

## ВЛИЯНИЕ ПСИХОАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ НА КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

---

*В обзоре приведено краткое описание когнитивных функций человека и проведен анализ влияния на них психоактивных веществ: алкоголя, психостимуляторов (амфетамин, кокаин) и опиоидов. Разобраны механизмы действия каждой группы на когнитивные функции. Впервые в русскоязычной литературе описан синдром исполнительского дефицита, развивающийся при длительном злоупотреблении алкоголем. При описании влияния психостимуляторов на когнитивные функции уделено внимание как положительным эффектам, проявляющимся в случаях применения терапевтических доз препаратов, так и отрицательным последствиям злоупотребления. Анализ влияния опиоидов на когнитивную сферу не позволил выявить однозначно стойкого негативного влияния злоупотребления и продемонстрировал относительную безопасность применения опиоидов в терапевтических дозировках, в том числе при управлении автотранспортом.*

**Ключевые слова:** когнитивные функции, психоактивные вещества, алкоголь, амфетамин, кокаин, опиоиды, синдром исполнительского дефицита, когнитивные нарушения.

**V. I. Pikirenia, A. V. Kopytau**

### **THE IMPACT OF PSYCHOACTIVE SUBSTANCES ON COGNITIVE FUNCTIONS**

*In the survey there is given a description of human cognitive functions and there has been held the analysis of influence of psychoactive on them: the influence of alcohol, psychostimulants and opioids. There were studied out the mechanisms of influence of each group on cognitive functions. For the first time in a russian-language literature there has been described the dysexecutive syndrome, as a result of a long-term alcohol abuse. While describing the influence of the psychostimulants the attention was paid either to their positive effects after a therapeutic use of the substances and the negative outcomes of the abuse. The analysis of the opioid influence on the cognitive sphere didn't show any decisive and a rigid negative impact of the abuse and the use of opioids in therapeutic doses was considered relatively safe, as well driving the vehicle.*

**Key words:** cognitive functions, psychoactive substances, alcohol, amphetamine, cocaine, opioids, dysexecutive syndrome, cognitive impairment.

---

Текущие статистические данные указывают, что 20–30 % всех госпитализаций и затрат здравоохранения могут быть отнесены к проблемам злоупотребления психоактивных веществ (ПАВ).

Знания о факторах, которые способствуют употреблению ПАВ и формированию зависимости, расширяется быстро. Исследователи идентифицируют различные характеристики, влияющие на индивидуальные особенности для риска зависимости от ПАВ. Одни исследования иногда оспаривают результаты других, особенно когда речь идет об интегративной модели риска, включающей наследственный эндотип и дополнительные «экологические» вредности. Это касается в основном промежуточных фенотипов метаболизирующих алкоголь ферментов, уровней реакций на ПАВ, особенностей поведенческой активности, эмоционально-аффективной сферы, дополнительных социальных факторов жизни, влияющих на зависимое поведение.

Чтобы разработать более эффективную политику по уменьшению потребления ПАВ в популяции, важно получить дальнейшую возможность проникновения в суть патогенетических механизмов.

У лиц, страдающих зависимостью от ПАВ, имеются структурные и функциональные повреждения в различных зонах головного мозга, которые обеспечивают и координируют его функционирование (червь, лобные доли, стриатум и ядра переднего мозга). Одни исследователи показывают, что субъекты с зависимостью от ПАВ при выполнении заданий на сложные моторные реакции показывают результаты хуже, чем лица из здорового контроля, тогда как другие исследователи утверждают, что результаты в этих группах одинаковые.

Расхождения в результатах исследований могут быть связаны с различной чувствительностью исследовательских инструментов, а также в том, что они измеряют разные аспекты психомоторных реакций (когнитивных и двигательных компонентов). У лиц с зависимостью от ПАВ обнаружено снижено время движения, но не время реакции, что свидетельствует о мозжечковой дисфункции вследствие алкогольной интоксикации. Однако, изменения в психомоторном функционировании могут выступать в роли факторов риска формирования зависимости от ПАВ.

**Цель** данного обзора литературы состоит в том, чтобы обобщить результаты опубликованных исследований и сделать выводы о на-

копленных знаниях в области влияния различных групп психоактивных веществ на когнитивные функции человека.

Произведен поиск по электронным базам данных: «PubMed», «The Cochrane Library», «Medline», «Research Gate», «PsycInfo», с 1936 по 2016 года. Для идентификации соответствующих исследований использовалась комбинация ключевых слов: «когнитивные функции», «когнитивный дефицит», «когнитивные нарушения», «алкоголь», «алкогольная интоксикация», «синдром зависимости от алкоголя», «психостимуляторы», «амфетамин», «метамфетамин», «кокаин», «синдром зависимости», «интоксикация психостимуляторами», «опиоиды», «героин», «морфин», «метадон», «синдром зависимости от опиоидов», «употребление опиоидов с вредными последствиями», «злоупотребление опиоидами», на русском и английском языках.

Оценены результаты мета-анализов, обзоров литературы и крупных исследований по темам когнитивных функций человека и их изменений под действием различных психоактивных веществ. Самыми важными критериями по результатам включенных исследований были надежные сведения с возможностью определения механизма действия препаратов на психические функции и установленную взаимосвязь с изменениями в когнитивном функционировании. Субъектами в большинстве исследований были активные потребители психоактивных веществ, т. к. исследование токсического влияния препаратов на здоровых добровольцах представляется этически неприемлимым.

Когнитивные навыки человека – это набор психических процессов, включающих в себя символические операции, такие как восприятие, память, создание образов и мышление, служащие для принятия успешных решений в различных ситуациях.

В состав когнитивных функций обычно включают интеллект, память, зрительно-пространственную ориентацию и исполнительское функционирование.

Интеллект – качество психики, состоящее из способности адаптироваться к новым ситуациям, способности к обучению на основе опыта, пониманию и применению абстрактных концепций, и использованию своих знаний для управления окружающей средой.

Память – это общее обозначение для комплекса познавательных способностей и высших психических функций по накоплению, сохранению и воспроизведению знаний и навыков. Па-

мять в разных формах и видах присуща всем высшим животным. Наиболее развитый уровень памяти характерен для человека [40]. В настоящее время самой распространенной является модель памяти Аткинсона-Шиффрина с дополнениями Бэддели. В соответствии с этой моделью память разделяется на три структуры: сенсорную – имеющую малый объем и хранящую недавние воспоминания (параллельно работают несколько сенсорных структур), рабочую память и долговременную память, которая может хранить информацию в большом и на протяжении длительного времени, вплоть до смерти [2]. В соответствии с дополнениями А. Бэддели, кратковременная память является частью рабочей памяти, обеспечивающей связь между долговременной памятью и новой поступающей информацией. В рабочей памяти находятся зрительно-пространственный набросок, фонологическая петля, центральный управляющий элемент, эпизодический буфер и другие подсистемы. Центральный управляющий элемент (central executive) отвечает за координацию других когнитивных процессов, он связывает информацию, поступающую из разнообразных источников между собой, а также управляет направлением внимания.

Исполнительские функции (**executive functions**) – это общее название для ряда мозговых процессов, общей задачей которых является управление психической активностью человека в случаях, когда произвольное или инстинктивное поведение является неэффективным или невозможным [10]. Как правило, большинством авторов выделяется три основных исполнительских функции: ингибирование (включая самоконтроль, тормозной контроль и селективное внимание), рабочую память и когнитивную гибкость (сюда включают умственную подвижность и считают тесно связанной со способностями к генерации идей, креативностью). На основе этих базовых функций формируются когнитивные навыки более высокого порядка, к ним относятся построение рассуждений, решение проблем, планирование и др. [11]. Развитые когнитивные навыки необходимы для успешной адаптации к социальной среде, успешного развития и самореализации.

Психоактивные вещества, исходя из названия этой группы, могут влиять на когнитивные функции. Эффекты, наступающие от употребления психоактивных веществ, можно разделить по нескольким критериям: времени наступления и продолжительности. Так, в зависимости

от того, когда проявляются последствия, можно выделить интоксикационные изменения и нарушения, которые появляются при систематическом употреблении. По продолжительности проявлений изменения могут быть как постоянными (даже после однократного приема), так и временными.

**Алкоголь.** К одним из наиболее распространенных психоактивных веществ, приносящих значительные негативные последствия как потребителям, так и окружению, относится этиловый спирт. Его употребление может значительно влиять на мыслительные процессы у человека.

Последствия употребления алкоголя можно разделить на результат непосредственного воздействия самого этилового спирта, а также его метаболита – ацетальдегида. Ацетальдегид, как известно, обладает собственной фармакологической активностью, в том числе и влияющей на психические процессы. Ацетальдегид является первым метаболитом этанола, и ответственен за развитие многих субъективно неприятных ощущений, проявляющихся при употреблении алкоголя. Эти ощущения, такие как дисфорическая реакция, являются протективными в отношении формирования синдрома зависимости [29]. В то же время рядом авторов было замечено, что ацетальдегид может участвовать и в других эффектах алкогольной интоксикации: повышение активности, засыпание, амнестические расстройства, в том числе и участие в работе «системы вознаграждения». Однако, гематоэнцефалический барьер в виде эндотелиальных клеток мозговых сосудов, содержащих альдегиддегидрогеназу, эффективно противостоит попаданию ацетальдегида в мозг. В настоящее время большинство специалистов согласны, что при алкогольной интоксикации ацетальдегид в мозг не попадает или попадает в крайне малых количествах. В связи с этим, важно было установить механизм появления ацетальдегида в центральной нервной системе. Исследователями было обнаружено, что за отсутствием в мозге собственной алкогольдегидрогеназы функцию метаболизирования этанола в ацетальдегид берут на себя каталаза [19] и система цитохрома P450 (ее фракция CYP2E1) [46]. Предположительно, каталаза ответственна за синтез около 60–70 % ацетальдегида в головном мозге, а CYP2E1 – около 10–20 %. Ацетальдегид, образованный в головном мозге подвергается дальнейшему катаболизму с помощью альдегиддегидрогеназы [19]. Эффект ацеталь-

дегида осуществляется как прямым его воздействием на катехоламиновые системы путем активации кальциевых каналов, так и за счет его конденсации с норадреналином, серотонином, эндорфинами (при этом образуются такие вещества как сальсолинол и гармалин с собственной фармакологической активностью). Кроме этого, ацетальдегид обладает способностью конкурентно взаимодействовать с норадреналиновыми, дофаминовыми и серотониновыми рецепторами. Эти вещества вызывают в психике соответствующие реакции: психостимуляцию, нарушения восприятия. Гармалин дополнительно стимулирует трансформацию серотонина в мелатонин и это является одним из механизмов нарушения цикла сна-бодрствования при длительном употреблении алкоголя [32].

Во время интоксикации этиловый спирт оказывает на психику различное действие в зависимости от концентрации в крови. Его действие обычно начинается с общей расторможенности, снижения концентрации внимания, говорливости, общительности, снижения самоконтроля, кроме этого, повышается порог болевой чувствительности. По мере нарастания концентрации алкоголя в крови еще больше снижается скорость реакции, теряется возможность контролировать свои действия, нарушается способность к установлению логических связей между происходящими событиями и явлениями (рассуждение). В дальнейшем, при усилении интоксикации, моторные нарушения начинают преобладать по степени значимости над психическими. Значительно страдают возможности понимания и запоминания происходящих событий. Кроме этого, могут быть сильно выражены эмоциональные колебания.

При хроническом употреблении алкоголя спектр когнитивных нарушений значительно шире. Однако на данный момент есть исследования, в которых показано, что люди с легким и средним уровнем употребления лучше проходят тесты на когнитивные навыки по сравнению как с тяжело употребляющими, так и с полными абстинентами [9]. Тяжелое же употребление алкоголя ассоциировано с большим количеством когнитивных нарушений. Изменения в когнитивной сфере можно обнаружить у 50–80 % алкоголь зависимых пациентов без признаков неврологических осложнений [6]. Исследователями определены четыре профиля пациентов с синдромом зависимости от алкоголя по отношению к когнитивному функционированию: 1) без когнитивных нарушений, 2) изолированный дефицит

исполнительских функций, 3) исполнительский дефицит с нарушениями памяти, но сохранным общим функционированием, 4) глобальные когнитивные нарушения с проблемами в общем функционировании [18].

Совокупность когнитивных нарушений при тягелом употреблении алкоголя формирует так называемый синдром исполнительского дефицита (**dysexecutive syndrome**). **Предположительно**, этот синдром развивается как следствие нарушения работы центрального управляющего элемента (*central executive*), в системе рабочей (оперативной) памяти. При этом страдают планирование, абстрактное мышление, гибкость, контроль поведения. Синдром исполнительского дефицита характерен для большого спектра нейродегенеративных заболеваний, к которым относятся деменции различной этиологии, посттравматические изменения в головном мозге и др.

Синдром исполнительского дефицита состоит из трех относительно независимых друг от друга частей: эмоциональные, поведенческие и непосредственно когнитивные нарушения [43].

В эмоциональные нарушения входят проблемы с трудностями в подавлении различных чувств: гнева, волнений, печали, разочарования и т. д. К этой же категории относят повышенный уровень агрессии и трудности с принятием чужой точки зрения.

Поведенческие нарушения включают в себя ослабленный контроль за импульсивным поведением, повышенный уровень эгоцентричности и упрямства. При сильных нарушениях также могут проявляться такие феномены как автоматическое использование объекта по назначению без учета обстоятельств. Например, если во время опроса перед пациентом будут лежать ручка и чистый лист бумаги, то он начнет на нем писать даже если это не входит в план интервью. Еще одним нарушением являются застревающие (*stuck-in*) персеверации, когда пациент не может переключить внимание с одного предмета на другой. Например, если попросить такого пациента назвать деревья, растущие в лесу, то он назовет березу и не сможет переключиться на другие породы, хотя и знает их. И даже если задать ему вопрос на другую тему, он все еще может продолжать попытки назвать ответ на предыдущий вопрос.

К собственно когнитивным симптомам синдрома исполнительского дефицита относят короткий период произвольного внимания и связанные с этим сложности при длительном чтении

и также проблемы удержания сюжетной линии и предмета общения. Страдают рабочая и кратковременная типы памяти. Диапазон этих нарушений может быть достаточно широк и зависит от многих факторов: локализации поражений в нервной системе, личности самого человека, его интеллекта и жизненного опыта. Характерными также являются нарушения оценки точности воспоминаний и, в связи с этим, автобиографической памяти [3].

Кроме симптомов, характерных для синдрома исполнительского дефицита любой этиологии, при длительном злоупотреблении алкоголя формируются специфические особенности. К ним относят дефицит контроля за импульсивным поведением, нарушение кодирования и воспроизведения информации. В результате чего возникают проблемы в обучении и усвоении новой информации. К специфическим нарушениям также относится снижение «*autonoetic consciousness*» – умения представлять события из прошлого, вероятного будущего или вымышленные ситуации и моделировать возможные варианты своего поведения [7].

Таким образом, когнитивные изменения являются важной составной частью изменений в организме, вызываемых употреблением алкоголя. При этом, влияние оказывает как острое, так и хроническое его употребление.

**Психостимуляторы.** Психостимуляторы – это вещества, вызывающие стимуляцию психических и моторных функций как у больных, так и у здоровых людей.

Как известно, многие психостимуляторы в высоких дозах и быстром введении способны вызывать эйфорию, ощущения прилива сил и возможностей. Психостимуляторы широко применяются как в медицинских, так и немедицинских целях. Например, кофе, чай, табак, листья коки и ката распространены в различных странах в качестве ежедневно употребляемых веществ, повышающих качество жизни. В то же время, употребление психостимуляторов в некоторых случаях может приводить к возникновению синдрома зависимости. Наиболее часто это случается с психостимуляторами амфетаминового ряда, кокаином, метилфенидатом, никотином. К наиболее распространенным наркотическим психостимуляторам традиционно относят амфетамин с производными, кокаин и метилфенидат. В данном обзоре мы отразили влияние на когнитивные функции амфетамина и кокаина. Большинство исследователей считает, что развитие аддикции к психостимуляторам происходит

за счет различных способов активации D2-рецепторов, однако некоторые авторы приводят данные, что значительная часть эйфоризирующего и психостимулирующего эффекта может быть в результате преимущественного стимулирования норадреналиновой системы [35].

**Амфетамин и его производные.** Использование психостимуляторов амфетаминового ряда имеет длительную историю. Так, в китайской традиционной медицине средства с содержанием эфедры применялись уже около 5000 лет назад. В современном мире эфедрин использовался для похудения и улучшения производительности людей. Кроме того, эфедрин до сих пор используется в некоторых антиастматических и противоотечных препаратах (бронхолитин, трайфен, терофуд и др.).

Амфетамин впервые появился в продаже под названием бензедрин в форме назального ингалятора, позже стал выпускаться и в виде таблеток. Изначально использовался для лечения большого спектра расстройств, включая нарколепсию, морскую болезнь, болезнь Паркинсона и др. [12]. В последствии амфетамин начал использоваться военными различных стран для снижения необходимости во сне, повышения скорости реакции и др.

Еще в первой половине прошлого века в различных исследованиях показана эффективность назначения низких доз амфетамина (10–50 мг) для улучшения физического самочувствия и продуктивности мышления [36].

Действие амфетамина реализуется за счет резкого увеличения внеклеточного содержания моноаминов в головном мозге. Это происходит по причине блокады (или даже обратной активности) транспортеров обратного захвата норадреналина, дофамина и серотонина, а также влияния на уровень экспрессии этих транспортеров на поверхности нейронов. Данные исследований говорят, что амфетамин проникает в клетку через каналы обратного захвата моноаминов и направляет их активность в противоположную сторону. Это приводит к усиленному выбросу моноаминов в синаптическую щель [34].

Амфетамин и его производные в Беларуси запрещены к обороту, однако в ряде стран он имеет довольно широкие показания к назначению. К таким показаниям относятся нарколепсия, расстройства сна при посменной работе, синдром дефицита внимания с гиперактивностью. Наиболее часто амфетамин назначается при синдроме дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), например, в США он применяется

более чем в половине случаев диагностированного СДВГ [16]. В некоторых исследованиях также показана возможность улучшения когнитивного функционирования (улучшение проходения теста Струпа и пространственной рабочей памяти) больных шизофренией при назначении им небольших доз амфетамина и наличие таких же улучшений у здоровых людей [5]. Назначение небольших постепенно нарастающих доз (от 5 мг в первую неделю до 30 мг на 3 и 4 неделе) L-амфетамина также улучшало вербальную и пространственную память у пациентов с множественным склерозом [27]. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании действия 10 мг D-амфетамина на испытуемых, перенесших инсульт, при его назначении за 30 минут до тестирования, ученые наблюдали уменьшение проявлений афазии [45]. Положительное влияние на некоторые когнитивные функции было также выявлено и в плацебо-контролируемом исследовании на здоровых людях. Назначение d-амфетамина в дозировке 25 мг улучшало показатели в тестах на речь, память и пространственную ориентировку у большинства участников исследования, в то же время данная дозировка не оказывала влияния на моторные функции испытуемых. Также у тех участников исследования, которые имели изначально высокие показатели рабочей памяти, было выявлено ухудшение этого показателя под влиянием D-амфетамина [26]. Недавние исследования показали, что назначение амфетамина может вызывать ошибки в правильности воспоминаний в виде смещения их в положительную эмоциональную сторону, что также может быть одним из механизмов формирования зависимости [4].

В большом количестве литературы описаны осложнения, возникающие при длительном приеме высоких доз амфетамина. К примеру, в крупном мета-анализе было показано, что пациенты с длительной историей амфетаминовой зависимости обнаруживают выраженный когнитивный дефицит, где наиболее пострадавшими являются функции, связанные с обучением и памятью, а также исполнительское функционирование [37]. В других исследованиях дополнительно была выявлена недостаточность социальных когниций, что может создавать затруднения в повседневной жизни у тех, кто делает попытки прекратить употребление [17].

В литературе достаточно подробно описано как влияет на когнитивные функции длительное употребление амфетамина и его производных.

В целом, можно говорить о том, что употребление амфетамина связано со спектром нарушений от легкой до средней степени тяжести. По некоторым данным, приблизительно у 40 % людей с синдромом зависимости от метамfetамина обнаруживаются обширные когнитивные нарушения [33]. Точную оценку таких нарушений затрудняет несколько факторов. В большинстве исследований применялись не комплексные, а узкие нейропсихологические наборы тестов, нацеленные на изучение определенных параметров. Также стоит отметить, что в таких исследованиях имеется значительный разброс как по социо-демографическим характеристикам испытуемых, так и характером употребления наркотиков.

Проведенные Дж. Скоттом и др. обзор и мета-анализ существующих исследований (2007 г.) позволили выявить ряд нарушений когнитивных функций у хронических потребителей метамfetамина [37]. Эти нарушения, как правило, анатомически связаны с повреждением таких структур как лобные доли и лимбическая система. Достоверный дефицит был отмечен в эпизодической памяти, исполнительском функционировании, общей скорости обработки информации, и психомоторных функциях. Несколько меньшие ухудшения были во внимании, рабочей памяти, вербальных навыках, визуально-пространственная моторика (visuoconstruction). Интересно, что нарушение эпизодической памяти у потребителей метамfetамина имеет и обратный эффект, т. е. связано с повышенным риском срыва [38]. Выявленные исследователями дефициты когнитивных функций согласуется с данными различных исследований о нейротоксичности высоких доз амфетаминов и повреждении таких участков мозга как лобные доли, полосатое тело и, вероятно, задне-теменных и центральных височных извилин.

**Кокаин.** Кокаин – алкалоид, выделенный из кустарника *Erythroxylum coca* (кокаиновый куст), получается путем экстрагирования субстрата из листьев коки и переводом его в форму гидрохлорида или сульфата, т. к. свободное основание нестабильно. Соль может также быть в различных формах, в зависимости от того, каким образом ее предполагается принимать: внутривенно, интраназально или вдыхая с дымом. В Центральной и Южной Америке листья коки использовались на протяжении тысячелетий без тяжелых последствий, т. к. листья обладают значительно более слабым стимулирующим эффектом.

## □ **Обзоры и лекции**

В странах Америки кокаин получил широкое распространение во второй половине XIX века, когда его начали включать в состав вина, сигарет, лекарств, кока-колу. Положительные эффекты кокаина активно пропагандировались Зигмундом Фрейдом, использовавшим его в небольших дозировках (25–50 мг). Понимание, что употребление кокаина может вести к зависимости появилось в конце 80-х годов XIX века, а запрещенным к обороту он стал только после принятия Международной опиумной конвенции в 1912 году.

Действует кокаин путем блокады обратного захвата моноаминов в синаптической щели. Это, главным образом, норадренлин, дофамин, серотонин, в приблизительном соотношении 8:5:3 (соответственно) [35]. Аддиктивный потенциал реализуется преимущественно за счет блокады обратного захвата дофамина в синапсах. При длительном употреблении это приводит к снижению активности  $D_2$  рецепторов в полосатом теле. Данные ПЭТ показывают также снижение количества дофаминовых рецепторов у постоянных потребителей кокаина через месяц абстиненции [44]. Кроме того, действие кокаина осуществляется через активацию NMDA системы и оказывает влияние на поведенческие реакции человека, т. к. по некоторым данным, NMDA рецепторы функционально связаны с  $D_2$  рецепторами в полосатом теле, хотя точный механизм данного эффекта не известен. Кокаин также блокирует  $Na^+$  и  $Ca^{2+}$  ионные каналы, оказывая при этом сильное местноанестезирующее действие, с этим также связан его кардиотоксичный эффект [8].

Исследование острых эффектов от приема кокаина затруднено тем, что в большинстве стран, где вообще разрешено его использование в научных целях, его можно назначать только тем, кто недавно сам его принимал или принимает в настоящее время. В то же время точно оценить эффекты от употребления уличного кокаина также сложно по причине того, что в нем могут содержаться какие-либо примеси других психоактивных веществ.

Данных, которые позволили бы сделать какое-либо заключение о влиянии малых доз кокаина на когнитивные функции, на сегодняшний день нет. В то же время, большое количество авторов согласно с мнением, что хроническое употребление кокаина ведет к ослаблению когнитивных функций. В тестах на когнитивные функции наибольший дефицит был обнаружен в упражнениях на внимание, визуальную и ра-

бочую память. Также было выявлено небольшое снижение теста на плавность речи и сенсорное функционирование [20]. В 2014 г. S. Potvin и др. сделали крупный систематический обзор 46 исследований влияния кокаина на когнитивные функции [31]. Авторы разделили все когнитивные функции на 12 групп: коэффициент интеллекта, беглость речи, скорость обработки информации, рабочую память, внимание, исполнительское функционирование/решение проблем, контроль импульсивности, вербальное обучение, вербальная память, визуальное обучение, визуальная память и зрительно-пространственная ориентация. Анализ показал, что у потребителей кокаина с временем абстиненции менее 12 недель наблюдались среднее и выраженное ослабление внимания, контроля импульсивности, скорости обработки информации и рабочей памяти. У испытуемых с положительным результатом анализа на наличие кокаина в моче нарушения во внимании, скорости обработки информации, вербальном обучении и памяти были менее выражены чем у полных абстинентов. Кроме того, исследование показало, что по мере возрастания продолжительности абстиненции сила когнитивных нарушений постепенно уменьшается. В тоже время сделать выводы о степени резидуальных нарушений при отсутствии потребления кокаина более 20 недель не представилось возможным вследствие недостаточного количества данных. В заключении авторы приходят к выводу, что, хотя кокаин и оказывает заметное негативное влияние на когнитивные функции, однако они имеют тенденцию к значительному восстановлению в 5-месячный период абстиненции и, если сравнивать этот дефицит с аналогичными изменениями от хронического употребления алкоголя, то последний оказывает более выраженное негативное влияние.

Таким образом, можно сказать, что небольшие дозы наркотически психостимуляторов способны действовать аналогично слабым разрешенным психостимуляторам (кофеин): снижать усталость, повышать концентрацию внимания, уверенность в своих силах. По мере нарастания дозировки начинают проявляться двигательные изменения и чувство подъема настроения, переходящее в манию. При дальнейшем поступлении вещества развивается эйфория и то, что на сленге наркопотребителей называется «приход». Именно возможность быстрого наращивания дозы и возникновения эйфории обуславливает высокий наркотический потенциал кокаина

и амфетамина. При передозировке возникает ажитация, нарушение ориентировки, галлюцинации. Высокие дозы способны привести к коме, острым нарушениям кровообращения и, в конце концов, к смертельному исходу. Общие данные исследований различных психостимуляторов говорят о том, что преимущественное значение имеет не вид психостимулятора, а дозировка, в которой его используют, т. к. даже такие мощные вещества, как амфетамин в низких дозировках могут применяться с лечебными целями.

**Опиоиды.** Опиоиды – широкая группа веществ, имеющих сродство к тем же рецепторам, что и морфин. Опиоидные рецепторы располагаются преимущественно в центральной нервной системе, и в небольшом количестве в периферических органах и тканях. Опиоиды представляют собой разнородную по химической структуре группу, которую можно разделить на алкалоиды и пептиды. Алкалоиды, в свою очередь, представлены агонистами и антагонистами опиоидных рецепторов. Первым известным агонистом опиоидных рецепторов был морфин, выделенный Ф. Сертюрнером в 1803 году. С того времени было открыто множество других агонистов, однако морфин наравне с фентанилом и оксикодоном продолжает оставаться одним из наиболее широко используемых препаратов этой группы. Наиболее известными антагонистами опиоидных рецепторов являются налоксон и налтрексон, которые блокируют все основные типы опиоидных рецепторов ( $\mu$ ,  $\delta$ ,  $\kappa$ ) [25].

Наиболее интенсивный рост количества зависимых от опиоидов начался сравнительно недавно – в XIX веке. Причин этому было несколько: выделение морфина (1804 г.), изобретение шприца (1853 г.) и проходившие в это время вооруженные конфликты (Гражданская война в США, Франко-Прусская война в Европе), где как раз и нужно было быстрое обезболивание, для чего использовался инъекционный морфин.

Стоит отметить, что хотя последние 100 лет наблюдается общемировой тренд на снижение уровня немедицинского производства и потребления опиоидов более чем в 3 раза [30], рекреационное потребление веществ этой группы продолжает оставаться актуальной проблемой. Так, по данным UNODC (Управление ООН по наркотикам и преступности), количество потребителей опиоидов без медицинского назначения составляет около 0,4 % всего населения Земли [42]. В странах Восточной Европы ситуация значительно хуже общемировой [41]. В Беларуси,

по мнению Винницкой А. Г., Разводовского Ю. Е., Лелевича В. В. (2011) количество инъекционных наркопотребителей, среди которых подавляющее большинство являются потребителями опиоидов в 2010 году могло достигать 88400 человек [1], т. е. 0,93 % от общего числа жителей Республики Беларусь. В Украине возможное количество потребителей инъекционных наркотиков также высока и по оценочным данным отчета UNODC за 2014 год составляло – 0,88–1,22 %. Безусловным лидером региона по потреблению инъекционных наркотиков как в относительном, так и абсолютном выражении, является Российская Федерация, где количество людей, потребляющих инъекционные наркотики составляет 2,29 % [42].

Механизм развития эйфории и формирования зависимости от опиоидов, как и от других классов ПАВ, происходит при участии нейронов церебральной «системы вознаграждения». Эта система, как известно, включает в себя нейроны префронтальной коры, гиппокампа, голубого пятна, прилежащего ядра, вентральных отделов покрышки и зрительного бугра. Важную роль в развитии влечения играет миндалина мозга. В действие опиоидов включается большинство медиаторных систем головного мозга: дофаминовая, глутаматная, ГАМК, ацетилхолиновая, орексинергическая. Если представить действие системы вознаграждения в сильно упрощенном виде, то можно описать следующий механизм. Опиоидный лиганд активизирует  $\mu$ -опиоидные рецепторы головного мозга. В ответ на это нейроны вентральных отделов покрышки усиленно вырабатывают дофамин и выделяют его в прилежащем ядре, что вызывает ощущение удовольствия. В норме префронтальные отделы коры головного мозга отвечают за избегание потенциально опасного поведения при стремлении к удовольствию, однако под действием опиоидов этот механизм выключается. Активация  $\mu$ -опиоидных рецепторов в голубом пятне (зона, где происходит синтез норадреналина и распределение его по головному мозгу) подавляет процесс синтеза норадреналина, и вызывает таким образом сонливость, замедление дыхания и снижение давления. Нейроны голубого пятна быстро адаптируются к присутствию опиоидов и их работа приходит в норму. В результате, отсутствие опиоидов приводит к их гиперактивации и проявлениям тревоги, неусидчивости, мышечным спазмам и диарее [22].

Исследования влияния опиоидов на когнитивные функции связаны с различными сфера-

ми их применения. Рассматривается влияние опиоидов при их назначении пациентам с хронической болью (как онкологической, так и неонкологической природы) [39]. Другая часть исследований посвящена когнитивным изменениям у людей, злоупотребляющих опиоидами [24].

Большинство авторов отмечает, что применение опиоидов в терапевтических дозировках не приводит к заметным нарушениям когнитивного функционирования [13]. При этом даже найденные нарушения бывают незначительными, как, например, в исследовании влияния терапевтических дозировок морфина и оксикодона на память, где было обнаружено легкое снижение в тестах на рабочую и эпизодическую память, полностью проходящее при отмене препаратов [15]. Двойное слепое плацебо-контролируемое перекрестное исследование влияния быстровывождающегося морфина на когнитивные функции при его назначении людям, получающим пролонгированный морфин в качестве паллиативной помощи, выявил повышение вероятности развития ретроградной и антероградной амнезии с некоторыми нарушениями координации, которые также проходили в течение короткого времени [21]. Обзор исследований, проведенный D. Fishbain и др. (2003 г.), с целью обнаружения когнитивных нарушений, препятствующих возможности вождения у пациентов получающих поддерживающую терапию опиоидами не обнаружил значимых ухудшений [14].

В то же время высокие дозы опиоидов, безусловно, влияют не только на эмоциональное состояние потребителей, но и на когнитивные функции. M. Ersek и др. (2004 г.) отмечают появления трудностей в коммуникации, снижение способности к концентрации внимания, возможное нарушение ориентировки во времени (особенно при наличии тяжелой соматической патологии) [13]. Есть данные о снижении скорости реакции без потери точности координации [23]. При этом моторные нарушения значительно преобладают над непосредственно когнитивными.

Данных исследований когнитивных функций у людей с синдромом зависимости от опиоидов практически нет. Большинство исследований концентрируется на изучении длительного применения опиоидов с терапевтической целью при хронических соматических патологиях и не обнаруживает когнитивных нарушений [13]. В исследовании T. Ornstein и др. (2000 г.) у героин-зависимых испытуемых были найдены

сниженные, по сравнению с группой контроля, некоторые когнитивные показатели: память на зрительные образы, специфические нарушения исполнительского функционирования в Висконсинском тесте сортировки карточек (сложности первоначального понимания сути задания и выбора правильных категорий), что может указывать на недостаточный уровень обучения и способности к абстрагированию. У обследуемых страдали также навыки по планированию действий (тест «Лондонская башня»), способность к обучению и скорость принятия решений [28]. Однако стоит сказать, что недостаточное количество исследований не позволяет сделать вывод о направлении связи между опиоидной зависимостью и когнитивными нарушениями.

### **Выводы**

1. Рассмотренные в обзоре психоактивные вещества (алкоголь, амфетамин, кокаин, опиоиды) способны оказывать существенное влияние на когнитивные функции.

2. Действие алкоголя на когнитивное функционирование наиболее изучено, по сравнению с другими психоактивными веществами. Легкое употребление алкоголя не приводит к когнитивным нарушениям. Тяжелое потребление алкоголя с высокой вероятностью способно формировать специфический синдром исполнительского дефицита.

3. Психостимуляторы оказывают различное влияние на когнитивные функции. В терапевтической дозировке они способны вызывать улучшение функционирования, в то время как злоупотребление достоверно приводит к когнитивному снижению.

4. Опиоиды являются наименее изученной в отношении их влияния на когнитивные функции группой психоактивных веществ. Терапевтические дозировки даже при длительном применении не оказывают заметного негативного влияния. Данных, которые позволили бы сделать вывод о повреждении когнитивной сферы под действием высоких доз опиоидов на современном этапе недостаточно.

### **Литература**

1. Винницкая, А. Г. Оценка численности инъекционных потребителей наркотиков в Беларуси с использованием метода повторного захвата / А. Г. Винницкая, Ю. Е. Разводовский, В. В. Лелевич // Вопросы наркологии. – 2011. – № 5. – С. 46–50.

2. Atkinson, R. C. Human memory: A proposed system and its control processes / R. C. Atkinson,

R. M. Shiffrin/ – New York: Academic Press, 1968. – P. 89–195.

3. *Baddeley, A.* Frontal amnesia and the dysexecutive syndrome / A. Baddeley, B. Wilson // *Brain and cognition.* – 1988. – № 2 (7). – P. 212–30.

4. *Ballard, M. E.* Amphetamine increases errors during episodic memory retrieval / M. E. Ballard, D. A. Gallo, H. Wit // *Jornal of Clinical Psychopharmacol.* – 2014. – № 1 (34). – P. 85–92.

5. *Barch, D. M.* Amphetamine improves cognitive function in medicated individuals with schizophrenia and in healthy volunteers/ D. M. Barch, C. S. Carter // *Schizophrenia research.* – 2005. – № 1 (77). – P. 43–58.

6. *Bates, M. E.* Short-term neuropsychological recovery in clients with substance use disorders / M. E. Bates // *Alcoholism, clinical and experimental research.* – 2005. – № 3 (29). – P. 367–77.

7. *Bernardin, F.* Cognitive impairments in alcohol-dependent subjects / F. Bernardin, A. Maheut-Bosser, F. Paille// *Frontiers in Psychiatry.* – 2014. – № 78 (5). – P. 1–6.

8. *Billman, G. E.* Cocaine: a review of its toxic actions on cardiac function / G. E. Billman // *Critical reviews in toxicology.* – 1995. – № 2 (25). – P. 113–32.

9. *Britton, A.* Alcohol consumption and cognitive function in the Whitehall II Study / A. Britton, A. Singh-Manoux, M. Marmot // *American journal of epidemiology.* – 2004. – № 3 (160). – P. 240–247.

10. *Burgess, P. W.* Theories of frontal lobe executive function: clinical applications / P. W. Burgess, J. S. Simons // Oxford University Press, 2005. – P. 211–231.

11. *Collins, A.* Reasoning, learning, and creativity: frontal lobe function and human decision-making / A. Collins, E. Koechlin // *PLoS biology.* – 2012. – № 3 (10). – P. e1001293.

12. *Davies, I. J.* Benzadrine: Uses and Abuses: (Section of Medicine with the Section of Therapeutics and Pharmacology) / I. J. Davies // *Proceedings of the Royal Society of Medicine.* – 1939. – № 4 (32). – P. 385–98.

13. *Ersek, M.* The cognitive effects of opioids / M. Ersek // *Pain Management Nursing.* – 2004. – № 2 (5). – P. 75–93.

14. *Fishbain, D. A.* Are Opioid-Dependent / Tolerant Patients Impaired in Driving-Related Skills? A Structured Evidence-Based Review / D. A. Fishbain // *Journal of Pain and Symptom Management.* – 2003. – № 6 (25). – P. 559–577.

15. *Friswell, J.* Acute effects of opioids on memory functions of healthy men and women / J. Friswell // *Psychopharmacology.* – 2008. – № 2 (198). – P. 243–250.

16. *Getahun, D.* Recent trends in childhood attention-deficit/hyperactivity disorder / D. Getahun // *JAMA pediatrics.* – 2013. – № 3 (167). – P. 282–8.

17. *Homer, B. D.* Methamphetamine Abuse and Impairment of Social Functioning: A Review of the Underlying Neurophysiological Causes and Behavioral Implications / B. D. Homer // *Psychological Bulletin.* – 2008. – № 2 (134). – P. 301–310.

18. *Ihara, H.* Group and case study of the dysexecutive syndrome in alcoholism without amnesia / H. Ihara, G. E. Berrios, M. London // *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry.* – 2000. – № 6 (68). – P. 731–7.

19. *Jamal, M.* Catalase mediates acetaldehyde formation in the striatum of free-moving rats / M. Jamal // *Neurotoxicology.* – 2007. – № 6 (28). – P. 1245–8.

20. *Jovanovski, D.* Neurocognitive deficits in cocaine users: a quantitative review of the evidence / D. Jovanovski, S. Erb, K. K. Zakzanis // *Journal of clinical and experimental neuropsychology.* – 2005. – № 2 (27). – P. 189–204.

21. *Kamboj, S. K.* The effects of immediate-release morphine on cognitive functioning in patients receiving chronic opioid therapy in palliative care / S. K. Kamboj // *Pain.* – 2005. – № 3 (117). – P. 388–395.

22. *Kosten, T. R.* The neurobiology of opioid dependence: implications for treatment / T. R. Kosten, T. P. George // *Science & practice perspectives / a publication of the National Institute on Drug Abuse, National Institutes of Health.* – 2002. – № 1 (1). – P. 13–20.

23. *Lawlor, P. G.* The panorama of opioid-related cognitive dysfunction in patients with cancer: A critical literature appraisal / P. G. Lawlor // *Cancer.* – 2002. – № 6 (94). – P. 1836–1853.

24. *Liao, D.-L.* Cognitive control in opioid dependence and methadone maintenance treatment / D.-L. Liao // *PloS one.* – 2014. – № 4 (9). – P. e94589.

25. *Magnan, J.* The binding spectrum of narcotic analgesic drugs with different agonist and antagonist properties / J. Magnan // *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology.* – 1982. – № 3 (319). – P. 197–205.

26. *Mattay, V. S.* Effects of Dextroamphetamine on Cognitive Performance and Cortical Activation / V. S. Mattay // *NeuroImage.* – 2000. – № 3 (12). – P. 268–275.

27. *Morrow, S. A.* The effects of L-amphetamine sulfate on cognition in MS patients: results of a randomized controlled trial / S. A. Morrow // *Journal of neurology.* – 2009. – № 7 (256). – P. 1095–102.

28. *Ornstein, T. J.* Profiles of Cognitive Dysfunction in Chronic Amphetamine and Heroin Abusers / T. J. Ornstein // *Neuropsychopharmacology.* – 2000. – № 2 (23). – P. 113–126.

29. *Peng, G.-S.* Effect of the allelic variants of aldehyde dehydrogenase ALDH2\*2 and alcohol dehydrogenase ADH1B\*2 on blood acetaldehyde concentrations / G.-S. Peng, S.-J. Yin // *Human genomics.* – 2009. – № 2 (3). – P. 121–127.

30. *Pietschmann, T.* A century of international drug control / T. Pietschmann // *Bulletin on Narcotics.* – 2007. – № 1–2 (59). – P. 1–167.

31. *Potvin, S.* Cocaine and cognition: a systematic quantitative review / S. Potvin // *Journal of addiction medicine.* – 2014. – № 5 (8). – P. 368–76.

32. *Quertemont, E.* Role of acetaldehyde in mediating the pharmacological and behavioral effects of alcohol / E. Quertemont, V. Didone // *Alcohol research & health: the journal of the National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism.* – 2006. – № 4 (29). – P. 258–265.

## □ **Обзоры и лекции**

33. *Rippeth, J. D.* [et al.]. Methamphetamine dependence increases risk of neuropsychological impairment in HIV infected persons // *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS.* – 2004. – № 1 (10). – P. 1–14.

34. *Robertson, S. D.* A closer look at amphetamine-induced reverse transport and trafficking of the dopamine and norepinephrine transporters / S. D. Robertson, H. J. G. Matthies, A. Galli // *Molecular neurobiology.* – 2009. – № 2 (39). – P. 73–80.

35. *Rothman, R. B.* Amphetamine-Type Central Nervous Norepinephrine More Potently Than They Release Dopamine and Serotonin / R. B. Rothman // *Synapse.* – 2001. – № March 2000 (39). – P. 32–41.

36. *Sargant, W.* The effect of benzedrine on intelligence scores / W. Sargant, J. M. Blackburn // *The Lancet.* – 1936. – № 5911 (228). – P. 1385–1387.

37. *Scott, J. C.* Neurocognitive effects of methamphetamine: a critical review and meta-analysis / J. C. Scott // *Neuropsychology review.* – 2007. – № 3 (17). – P. 275–97.

38. *Simon, S. L.* The effect of relapse on cognition in abstinent methamphetamine abusers / S. L. Simon // *Journal of Substance Abuse Treatment.* – 2004. – № 1 (27). – P. 59–66.

39. *Strassels, S. A.* Cognitive effects of opioids / S. A. Strassels // *Current Pain and Headache Reports.* – 2008. – № 1 (12). – P. 32–36.

40. *Sutton, J.* Memory / J. Sutton // *The Stanford Encyclopedia of Philosophy.* – 2012. – 242 p.

41. *United Nations,* Report of the International Narcotics Control Board for 2013. – New York, 2015.

42. *UNODC* World Drug Report, 2014.

43. *Vabret, F.* Alcohol-related neuropsychological impairments: Nature, impact and detection / F. Vabret, // *Presse medicale.* – 2016. – May. – P. 9.

44. *Volkow, N. D.* Decreased dopamine D<sub>2</sub> receptor availability is associated with reduced frontal metabolism in cocaine abusers / N. D. Volkow // *Synapse.* – 1993. – № 2 (14). – P. 169–177.

45. *Walker-Batson, D.* A Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Use of Amphetamine in the Treatment of Aphasia Editorial Comment / D. Walker-Batson // *Stroke.* – 2001. – № 9 (32). – P. 2093–2098.

46. *Zimatkin, S. M.* Enzymatic mechanisms of ethanol oxidation in the brain / S. M. Zimatkin // *Alcoholism, clinical and experimental research.* – 2006. – № 9 (30). – P. 1500–1505.

Поступила 24.11.2016 г.