используются школьниками старших классов и студентами, а также работниками умственного труда, склонными к переработкам (например, программистами, учеными) для повышения работоспособности, концентрации внимания и собранности, уменьшения усталости, улучшения когнитивных способностей.
- ▶ Используются они также военными и сотрудниками спецслужб во время выполнения спецзаданий, причем в странах Запада, прежде всего США, такое применение является легальным.
- ▶ Такое употребление отличается от рекреационного меньшими дозами, более близкими к терапевтическим, и меньшей частотой использования внутривенного пути введения (часто применяют через рот, но также и в нос), более редким употреблением (не для “получения кайфа”, а по реальной рабочей, учебной или спортивной необходимости). Нередко в таких целях используют нелегально добытые (т.е. полученные не по назначению врача) медицинские пролонгированные пероральные психостимуляторы, т.е. не уличные. Однако иногда их измельчают, лишая пролонгированных свойств.

Немедицинское потребление: этапы

- ▶ Довольно часто, особенно при употреблении уличных психостимуляторов или при употреблении измельченных (лишенных пролонгированных свойств) медицинских психостимуляторов, употребление психостимуляторов в качестве допинга в спортивных целях или для облегчения учебы или работы, бывает первым шагом к употреблению психостимуляторов в дальнейшем уже в рекреационных целях, а затем, возможно, и к формированию химической зависимости.
- ▶ Между специалистами-психиатрами в странах Запада существуют разногласия относительно того, насколько допустимо использование психостимуляторов для улучшения возможностей и способностей здоровых людей.
- ▶ Сторонники жесткой линии считают, что это недопустимо и что с этим необходимо бороться при помощи запретов и жесткого контроля выписки психостимуляторов.
- ▶ Сторонники более либерального подхода указывают на то, что запреты неэффективны, а меры контроля обходятся (например, путем симуляции СДВГ или других легитимных показаний к назначению психостимуляторов), и что дееспособный взрослый человек вправе делать со своим организмом все, что пожелает, в том числе и улучшать его возможности фармакологически. Они также указывают, что применение по таким показаниям (т.е., буквально, по запросу студента или работника умственного труда для улучшения его работоспособности) пролонгированных медицинских психостимуляторов под контролем врача несет гораздо меньший риск, чем употребление в тех же целях уличных психостимуляторов, к которому многие из этих студентов или работников неизбежно прибегнут в случае жестких запретов.
- ▶ Однако есть и этический аспект. Спортсмен или студент, применяющий психостимулятор в качестве допинга, оказывается в выигрышном положении по сравнению со спортсменами или студентами, не применяющими психостимуляторов, на соревнованиях или экзаменах. Именно поэтому применение спортсменами психостимуляторов в качестве допинга официально запрещено ВАДА (международным антидопинговым комитетом), а многие западные университеты либо проводят периодическое тестирование студентов на наркотики, либо рассматривают возможность введения такой меры у себя.

Применение психостимуляторов в качестве интеллектуального допинга

- ▶ Долгое время в научном мире преобладала идея о том, что психостимуляторы улучшают концентрацию внимания, интеллектуальные способности и умственную продуктивность **только и исключительно** у пациентов с СДВГ или нарколепсией, подобно тому, как трициклические антидепрессанты оказывают антидепрессивное действие только у больных с эндогенными депрессиями, и не улучшают настроение у здоровых лиц.
- ▶ При этом считалось, что у здорового человека, в отличие от пациента с СДВГ, психостимуляторы способны лишь повысить физическую выносливость и работоспособность, снять усталость и сонливость, дать возможность делать очень монотонную и скучную или требующую тяжелого физического труда работу, но для улучшения интеллектуальной продуктивности совершенно бесполезны, а скорее даже вредны, так как дадут гиперстимуляцию, эйфорию, отвлекаемость и тревожность.
- ▶ Однако последние исследования и мета-анализ показывают, что это мнение было ошибочным, и что в **умеренных (терапевтических)** дозах и при использовании пролонгированных форм, психостимуляторы на самом деле действительно способны улучшить интеллектуальную продуктивность здоровых лиц - факт, который давно используют на практике студенты и работники умственного труда, и который специалисты считали “уличным мифом”.
- ▶ Однако является ли это поводом для широкого использования психостимуляторов для улучшения способностей здоровых лиц? Вопрос крайне дискуссионный, учитывая их побочные эффекты и наркогенность.

Вот, господа хорошие, и все для начала.

- ▶ Это была вводная лекция. В следующей лекции мы с вами подробно изучим фармакологические особенности различных психостимуляторов, механизмы их действия, их побочные эффекты и их мониторинг, клинические аспекты их применения, выбора доз, форм выпуска и способов применения.
- ▶ До свиданья, господа, до следующего выпуска 😊

Ваш Роман Александрович 😊