

РЕЗУЛЬТАТЫ ПИЛОТНОГО КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ЛАДАСТЕНА

С. А. Сюняков, С. А. Гришин, Е. С. Телешова, Г. Г. Незнамов, С. Б. Середенин¹

Проведено стандартизованное клиническое исследование особенностей психотропного действия и эффективности нового психостимулятора с анксиолитическим компонентом ладастена при психогенных астенических расстройствах. Установлено наличие у ладастена оригинального для психостимулятора сочетания терапевтически значимых стимулирующего и анксиолитического эффектов. Вместе с тем полученные данные о действии ладастена при однократном применении, динамике психопатологических расстройств и показателей психологических методик при курсовой терапии, а также результаты формализованной оценки спектра его психотропной активности свидетельствуют о преобладании у препарата психостимулирующего эффекта. Выявленное сочетание психостимулирующего и анксиолитического эффектов ладастена является оптимальным при терапии больных с психогенными астеническими расстройствами. Показана высокая эффективность препарата при этих нарушениях, свидетельствующая о его перспективности для практического применения.

Ключевые слова: психостимулятор, тревожно-астенические расстройства, эффекты препарата

ВВЕДЕНИЕ

Препараты с психостимулирующим действием широко применяют в терапии астенических расстройств. Психостимуляторы не являются однородной группой по химическому строению и механизмам действия. К ним относят лекарственные вещества как синтетического (ксантины, фенилалкиламины, производные пиперидина, сидномина и др.), так и растительного происхождения (препараты женьшеня, элеутерококка, китайского лимонника, гинкго-билоба и др.) [3, 4].

Общими в психофармакологическом спектре действия психостимуляторов являются следующие эффекты: повышение уровня бодрствования, уменьшение потребности в сне, ускорение процессов мышления, улучшение концентрации внимания, запоминания, ослабление действия седативных, снотворных препаратов [3, 16]. Нейрохимическая медиация психостимуляции реализуется с участием различных механизмов, тесно связанных друг с другом. В ее формировании участвуют дофамин-, серотонин-, норадренергические, аденозиновые механизмы, ГАМК, глутаминовая и аспарагиновая кислоты, нейротрофины, эндогенные опиоиды, гормоны и нейrogормоны [3].

Растительные препараты обладают более слабым психостимулирующим действием, нежели синтетические, что ограничивает их клиническое применение.

Наиболее часто применявшимися среди психостимуляторов препаратами на протяжении многих лет были амфетамин и его производные (метилфенидат, декстро-амфетамин), а в отечественной практике — сиднокарб.

Амфетамин и его производные оказывают выраженный психостимулирующий эффект. Однако амфетамины вызывают выраженную эйфорию и являются высоко наркотическими. Их применение может сопровождаться усилением тревоги, бессонницей, развитием “амфетамино-

вых психозов”. Кроме того, амфетамины обладают выраженным периферическим симпатомиметическим действием. Отечественный препарат сиднокарб обладает значительным психостимулирующим эффектом [12]. Его применение также часто сопровождается усилением тревоги, раздражительности, диссомнии, вегетативных расстройств. Примерно в 10 % случаев при применении амфетаминов и сиднокарба наблюдаются “парадоксальные реакции” в виде усиления вялости, сонливости, снижения настроения, седации [1].

В клинических условиях часто возникает необходимость в коррекции избыточного стимулирующего действия сиднокарба другими лекарственными средствами (чаще бензодиазепинами), что ведет к ухудшению соблюдения пациентами режима терапии, увеличивает риск возникновения лекарственной зависимости. В этой связи представляют интерес препараты, в спектре активности которых сочетаются психостимулирующий и анксиолитический эффекты.

Оригинальное производное 2-аминоадамантина [N-(2-адамантил)-N-(парабромфенил) амин] названное бромантан первоначально было охарактеризовано как психостимулятор и иммуностимулятор, что подтверждалось его способностью к угнетению обратного захвата серотонина и дофамина [13, 15], активацией высвобождения дофамина [11], стимуляцией гуморального и клеточного иммунитета [9, 10]. Однако впоследствии выяснилось, что в ряде случаев активирующее действие препарата является не психостимулирующим, а анксиолитическим. Данное заключение сделано на основании результатов экспериментов на инбредных животных с реакцией замиранья при эмоционально-стрессовом воздействии. Вне стресса у таких животных стимулирующее действие отсутствовало [18]. Препарат был переименован в ладастен. Дополнительно к данным об антиоксидантных свойствах было показано, что у животных с выраженной реакцией страха при нарушенной стрессом рецепции в бензодиазепиновом участке ГАМК_A-рецептора

¹ ГУ НИИ фармакологии им. В. В. Закусова РАМН, Москва, 125315, ул. Балтийская, 8.

ладастен восстанавливает связывающую способность [20]. Более того, позитивное в отношении моноаминов действие ладастена проявлялось у крыс с активной реакцией на эмоциональный стресс, но не наблюдалось у пассивных животных [8]. Дальнейшее изучение ладастена биохимическими и геномными методами подтвердило его иммуностимулирующие свойства [5], показало, что препарат увеличивает экспрессию гена тирозингидроксилазы и снижает экспрессию гена, контролирующего синтез ГАМК- транспортера, осуществляющего обратный захват нейромедиатора [6, 7]. Таким образом, фармакогенетические, биохимические и фармакогеномные данные подтвердили уникальное сочетание фармакологических свойств ладастена.

Одним из важных этапов разработки новых препаратов является исследование спектральных характеристик их фармакологических эффектов и особенностей терапевтического действия в клинических условиях, в значительной мере определяющее перспективность их внедрения в медицинскую практику. Пилотное клиническое исследование 2-й фазы клинических испытаний ладастена, ориентированное на изучение особенностей его психотропного действия, переносимости и эффективности проведено при применении препарата у больных с психогенными астеническими расстройствами. Наличие в психопатологической структуре таких расстройств собственно астенических нарушений и проявлений эмоционального напряжения позволяет рассматривать их в качестве наиболее адекватной мишени для оценки препаратов, обладающих сочетанием психостимулирующих и анксиолитических свойств.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клиническое исследование ладастена (2-я фаза) проведено на основании разрешения Министерства здравоохранения Российской Федерации (№ 26 от 23.01.2003 г.) и одобрения Комитета по этике при Федеральном органе контроля качества, эффективности, безопасности лекарственных средств у 30 больных (22 женщины и 8 мужчин) от 18 до 50 лет с психогенными астеническими расстройствами в рамках диагностической рубрики по международной классификации болезней (МКБ-10) “Неврастения F48.0” без сопутствующей текущей соматической и неврологической патологии. Для элиминации из выборки депрессивных больных в исследование включались больные с показателем общего депрессивного фактора шкалы Гамильтона [22] менее 7 баллов. Больные, принимавшие до включения в исследование психотропные препараты, проходили период “отмывки” (wash out) в течение недели. Дизайн исследования включал 5 – 7-дневный период предварительного плацебо-контроля для исключения плацебо-чувствительных больных. Оценка состояния больных осуществлялась до начала терапии, после приема однократной дозы, на 3-й, 7-й и 14-й дни терапии с использованием симптоматической шкалы оценки выраженности симптоматики [2], шкалы тревоги Гамильтона [21], методик самооценки САН [12] и ситуационной тревожности Спилберга [19], шкалы общего клинического впечатления [23]. Однократная доза препа-

рата составляла 50 мг, суточная — 100 мг (по 50 мг утром и днем).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У всех исследованных больных заболевание развилось в условиях индивидуально значимой и носившей затяжной характер психотравмирующей ситуации. Длительность астенических состояний колебалась от 2 до 21 месяца, составляя в среднем $9,45 \pm 12,68$ мес. У 5 больных пусковым моментом к развитию заболевания явилось сочетание длительной психотравмирующей ситуации с соматическим заболеванием, а у 5 больных — с острой психогенией.

Основными проявлениями заболевания у всех 30 больных являлись повышенная утомляемость, вялость, слабость, утренняя сонливость, уменьшение активности и интереса к окружающему, трудности концентрации внимания, снижение профессиональной продуктивности и эффективности в повседневных делах. Наряду с гипоэргическими проявлениями в структуре астенического синдрома отмечались эмоционально-гиперестетические нарушения в виде внутреннего напряжения с невозможностью расслабиться, тревоги, беспокойства, раздражительности, гиперестезии и аффективной лабильности.

У 11 больных, наряду с выраженной эмоциональной лабильностью определялось сниженное настроение, апатия, динамика которой в течение суток соответствовала изменениям выраженности астенических нарушений. У всех пациентов отмечались разнообразные вегетативные расстройства различной степени выраженности — головные боли, тахикардия, ощущения перебоев в работе сердца, повышенная потливость, сухость во рту, ощущения приливов жара, озноба, покраснение или побледнение кожи, головокружение. У всех 30 больных имелись нарушения ночного сна: у 14 — расстройства засыпания, у 13 — поверхностный, беспокойный ночной сон с неприятными сновидениями и частыми пробуждениями, у 24 — трудности пробуждения с отсутствием чувства отдыха после сна. У 27 больных отмечалась выраженная сонливость в течение дня. У 3 пациентов определялась диффузная ипохондрическая настроенность с обеспокоенностью своим состоянием, эпизодически вспыхивающими тревожными опасениями.

Терапию психотропными препаратами до включения в исследование без эффекта или с низкой эффективностью принимали 10 из 30 больных (валосердин, фенибут, феназепам, глицин, ксанакс, имован, пираретам, коаксил, реладорм).

Действие однократной дозы ладастена выявлялось у 29 из 30 пациентов (96,7 %). Оно начинало проявляться в диапазоне от 20 до 90 мин и продолжалось от 3 до 6 ч. Преобладающими клинико-фармакологическими эффектами ладастена при однократном приеме являлись активирующий (43,3 %) и транквило-активирующий (43,3 %), рис. 1. У 3 больных (10 %) отмечался “чистый” транквилизирующий эффект, характеризовавшийся уменьшением чувства внутреннего напряжения и беспокойства. У 1 больной (3,3 %) действия однократной дозы препарата

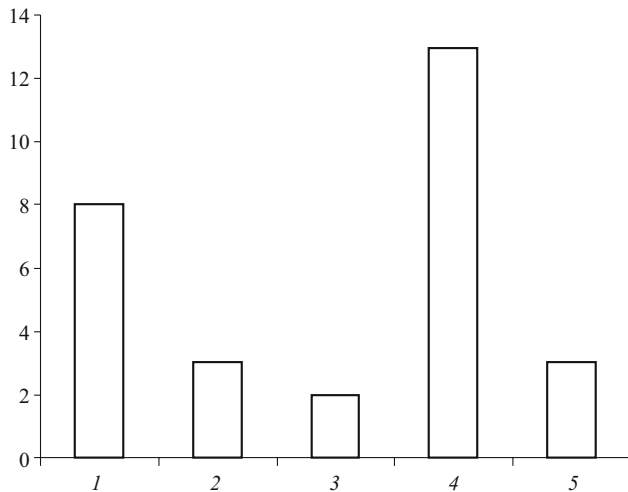


Рис. 1. Распределение больных по преобладающим эффектам ладастена при однократном приеме.

По оси абсцисс — обозначения эффектов: 1 — активирующий, 2 — активирующий с тревогой, 3 — активирующий с эйфорией, 4 — транквило-активирующий, 5 — транквилизирующий; по оси ординат — количество больных.

не выявлялось. Проявления активирующего эффекта препарата имели свои особенности у разных больных. У 8 из них активирующее действие отличалось гармоничностью (“чистая” активация). У 3 больных уменьшение чувства физической слабости и утомляемости, появление бодрости, сопровождавшееся улучшением концентрации внимания и настроения, сочеталось с относительным усилением тревожного напряжения и беспокойства (активация с тревогой). У 2 больных настроение к 3-му часу после приема ладастена приобретало благодушно-эйфорический оттенок с веселостью, смешливостью, ускорением мышления, появлением особой яркости, контрастности и четкости зрительного восприятия окружающего (активация с эйфорией).

Терапевтическое действие ладастена выявлялось у большинства больных с первых дней его курсового применения (табл. 1). В первую очередь оно характеризовалось уменьшением утомляемости, слабости, дневной сонливости, исчезновением ощущения тяжести в голове, увеличением активности, физической бодрости, улучшением концентрации внимания, повышением настроения и работоспособности, расширением круга желаний, побуждений интересов и контактов. Наряду с этим опреде-

Таблица 1. Динамика показателей выраженности психопатологической и сомато-неврологической симптоматики у больных с психогенными астениями при курсовом применении ладастена ($M \pm s$)

№	Симптомы	Периоды обследования			
		Фон ($n = 30$)	3-й день ($n = 30$)	7-й день ($n = 30$)	14-й день ($n = 29$)
1.	Тревога	1,63 ± 1,03	1,43 ± 1,14	0,83 ± 0,79**	0,76 ± 0,91**
3.	Повышенная раздражительность	1,53 ± 0,97	1,30 ± 1,09	0,73 ± 0,98**	0,66 ± 0,67**
4.	Аффективная лабильность	1,23 ± 1,07	0,80 ± 0,96	0,53 ± 0,78**	0,41 ± 0,91**
5.	Пониженное настроение	0,33 ± 0,48	0,33 ± 0,61	0,07 ± 0,25*	0,14 ± 0,35
8.	Суточные колебания настроения	0,37 ± 0,76	0,23 ± 0,50	0,10 ± 0,31*	0,07 ± 0,26*
10.	Ситуационно-мотивированный характер настроения	0,83 ± 0,95	0,87 ± 1,01	0,40 ± 0,72**	0,48 ± 0,74
11.	Повышенная истощаемость	2,63 ± 0,76	1,47 ± 1,14**	1,00 ± 0,91**	0,72 ± 0,80**
13.	Апатия, безразличие	0,83 ± 0,87	0,63 ± 0,85	0,23 ± 0,43**	0,07 ± 0,37**
15.	Психомоторная заторможенность	0,20 ± 0,55	0,20 ± 0,55	0,10 ± 0,31	0,00 ± 0,00
16.	Расстройства засыпания	0,67 ± 1,18	0,47 ± 0,90	0,47 ± 0,97	0,14 ± 0,44*
17.	Нарушения ночного сна	0,93 ± 1,20	0,63 ± 0,96	0,60 ± 1,07	0,41 ± 0,68*
18.	Расстройства пробуждения	1,27 ± 0,98	0,93 ± 1,05	0,57 ± 0,86**	0,48 ± 0,69**
19.	Сонливость	1,47 ± 0,90	0,67 ± 0,84**	0,57 ± 0,68**	0,41 ± 0,57**
39.	Гиперестезия	0,83 ± 1,12	0,57 ± 1,17*	0,27 ± 0,58**	0,28 ± 0,75*
55.12.	Мышечная гипотония	0,33 ± 0,71	0,20 ± 0,48	0,13 ± 0,35	0,07 ± 0,26
55.16.	Потливость	0,47 ± 0,73	0,37 ± 0,67	0,33 ± 0,55	0,38 ± 0,56
55.17.	Сухость во рту	0,33 ± 0,66	0,17 ± 0,38	0,20 ± 0,55	0,21 ± 0,56
55.18.	Лабильность вазомоторов	0,17 ± 0,46	0,07 ± 0,25	0,20 ± 0,55	0,14 ± 0,35
55.19.	Головные боли	0,90 ± 0,92	0,77 ± 0,86	0,37 ± 0,56*	0,38 ± 0,56*
55.20.	Боли в различных частях тела	0,53 ± 0,78	0,43 ± 0,77	0,40 ± 0,72	0,28 ± 0,59
55.22.	Оргостатические нарушения	0,20 ± 0,41	0,10 ± 0,31	0,13 ± 0,35	0,10 ± 0,31
55.25.	Тошнота или рвота	0,10 ± 0,31	0,10 ± 0,40	0,07 ± 0,37	0,10 ± 0,41
55.43.	Гипертензия	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,03 ± 0,18	0,03 ± 0,19
55.45.	Тахикардия	0,53 ± 0,82	0,33 ± 0,61	0,13 ± 0,43**	0,17 ± 0,47*

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3 различия достоверны при сравнении с фоновыми значениями при: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$. Номера симптомов соответствуют их порядковому номеру в системе оценки.

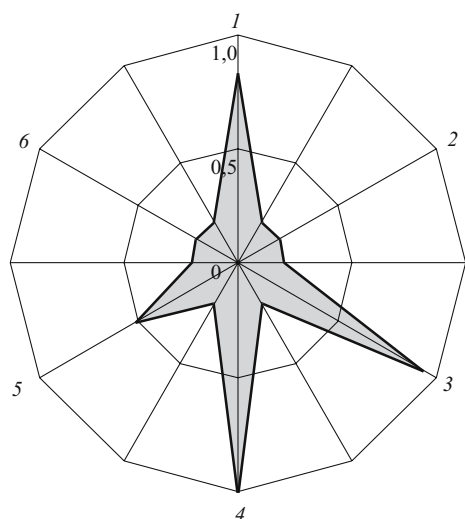


Рис. 2. Спектр психотропной активности ладастена.

По осям — отражающая эффекты препарата выраженность изменений показателей групп симптомов на 14-й день терапии по сравнению с фоном (D₀-D₁₄): 1 — анксиолитический, 2 — влияние на пониженное настроение, 3 — антиастенический, 4 — психостимулирующий, 5 — влияние на нарушения ночного сна, 6 — вегетотропный.

лялось постепенное снижение интенсивности внутреннего напряжения, раздражительности, озабоченности своим состоянием. Происходила редукция выраженности, частоты возникновения и продолжительности периодов беспоконья, повышалась способность контролировать свои эмоциональные реакции. К началу второй недели лечения отмечалась отчетливая нормализация ночного сна с ускорением засыпания, его углублением, уменьшением числа ночных пробуждений, более легким утренним пробуждением. Поведение больных становилось более естественным и непринужденным, оживлялись мимика и жестикуляция, появлялись собранность, оптимизм в оценке своего будущего, повышалась устойчивость к воздействию негативных психоэмоциональных факторов. У 9 больных отмечалось несколько более выраженное активирующее действие препарата, которое проявлялось незначительным усилением раздражительности, беспоконья, вегетативных дисфункций (головных болей, головокружений, повышенной потливости). При этом у 6 из них оно отмечалось эпизодически на протяжении курсовой терапии, было нерезко выраженным и непродолжительным (от нескольких часов до 3 дней) и лишь у 1 больной сопровождалось нарушением засыпания. У 3 больных активирующее действие лада-

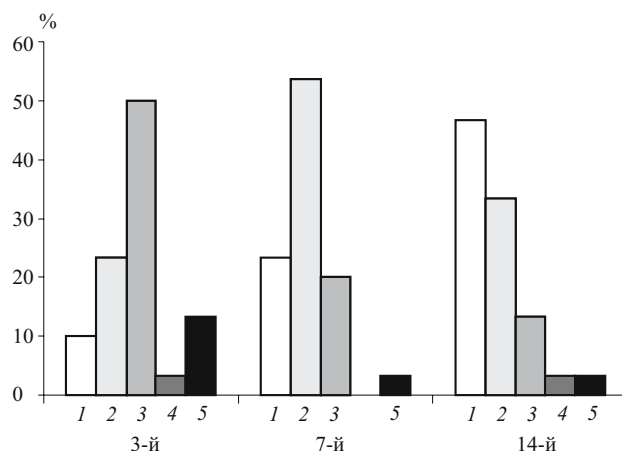


Рис. 3. Динамика показателя терапевтического эффекта шкалы общего клинического впечатления (% больных) при курсовой терапии ладастеном.

По оси абсцисс — дни терапии; по оси ординат — количество больных, выраженное в процентах. Терапевтический эффект: 1 — значительный, 2 — умеренный, 3 — незначительный, 4 — без изменений, 5 — ухудшение.

стена доминировало в течение всего периода терапии. При этом у 1 больной оно проявилось со 2-го дня в виде возникавшей после очередного приема препарата возбужденности, повышенной потребности в деятельности. У 2 больных отмечалось выраженное усиление раздражительности, вегетативных дисфункций, нарушений ночного сна. У одного больного они характеризовались волнообразным течением и не требовали коррекции. У второй — имелись трудности засыпания, уменьшение продолжительности ночного сна до 2 ч, головные боли, усиление апатии, тошнота во время еды. В связи с ухудшением состояния на 8-й день терапия ладастеном у нее была отменена.

Для оценки выраженности отдельных эффектов и спектра клинко-фармакологической активности ладастена применялся ранее разработанный принцип группировки симптомов, отражающий различные виды действия препаратов: анксиолитическое (тревога, повышенная раздражительность, аффективная лабильность); влияние на пониженное настроение (пониженное настроение, суточные колебания настроения, локализованные витальные ощущения); влияние на показатели психической активности (повышенная истощаемость, апатия, психомоторная заторможенность); психостимулирующее (дневная сонливость); гипнотическое (расстройство засыпания, нарушения глубины и длительности ночного

Таблица 2. Динамика показателей выраженности клинко-фармакологических эффектов ладастена при курсовой терапии (M ± s)

Показатель	Фон	3-й день	7-й день	14-й день
Анксиолитический	1,47 ± 0,86	1,18 ± 0,82	0,70 ± 0,65**	0,61 ± 0,66**
Влияние на пониженное настроение	0,30 ± 0,32	0,24 ± 0,28	0,08 ± 0,17**	0,09 ± 0,20**
Влияние на показатели психической активности	1,22 ± 0,51	0,77 ± 0,65**	0,44 ± 0,40**	0,26 ± 0,33**
Психостимулирующий	1,47 ± 0,90	0,67 ± 0,84**	0,57 ± 0,68**	0,41 ± 0,57**
“Гипнотический”	0,80 ± 1,07	0,55 ± 0,77	0,53 ± 0,93	0,28 ± 0,39*
Вегетонормализующий	0,51 ± 0,42	0,40 ± 0,37	0,30 ± 0,35*	0,30 ± 0,27*

Таблица 3. Динамика показателей самооценки самочувствия, активности, настроения (методика САН), ситуационной тревожности (тест Спилбергера-Ханина) и выраженности тревоги по шкале Гамильтона при курсовой терапии ладастеном ($M \pm s$)

Показатель	Фон	3-й день	7-й день	14-й день
Самочувствие	41,93 ± 9,38	44,43 ± 8,75	47,80 ± 8,46**	50,97 ± 7,73**
Активность	39,13 ± 8,39	41,33 ± 7,59	44,50 ± 8,32**	48,10 ± 7,15**
Настроение	45,10 ± 8,24	43,53 ± 8,65	47,47 ± 8,30	49,55 ± 8,77*
Ситуационная тревожность	45,34 ± 7,11	44,27 ± 6,70	40,67 ± 6,66**	40,14 ± 7,22**
Тревога (Гамильтон)	12,41 ± 6,57	9,67 ± 5,82*	7,10 ± 3,70**	5,37 ± 4,40**

сна); вегетотропное (потливость, лабильность вазомоторов, головная боль). Наиболее выраженным и отчетливо проявившимся с первых дней курсового приема эффектом ладастена был психостимулирующий эффект, проявлявшийся в виде повышения уровня бодрствования и редукции проявлений астении, что характерно для психостимуляторов [1]. Несколько позже выявляются статистически достоверные показатели анксиолитического эффекта. Ко второй неделе курсовой терапии отмечалось позитивное влияние препарата на нарушения ночного сна, а также на сниженное настроение (табл. 2). Описанная достаточно “гармоничная” редукция проявлений астении и тревоги при астенических расстройствах обычно не наблюдается при применении психомоторных стимуляторов [1, 14, 17], а более характерна для препаратов, имеющих в спектре активирующий и анксиолитический компоненты [17].

О комплексном стимулирующем и анксиолитическом действии ладастена свидетельствуют и данные терапевтической динамики субъективной оценки показателей самочувствия, активности, настроения (методика САН) и ситуационной тревожности (методика Спилбергера-Ханина) и тревоги по шкале HARS (табл. 3). К 7-му дню курсовой терапии отмечалось статистически достоверное повышение показателей “самочувствия”, “активно-

сти”, к 14-му — “настроения” наряду с редукцией тревоги.

Полученные данные о действии ладастена при однократном применении, динамике психопатологических расстройств и показателей психологических методик при курсовой терапии, а также результаты формализованной оценки спектра его психотропной активности (рис. 2) свидетельствуют о преобладании у препарата психостимулирующего эффекта. Однако наличие у ладастена анксиолитического компонента определяет своеобразие его спектральных характеристик в ряду препаратов стимулирующего действия.

Можно полагать, что указанное сочетание основных эффектов ладастена является оптимальным при терапии больных с психогенными астеническими расстройствами (рис. 3). Вероятно, наличием анксиолитического компонента можно объяснить практическое отсутствие у препарата проявлений гиперстимуляции, развивающихся у аналогичных больных при применении типичных стимуляторов [24], и быстрое формирование терапевтического эффекта уже к 7-му дню приема ладастена.

В целом к моменту завершения курсовой терапии у 80 % больных достигнуто “большое” и “очень большое” улучшение. У 16,6 % — выявлены минимальное изменение состояния (13,3 %) или отсутствие эффекта (3,3 %).

Таблица 4. Частота нежелательных явлений (НЯ) при курсовой терапии ладастеном

№	Нежелательные явления	Число случаев НЯ	Выраженность (в % от общего количества НЯ)			Причинные отношения с приемом ладастена			
			незначительная	умеренная	серьезная	вероятная	возможная	отдаленная	несвязанная
1.	Усиление тревоги	1	4,3	—	—	+	—	—	—
2.	Раздражительность	3	13	—	—	+	—	—	—
3.	Взбудораженность	1	4,35	—	—	+	—	—	—
4.	Нарушения сна	3	4,35	4,3	4,3	+	—	—	—
5.	Повышение АД	2	8,75	—	—	—	+	—	—
6.	Сердцебиения	1	4,35	—	—	—	+	—	—
7.	Головокружения	1	4,35	—	—	—	+	—	—
8.	Головные боли	3	8,75	—	4,3	+	—	—	—
9.	Потливость	3	13	—	—	—	+	—	—
10.	Тошнота	1	4,35	—	—	+	—	—	—
11.	Тромбоцитоз	3	13	—	—	—	+	—	—
12.	Лейкоцитоз	1	4,35	—	—	—	+	—	—
	Всего случаев НЯ	23	88,9	4,3	8,7	52,2	47,8	—	—
	Всего больных с НЯ (% от общего числа пациентов)	15 (50)	13 (86,8)	1 (6,6)	1 (6,6)	5 (30)	10 (70)	—	—

У 1 больной (3,3 %) отмечалось ухудшение, потребовавшее изменения терапии.

Нежелательные явления при регистрации всех произошедших во время терапии ладастеном изменений наблюдались у 15 больных (табл. 4). Выраженность нежелательных явлений у 14 больных была незначительной и не оказывала существенного влияния на самочувствие больных, а связь их с приемом препарата у 10 больных была оценена как “возможная” (транзиторные головокружения, периодически повышенная потливость, сердцебиение, незначительные и клинически незначимые тромбоцитоз и лейкоцитоз). Лишь у 1 больной они оказали влияние на эффективность терапии, снизив ее показатели. У остальных больных, несмотря на побочные явления, они существенно не влияли на эффективность курсовой терапии.

Оценивая нежелательные эффекты, следует отметить, что практически все изменения психопатологической симптоматики (усиление тревоги, раздражительности, возбужденности, нарушения сна) являются отражением основного психостимулирующего действия препарата, а не побочного. Усиление у отдельных больных вегетативных расстройств, вероятно, также объясняется наличием дофаминергического компонента в механизме действия ладастена.

ВЫВОДЫ

1. В клинических исследованиях установлено наличие у ладастена оригинального для психостимулятора сочетания терапевтически значимых стимулирующего и анксиолитического эффектов.

2. Показана высокая эффективность ладастена при психогенных астенических расстройствах, достигающая 80 % при 20 % случаев незначительных изменений состояния или его ухудшения и минимальной выраженности нежелательных побочных эффектов, что свидетельствует о его перспективности для практического применения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ю. А. Александровский, *Состояния психической дезадаптации и их компенсация*, Москва (1976).
2. Ю. А. Александровский, Г. М. Руденко, Г. Г. Незнамов и др., *Унифицированная система оценки клинико-фармакологического действия психотропных препаратов у больных с пограничными нервно-психическими расстройствами*, Москва (1984).
3. Э. Б. Арушанян, *Стимуляторы психических процессов*, Ставрополь (2003), сс. 81 – 123.
4. И. И. Брехман, *Человек и биологически активные вещества*, Москва, Наука (1980).
5. Ю. В. Вахитова, С. В. Сибиряк, Н. Н. Курчатова, С. Б. Середенин, *Экспер. и клин. фармакол.*, № 2, 7 – 11 (2002).
6. Ю. В. Вахитова, Р. С. Ямиданов, С. Б. Середенин, *Экспер. и клин. фармакол.*, **67**(4), 7 – 11 (2004).
7. Ю. В. Вахитова, Р. С. Ямиданов, В. А. Вахитов, С. Б. Середенин, *Мол. биол.*, **39**(2), 276 – 285 (2005).
8. М. В. Воронин, *Автореф. дис. канд. мед. наук*, Москва (2004).
9. Т. С. Галушина, Т. А. Фадеева, Н. Г. Арцимович, *Иммунология*, **4**, 28 – 30 (1996).
10. Т. С. Галушина, Т. А. Фадеева, Н. Г. Арцимович, *Иммунология*, **4**, 31 – 34 (1996).
11. Т. В. Грехова, Р. Р. Гайнетдинов, Т. Д. Сотникова и др., *Бюл. экспер. биол.*, **3**, 302 – 304 (1995).
12. В. А. Доскин, Н. А. Лаврентьева, Н. П. Мирошников и др., *Вопр. психол.*, № 6, 141 – 145 (1973).
13. В. С. Кудрин, С. А. Сергеева, Л. М. Красных и др., *Экспер. и клин. фармакол.*, **58**(4), 8 – 11 (1995).
14. М. Д. Машковский, Р. А. Альтшулер, Г. Я. Авруцкий, и др., *Ж. невропатол. и психиатр.*, № 11, 1704 – 1709 (1971).
15. И. С. Морозов, Г. С. Пухова, Н. А. Авдулов и др., *Экспер. и клин. фармакол.*, **62**(1), 63 – 65 (2001).
16. И. Н. Полунин, А. Б. Матвеев, А. В. Улезко, *Клиническая фармакология психотропных средств*, Астрахань (2001).
17. Т. П. Сафарова, *Дис. канд. мед. наук*, Москва (1997).
18. С. Б. Середенин, М. А. Яркова, Б. А. Бадыштов, и др., *Патент Российской Федерации № 2175229, Бюл. изобретений*, № 30 27.10. 2001.
19. Ю. Л. Ханин, *Краткое руководство к применению шкалы реактивной и личностной тревожности*, Г. Д. Спилберге-ра, Ленинград (1976).
20. М. А. Яркова, М. В. Воронин, С. Б. Середенин, *Экспер. и клин. фармакол.*, **68**(3), 3 – 6 (2005).
21. М. Hamilton, *Br. Soc. Med. Psychol.*, **32** (1959).
22. М. Hamilton, *Br. J. Soc. Clin. Psychol.*, **6**, 278 – 296 (1967).
23. National Institute of Mental Health: 12-CGI. Clinical Global Impression, W. Guyo (ed.), *ECDEU Assesment Manual for Psychopharmacology*. Rev. Ed. Rockville, Maryland (1976).

Поступила 07.12.05

PRIMARY CLINICAL TRIAL OF LADASTEN

S. A. Syunyakov, S. A. Grishin, E. S. Teleshova, G. G. Neznamov, and S. B. Seredenin

Zakusov Institute of Pharmacology, Russian Academy of Medical Sciences, ul. Baltiiskaya 8, Moscow, 125315 Russia

The psychotropic action and efficacy of ladasten, a new psychostimulant with anxiolytic activity, was studied in a standard clinical trial involving therapy of patients with psychogenic asthenic disorder. Ladasten exhibits a unique combination of therapeutically significant stimulant and anxiolytic effects, which is unusual of psychostimulants. At the same time, the results of ladasten action upon single administration on the dynamics of psychopathological disorders and psychological self-test indexes show that the psychostimulant action is predominating. The established combination of the psychostimulant and anxiolytic effects of ladasten is optimal for the therapy of patients with psychogenic asthenic disorders. Ladasten shows high efficacy in the treatment of these disorders testify and has good prospects for practical application.