

DOI: 10.30906/0869-2092-2021-84-2-84-90

ЛОКСИДАН — ПСИХОСТИМУЛЯТОР НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ

С. В. Чепур, И. В. Фатеев, Е. Б. Шустов, М. В. Калтыгин,
Т. И. Миннуллин, А. Г. Анохин, Е. В. Ивченко¹

Представлены сведения об особенностях механизма действия, клинической эффективности и побочных эффектов психостимуляторов первого, второго и третьего поколений. Анализ сложной нейрофизиологической и биохимической природы феномена психостимуляции предполагает вовлеченность в эффект различных нейромедиаторных и нейромодуляторных механизмов, что было реализовано в полной мере при создании комбинированных психостимулирующих соединений, опосредующих психоактивирующие эффекты своих активных компонентов через различные нейрохимические механизмы. Концепция создания психостимулятора нового поколения, основанная на мультимодальном действии на медиаторные системы была реализована сотрудниками НИИ фармакологии имени В. В. Закусова при создании препарата локсидан, включающий с себя мезокарб (психостимулятор 2 поколения) и адамантилбромфениламин (психостимулятор 3 поколения). В настоящее время локсидан представляет собой единственный психостимулятор, разрешенный к применению в Российской Федерации, а его использование в медицинской практике может рассматриваться не только в качестве средства коррекции работоспособности и функционального состояния организма, но и для лечения нарколепсии и синдрома дефицита внимания и гиперактивности.

Ключевые слова: психостимуляторы; локсидан; мезокарб; адамантилбромфениламин.

ВВЕДЕНИЕ

Одним из практически значимых направлений фармакологии считают поддержку (и повышение) возможности длительного осуществления разнообразных видов интенсивной (экстремальной) деятельности. В рамках различных направлений медицинской науки (спортивная и военная медицина, медицина труда, авиационная и космическая медицина, медицина экстремальных состояний, фармакология здорового человека, спортивная фармакология) существуют, как минимум пять принципиально отличающихся подходов к повышению работоспособности [15]: дополнительная стимуляция организма; устранение “слабых мест” функциональных систем организма; устранение причин снижения работоспособности; ускорение процессов постнагрузочного восстановления; адаптация организма к возрастающим физическим нагрузкам. Решение этих важных задач сопряжено с использованием психостимуляторов. Психостимуляторами называют лекарственные средства (ЛС), которые повышают психическую и физическую работоспособность, биоэлектрическую активность головного мозга (ГМ), условнорефлекторный ответ, стимулируют вегетативные центры продолговатого мозга, и могут уменьшать некоторые виды торможения [4, 52, 55], повышают настроение, устраняют чувство усталости, вызывают чувство бодрости и временно снижают потребность во сне [44, 46].

¹ Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины Министерства обороны Российской Федерации, Россия, 195043, Санкт-Петербург, ул. Лесопарковая, д. 4.

Психостимуляторы 1 поколения

В годы Великой Отечественной войны в армиях воюющих стран применяли психостимуляторы из группы метамфетаминов (первитин), фенилалкиламинов (фенамин) и препараты Колы [35]. Однако попытки экстренной мобилизации психофизиологических функций с их помощью во многом были ограничены побочными эффектами и относительно частой (до 15 %) парадоксальных реакций [4, 13]. По типу своего действия психостимулирующие ЛС, в основном, относят к средствам с пресинаптической локализацией [29]. Для этих препаратов характерна активация медиаторных систем с быстрым вовлечением функциональных резервов организма в энергетическое обеспечение выполняемой деятельности [4, 29]. Недостатки психостимуляторов пресинаптического действия состоят в высоком риске формирования психической зависимости, психических расстройствах, высокой степени индивидуальной вариабельности эффектов от степени утомления, необходимости длительного полноценного отдыха после их применения, срыве переносимости гипоксии и гипертермии, избыточной активации симпатической нервной системы и развитии нежелательных периферических побочных эффектов [6, 19, 52]. В последние десятилетия прошлого века к представителям этой группы стали также относить селективные α_1 -адреномиметики преимущественно центрального действия — модафинил, адрафинил [49]. Однако, все представители группы психостимуляторов (кроме кофеина) в соответствии с Постановлением Правительства Российской Федерации (указать номер и дату последнего постановления) отнесены к наркотическим средствам (метамфетамин, метилфенидат и их аналоги — список 1, модафинил — список 2, ме-

зокарб — список 3 наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров) и ограничены к применению и распространению на территории России.

Психостимулятор 1 поколения фенамин (фенилизопропиламина сульфат) обладает структурным сходством с катехоламинами, но в отличие от них не разрушается моноаминоксидазой, легко проникает в ЦНС [52]. Стимулирующее действие препарата связано с его влиянием на стволовую часть ГМ, что обуславливало стимулирующее действие на вегетативные центры организма (терморегуляторный, сосудодвигательный, центр пищевого насыщения) [45]. В нейрохимическом механизме действия фенамина большую роль играет его способность вызывать высвобождение норадреналина и дофамина из везикул пресинаптических терминалей и стимулировать таким образом центральные возбуждающие адрено- и дофаминовые рецепторы [50]. Он оказывал также умеренное угнетающее влияние на активность нейрональной моноаминоксидазы и тормозил обратный захват норадреналина и дофамина [4, 52].

Периферические эффекты фенамина также связаны с его влиянием на адренорецепторы [4, 29, 52]. Он вызывает сужение периферических сосудов и повышение артериального давления, увеличение частоты и силы сердечных сокращений, может спровоцировать развитие аритмий [49]. Возникающее при его применении повышение температуры тела за счет активации неконтрактильного термогенеза, а также повышение потребности организма в кислороде существенно ограничивают возможность применения препарата при действии неблагоприятных эколого-профессиональных факторов.

Психостимуляторы 2 поколения

Более “мягкое” стимулирующее действие на организм (а, следовательно, и более безопасное) оказывают психостимуляторы 2 поколения из класса сиднониминов [2]. Препараты данной группы были синтезированы в 70-х гг. прошлого столетия профессором В. Г. Яшунским с соавт., и изучены коллективом исследователей во главе с М. Д. Машковским [4]. Преимущество сиднониминов, по сравнению с психостимуляторами амфетаминового ряда, состоит: в высокой интенсивности психостимулирующего эффекта, который не сопровождается эйфорией и нарастанием двигательной активности [2], отсутствии психической и физической зависимости и выраженного периферического симпатомиметического влияния [2, 4]. При разностороннем фармакологическом изучении производных сиднониминов были выделены два наиболее эффективных соединения — экзо-N-фенилкарбамоил-3-(β-фенилизопропил)-сиднонимин, получивший название сиднокарб (международное непатентованное название — мезокарб) и гидрохлорид 3-(β-фенилизопропил)-сиднонимин, получивший название сиднофен [2]. Эффективность данных соединений была подтверждена в ходе клинических исследований [2], при этом наибольшее распространение получил сиднокарб (производился до 2008 г.). Препарат вызывает активацию дофаминергической передачи в нигростриатных и мезолимбических путях, обусловлен-

ную повышением внеклеточной концентрации дофамина в соответствующих структурах ГМ (активация выброса медиатора из везикул; торможение транспортера обратного захвата из синаптической щели; блокада моноаминоксидазы) [48, 51, 59]. Нейрохимические особенности действия мезокарба связаны с более избирательным влиянием на освобождение норадреналина из стабильного нейронального пула [48]. По сравнению с фенамином, он значительно менее токсичен и не оказывает выраженного периферического симпатомиметического действия [59]. Его стимулирующий эффект развивался более гладко (без резкого начального возбуждающего действия) и был более длительным, в меньшей степени и только при применении в больших дозах прослеживали эйфорию и двигательное возбуждение [1]. Стимулирующий эффект мезокарба практически не сопровождался тахикардией, резким повышением артериального давления и другими периферическими симпатическими реакциями [4]. В периоде последствия отсутствовали сонливость и общая слабость, что связано с меньшей, по сравнению с фенамином, степенью истощения нервной системы. Однако, также как и при применении фенамина, на фоне приёма сиднокарба в условиях психоэмоционального напряжения отмечали ухудшение умственной деятельности [7]. При повторном приёме сиднокарба его стимулирующие эффекты могли сменяться угнетением условных рефлексов, увеличением латентных периодов реакций, нарушением дифференцировки зрительных сигналов, что связано с утратой связи между стимулом и его информационной значимостью [22, 20].

В клинической практике мезокарб применяли при разных видах астенических состояний, протекающих с заторможенностью, вялостью, апатией, снижением работоспособности, ипохондричностью, повышенной сонливостью. Кроме того, его эффективно использовали для коррекции побочных эффектов нейролептиков и транквилизаторов. Таким образом, учитывая особенности действия, мезокарб нашёл широкое применение для коррекции астенического состояния вследствие физического расстройств, работоспособности в экстремальных условиях деятельности [4, 19, 21].

Вместе с тем, по мере накопления результатов исследований стало ясно, что “классические” психостимуляторы, к числу которых относят производные фенамина и сиднонимина, с их “истощающим”, типично допинговым действием на организм, могут в некоторых случаях не только не оказывать ожидаемого положительного влияния, но и ухудшать физическую (и умственную) работоспособность [4, 6]. В первую очередь, это связано с тем, что стимулирующее действие этих препаратов в отношении двигательных функций реализовано в довольно узком дозовом диапазоне. Введение фенамина в дозах 0,5 – 5 мг/кг или мезокарба в дозах 25 – 75 мг/кг вызывало повышение двигательной активности, изменение некоторых форм сложного поведения, прирост физической работоспособности лабораторных животных [14, 16, 26]. Выход же из этого “дозового коридора”

приводит либо к отсутствию заметного эффекта, либо к изменениям, в значительной степени противоположным описанным [6, 14, 9, 5, 38]. Другим недостатком, присутствующим этой группе ЛС и ограничивающим их широкое, не строго индивидуальное назначение, стали зависимость их специфического фармакологического действия от состояния физической работоспособности, особенностей физического развития индивида [13], его эмоционально-стрессового фона [4, 33], вида выполняемой деятельности [6, 7] индивидуальных психологических особенностей [43], а также высокая вариабельность психостимулирующего действия [21, 53]. Все это, а также ряд побочных эффектов [46, 47, 52], резко ограничивает их применение и требует переосмысления целесообразности, схем и порядка использования психостимуляторов в зависимости от условий деятельности и специфики контингента.

Психостимуляторы 3 поколения

3 поколение психостимулирующих ЛС связано с производными аминокислот. После введения нейротропных адамантановых соединений в организм человека, в коре ГМ первоначально отмечали активацию ЭЭГ, которая затем сменялась синхронизацией биопотенциалов, в гиппокампе усиливалась доминирующая активность, а в гипоталамусе — медленноволновая, типичная для психомоторных стимуляторов фениламина ряда [25, 26]. В биомедицинских исследованиях показана способность аминокислот усиливать рефлекторную активность спинного мозга, устранять каталептогенную активность нейролептиков [9]. Введение препаратов ускоряло формирование, повышало полноту сохранения и скорость восстановления условных рефлексов у животных. При этом усиливался синтез и высвобождение норадреналина и дофамина нейронами, снижался обратный захват норадреналина, дофамина и серотонина в пресинаптические терминалы [12, 41, 54]. Установлена способность этих соединений частично блокировать активность NMDA-рецепторов. Стимулирующие эффекты аминокислот связаны с активацией дофаминергических структур мозга, так как они блокируются дофаминергическими ЛС центрального действия и резерпином, истощающим запасы медиатора в пресинаптических терминалах [25].

Среди производных адамантанов более выраженную психостимулирующую активность выявляли у 3 соединений — адамантилбромфениламина (бромантан, в настоящее время выпускается под названием “Ладастен”), хлорбензоиламиноадамантана (хлордантан) и 1-гидрокси-4-циклогексиламиноадамантана [25]. В структуре эффектов аминокислот хорошо сочетается “мягкая” психостимулирующая активность с отдельными свойствами, характерными для актопротекторов [34]. Ладастен повышает эффективность операторской деятельности [5], улучшает координацию движений, повышает температуру тела при воздействии низких температур и способствует поддержанию допустимого функционального состояния ЦНС в условиях экстремальной гипертермии, снижает аппетит, обладает иммуномоду-

лирующей активностью [5, 32]. В медиаторном механизме действия препарата отмечали дофаминергическую активацию ядер таламуса, гиппокампа с умеренным серотонинблокирующим действием. В отличие от сиднокарба и фенамина, аминокислоты не замедляют, а ускоряют восстановление после интенсивных физических нагрузок [4, 25].

Механизм действия ладастена, несмотря на наличие фениламинной фармакофорной группировки, существенно отличается от содержащих её психомоторных стимуляторов (фенамина, сиднокарба и др.). Препарат усиливает синтез дофамина в нейронах *de novo* (эпигенная активация экспрессии ключевых ферментов синтеза дофамина — тирозингидроксилазы и ДОФА-декарбоксилазы) и кальций-зависимые механизмы его высвобождения из пресинаптической терминали [12, 30]. Усиление дофаминергических процессов наблюдали в гипоталамусе, полосатом теле, вентральной тегментальной области, прилежащем ядре и других областях ГМ. Поскольку активизируется синтез дофамина, то не происходит истощение нейрональных резервов катехоламинов, типичное для действия психомоторных стимуляторов [28, 54].

К числу других компонентов механизма действия ладастена относят его способность восстанавливать нарушенную в результате стрессовых воздействий ГАМК-рецепции [34, 41]. Это действие препарата связано с его способностью снижать экспрессию гена, кодирующего синтез специфического белка-переносчика ГАМК из синаптической щели. В результате снижения образования этого белка (GAT-3) повышается доля ГАМК, остающегося в синаптической щели, что ведёт к усилению сигнального действия ГАМК и снижению выраженности генерализованной стресс-реакции [42, 40].

Кроме того, с наличием в структуре молекулы фенильного кольца со смещённой из-за брома электронной плотностью может быть связана антирадикальная активность соединения, а каркасная углеродная адамантовая структура обеспечивает сохранение целостности и барьерной функции, повреждённых в условиях окислительного стресса и гипоксии клеточных и митохондриальных мембран [38]. Ладастен также увеличивает экспрессию нейротрофинов, включая нейротрофический фактор мозга и фактор роста нервов в определённых областях мозга крыс [31, 40]. Установлено, что бромантан снижает уровни провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ИЛ-17 и ИЛ-4 [37].

Ладастен, применяемый при астенических состояниях, позитивно влияет на показатели физической и умственной работоспособности. В спектре действия препарата сочетаются активирующий, анксиолитический, иммуностимулирующий эффекты и элементы актопротекторной активности [25]. Терапевтическое действие ладастена у пациентов с астеническими и тревожно-астеническими расстройствами проявляется с первых дней его применения в виде отчётливой редукции астенической симптоматики, показателей эмоционального напряжения, сомато-вегетативных проявлений; препарат способствует восстановлению активности и повы-

шению выносливости [9]. Эффект препарата при астении проявляется в течение 1–3 дней. При этом комбинация психостимуляторной и анксиолитической активности придаёт ладастену значительную эффективность в лечении астении.

В многоцентровом клиническом исследовании 728 пациентов с диагнозом астения, ладастен назначали в течение 28 дней в суточной дозе 50 или 100 мг. Эффективность составила 76 и 90,8 % по общим шкалам клинической эффективности. Положительные последствия при астении сохранялись через 1 месяц после прекращения приёма препарата, что указывает на длительные положительные эффекты ладастена [36]. Было также отмечено, что ладастен нормализует цикл сон-бодрствования. Авторы пришли к выводу, что ладастен в суточной дозе от 50 до 100 мг обладает широким спектром клинических эффектов и хорошей переносимостью [26]. Таким образом, это ЛС можно рекомендовать для лечения астенических расстройств в неврологической практике [8].

В то же время, возвращаясь к исходным показаниям к применению психостимуляторов, связанным с необходимостью экстренного повышения физической и операторской работоспособности, возникает необходимость учитывать специфические требования к ЛС, используемым для коррекции экстремальных состояний и профессиональной работоспособности [27]. они должны:

оказывать достоверное положительное влияние на работоспособность;

не ухудшать переносимость типовых стрессоров профессиональной деятельности;

не нарушать течение периода восстановления после выполнения задач профессиональной деятельности, особенно при её сменных режимах;

обладать приемлемыми лекарственными формами и легко вводиться в организм;

иметь малую токсичность и большую терапевтическую широту;

обеспечивать быстрое наступление и достаточную продолжительность эффекта;

не иметь отрицательных эффектов последействия;

не давать парадоксальных реакций на приём вследствие извращения реактивности;

быть совместимыми с другими применяемыми методами повышения работоспособности или поддержания жизнедеятельности организма.

К ЛС, предназначенным для экстренного кратковременного повышения умственной (операторской) и физической работоспособности, предъявляют следующие частные требования: в условиях предельных нагрузок, вынужденной бессонницы они должны активизировать профессиональную деятельность, увеличивать силовые и скоростные качества, объем работы, повышать психический тонус, мотивацию, настроение, уверенность в себе, снимать чувство усталости. При этом допустимы усиление эмоционального возбуждения, снижение потребности во сне, затруднение засыпания, лёгкое эйфоризирующее действие.

Сложная нейрофизиологическая и биохимическая природа феномена психостимуляции предполагает во-

влеченность в эффект различных нейромедиаторных и нейромодуляторных механизмов [29, 45, 56, 58]. Очевидно, что это может быть реализовано в более полной мере при создании комбинированных психостимулирующих соединений, опосредующих психоактивирующие эффекты своих активных компонентов за счет различных нейрохимических механизмов. Это определило целесообразность создания качественно нового ЛС, экстренно повышающего умственную и физическую работоспособность и лишённого недостатков, присущих “классическим” психостимуляторам. Особенную важность проблема эффективности и безопасности новых психостимуляторов приобретает в тех случаях, когда использование таких ЛС осуществляется людьми, чья профессиональная деятельность протекает в отягощённых стрессовыми влияниями условиях (воинские контингенты, служащие МЧС, оперативный состав различных объектов, авиадиспетчеры и др.).

Формулируя концепцию “психостимулятора нового поколения”, представляется желательным, чтобы создаваемый препарат по психостимулирующему действию был равноэффективен типичным психостимуляторам, но действовал более длительно; должен быть эффективным у подавляющего большинства в популяции; не должен вызывать расстройства когнитивных функций. Такое ЛС должно быть менее токсичным, чем типичные психостимуляторы и представлено в лекарственной форме, удобной для употребления в том числе в экстремальных условиях деятельности.

Исследования, посвящённые комбинированному применению психостимуляторов друг с другом и другими ЛС, предпринимались неоднократно. Однако упоминания об использовании психостимуляторов в составе фармакопейных комбинаций достаточно редки как в России, так и за рубежом. Например, комбинации фенамина с кофеином и первитина с кофеином нашли широкое применение в нелегальном обороте, но не зарегистрированы в качестве официальных ЛС. До последнего времени в клинической практике использовали комбинированные эфедринсодержащие препараты (теофедрин-Н, инсановин, бронхолитин шалфей, бронхитусен врамед и др.), однако показания для их применения не включали повышение работоспособности у здоровых людей [39].

Установлено, что при введении кофеина и мезокарба возникает аддитивный эффект по следующим критериям: суммация импульсов в ЦНС, увеличение времени выполнения теста “Принудительное плавание”, антагонизм с гексеналом, влияние на ЭКГ и артериальное давление, острая токсичность. При изучении активности в тесте “Принудительное плавание” (груз 10 % от массы животного) доказано, что увеличение времени плавания в два раза возможно при введении кофеина в дозе 20 мг/кг и мезокарба в дозе 10 мг/кг в виде монопрепаратов, а при совместном введении — в дозах 10 и 5 мг/кг, соответственно [11]. Совместное применение мезокарба с β -адреноблокатором обзиданом позволяло сохранить психостимулирующие и вазотоническое дей-

ствие непрямого симпатомиметика и предотвращало избыточное стимулирующее влияние на деятельность сердечно-сосудистой системы [23]. Применение мезокарба в комбинации с антагонистом D_2 -рецепторов диметпиромидом позволило создать эффективное ЛС диметкарб [18].

Взаимное потенцирование защитного действия мезокарба и адамантанового психостимулятора бромантана при одновременном применении в условиях воздействия низких температур было продемонстрировано в исследовании специалистов отдела выживания ГосНИИ АКМ и Центра подготовки космонавтов им. Ю. А. Гагарина [27].

Сотрудниками НИИ фармакологии им. В. В. Закусова РАМН под руководством С. Б. Середенина был разработан комбинированный психостимулирующий препарат “Локсидан”, содержащий типичный психостимулятор 2 поколения мезокарб и антиастенический препарат с психостимулирующим действием аминокатаманового ряда (адамантилбромфениламин, ладастен, психостимулятор 3 поколения), который, не ослабляя психостимулирующего эффекта мезокарба, нивелирует нежелательные проявления его фармакологического действия. Локсидан был предложен в качестве ЛС, стимулирующего ЦНС, как комбинация мезокарба с адамантилбромфениламином в соотношении 1:1 [33]. На этапе доклинического изучения было установлено, что локсидан проявляет специфический эффект независимо от фенотипа эмоционально-стрессовой реакции. По психостимулирующему эффекту локсидан близок к ЛС, входящим в его состав (при применении в оптимальных дозах), а по продолжительности действия — превышает их. Локсидан обеспечивает увеличение физической работоспособности, замедляет развитие острого физического утомления, превосходя аналогичное действие мезокарба и адамантилбромфениламина [16, 14], что позволяет рассматривать его как психостимулятор 4 поколения.

При хроническом введении локсидана крысам в дозе 10 мг/кг внутривенно в течение 20 сут не наблюдали каких-либо нежелательных эффектов при регистрации уровня тревожности, агрессивности и судорожной готовности. При изучении синдрома отмены структура поведения животных не изменялась, в то время как отмена мезокарба приводила к развитию выраженного синдрома отмены, характеризующегося подавлением поведения в тесте “Открытом поле” и агрессивностью [17, 24, 28].

Более выраженное влияние локсидана на физическую работоспособность по сравнению с действующими веществами, входящими в его состав, может быть обусловлено следующими фармакологическими эффектами:

1. Препараты не влияют на D_1 , D_2 и D_3 -дофаминовые рецепторы, а также на 5-HT_{1A} и 5-HT_{2A} -подтипы серотониновых рецепторов, а их эффекты сопряжены с непрямым действием на процессы метаболизма и высвобождения дофамина и серотонина [12].

2. Мезокарб снижает общую концентрацию дофамина в гомогенатах коры ГМ, однако увеличивает внекле-

точную концентрацию медиатора и не оказывает влияния на его синтез. В то же время адамантилбромфениламин не только стимулирует высвобождение дофамина, но и активирует процессы его синтеза за счет экспрессии гена тирозингидроксилазы (фермента, участвующего в биосинтезе дофамина и других катехоламинов) [12], что может способствовать усилению стимулирующего эффекта и более медленному наступлению эффекта истощения при комбинированном применении веществ.

3. Адамантилбромфениламин может обеспечивать стимулирующее воздействие на людей, которые не реагируют на введение мезокарба (или демонстрируют инверсную реакцию, проявляющуюся астенией, слабостью и снижением работоспособности), за счет дополнительного анксиолитического действия, которое предположительно будет проявляться у людей с пассивным типом эмоционально-стрессовой реакции [17].

4. При введении комбинации мезокарба и адамантилбромфениламина мезокарб более длительное время определяется в плазме крови, что подтверждено более низким значением константы элиминации (k_{el}) и более высоким значением среднего времени пребывания в тканях (MRT) по сравнению с мезокарбом. Период полувыведения для мезокарба составляет 18,2 ч, для адамантилбромфениламина — 55,4 ч. После введения локсидана фиксируют более высокие значения коэффициентов распределения мезокарба в органах и тканях, по сравнению с монопрепаратом. Кумуляции компонентов, входящих в состав локсидана, не отмечено [10].

При введении мышам комбинации мезокарба и адамантилбромфениламина в дозах 10 и 20 мг/кг физическая работоспособность животных в тесте “Плавание с грузом 10 % до отказа”, который проводили через 1 ч после введения препаратов, увеличивалась вдвое по сравнению с суммой эффектов отдельных препаратов. Кроме того, отмечен рост продолжительности сохранения стимулирующего эффекта [16].

Адамантилбромфениламин и мезокарб при совместном применении повышали результативность оперантной деятельности крыс в тесте Сидмана, причём по основному результату к показателю (пропущенные удары током) адамантилбромфениламин был более эффективен, чем мезокарб (примерно в 1,6 раза). Этот эффект проявляется на фоне утомления животных при введении препаратов в сопоставимых дозах (мезокарб — 10 мг/кг, адамантилбромфениламин — 20 мг/кг перорально). Влияние мезокарба проявляется в увеличении оперантной активности — увеличении количества оперантных движений, в то время как эффект адамантилбромфениламина — в повышении эффективных и экономных действий при снижении их общего числа. Как мезокарб, так и адамантилбромфениламин обеспечивали поддержание функционального напряжения симпатoadrenalовой системы, хотя на фоне введения мезокарба признаки её истощения развиваются быстрее [24].

При изучении психостимулирующего действия мезокарба, адамантилбромфениламина и их комбинации у крыс с различными стратегиями поведения (C56Bl/6 —

“активная” стратегия, BALB/C — “пассивная” стратегия) в тестах по изучению спонтанной двигательной активности и в тесте “Открытое поле” было показано [17]:

мезокарб в дозах 6 и 12 мг/кг (внутрибрюшинно — в/б) в тесте “Открытое поле” обладает стимулирующим влиянием на животных с “активной” стратегией поведения, а при изучении спонтанной двигательной активности отмечен стимулирующий эффект препарата на животных с различными стратегиями поведения;

адамантилбромфениламин в дозе 10 мг/кг (в/б) не обладал стимулирующим влиянием на спонтанную двигательную активность (этот эффект проявлялся при введении препарата в дозе 50 мг/кг), а в тесте “Открытое поле” обладал стимулирующим и анксиолитическим действием на мышей с “пассивной” стратегией поведения;

при комбинировании препаратов стимулирующий эффект выявляли в обоих тестах (в большей степени, чем у монопрепаратов) в отношении всех животных (и с “активной”, и с “пассивной” стратегиями поведения), причём с увеличением дозы мезокарба эффект усиливался [17].

Препарат локсидан успешно прошёл клинические исследования и был зарегистрирован (рег. № ЛСР-000033/09 от 30.12.2009 г.) как психостимулирующее средство по коду АТХ — N.06.B. A — Симпатомиметики центрального действия [39]. Рекомендован для повышения физической и умственной работоспособности, в том числе в экстремальных условиях деятельности, оптимизации функционального состояния организма и эффективности профессиональной работоспособности при депривации сна. Стоит отметить, что в настоящее время локсидан служит единственным психомоторным стимулятором, разрешенным к использованию на территории России. Принимая во внимание механизмы действия локсидана, перспективность его применения представляется более широкой, нежели только фармакологическая коррекция работоспособности человека. А, учитывая показания к применению других психостимуляторов за рубежом, использование локсидана в медицине может быть расширено после проведения соответствующих исследований (пострегистрационные клинические исследования, 4 фаза). Кроме того, меры контроля за применением препарата локсидан в соответствии с Постановлением Правительства РФ от 20 июля 2011 г. № 599 не имеют столько ограничений как оборот амфетамина, метамфетамина и других веществ, относящиеся к 1, 2 или 3 спискам наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров (в соответствии с Постановлением Правительства от 30.06.1998 г. № 681), что упрощает его использование в медицинской практике.

Таким образом, разработанный в НИИ фармакологии им. В. В. Закусова РАМН комбинированный препарат локсидан, содержащий в разовой дозе по 10 мг мезокарба и адамантилбромфениламина, представляет собой инновационное психостимулирующее средство, обладающее мультимодальным действием на медиаторные системы ЦНС, и является психостимулятором нового поколения, оказывающим типичное психостимулирующее

действие, однако более продолжительное, эффективное у подавляющего большинства популяции и не вызывающее расстройств когнитивных функций по сравнению с “классическими” психостимулирующими ЛС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Р. А. Альтшуллер, Л. Ф. Рощина, М. Д. Машковский, *Фармакол. токсикол.*, **39**(1), 9 – 14 (1976).
2. Р. А. Альтшуллер, *Дис. докт. мед. наук*, Москва (1977).
3. Э. Э. Андрияжанова, Р. Сарансаари, Э. Риитамаа и др., *Эксперим. и клин. фармакол.*, **65**(4), 7 – 13 (2002); doi.org / 10.30906 / 0869-2092-2002-65-4-7-13.
4. Э. Б. Арушанян, Ю. А. Белозерцев, *Психостимулирующие средства*, Читинский государственный медицинский институт, Чита (1979).
5. Б. А. Бадыштов, А. С. Лосев, А. Л. Махнычева и др., *Вопр. мед. химии*, **41**(2), 54 – 57 (1995).
6. Ю. Г. Бобков, В. М. Виноградов, *Фармакологическая коррекция умственной и физической работоспособности // Фармакологическая регуляция процессов утомления*, Москва (1982).
7. П. В. Васильев, Г. Д. Глод, С. И. Сытник, *Воен. мед. журн.*, **313**(8), 45 – 47 (1992).
8. Т. Г. Вознесенская, Н. М. Фокина, Н. Н. Яхно, *Журн. неврол. и психиатр. им. С. С. Корсакова*, **110**(5), 17 – 26 (2010).
9. О. А. Вятлева, В. Г. Барчуков, И. С. Морозов и др., *Воен.-мед. журн.*, **321**(8), 61 – 65 (2000).
10. В. П. Жердев, Г. Б. Колыванов, О. Ю. Кравцова и др., *Хим.-фарм. журн.*, **40**(11), 8 – 10 (2006); doi.org / 10.30906 / 0023-1134-2006-40-11-8-10.
11. В. В. Закусов, Н. М. Тожданова, *Бюл. эксперим. биол. и мед.*, **96**(8), 51 – 52 (1983); doi:10.47056 / 0365-9615-1983-96-8-51-52.
12. И. А. Зимин, Д. А. Абаимов, Е. А. Будыгин и др., *Эксперим. и клин. фармакол.*, **73**(2), 2 – 5 (2010); doi.org / 10.30906 / 0869-2092-2010-73-2-2-5.
13. А. Л. Зюбан, *Всероссийн. научн. конф. Тез. докл.*, Москва (1980), 7 – 8.
14. Е. В. Ивченко, Э. Н. Бегашвили, О. В. Ветряков и др., *Биомед. журн. MEDLINE. RU*, Т. 19, статья 22, 307 – 320 (2018).
15. Н. Н. Каркищенко, В. В. Уйба, В. Н. Каркищенко и др., *Очерки спортивной фармакологии*, Т. 1. Векторы экстраполяции, Айсинг, Москва, СПб. (2013).
16. М. Н. Левина, Б. А. Бадыштов, М. А. Яркова, *Эксперим. и клин. фармакол.*, **69**(3), 68 – 70 (2006); doi.org / 10.30906 / 0869-2092-2006-69-3-68-70.
17. М. Н. Левина, *Бюл. эксперим. биол. и мед.*, **139**(3), 316 – 318 (2005); doi:10.47056 / 0365-9615-2005-139-3-316-318.
18. В. И. Легеза, А. Н. Гребенюк, Н. В. Бутомо и др., *Медицинские средства противорадиационной защиты: Пособие для врачей*, В. И. Легеза, А. Н. Гребенюк (ред.), Лань, Санкт-Петербург (2001).
19. Б. И. Любимов, Г. З. Островская, *Фармакол. и токсикол.*, **40**(2), 133 – 136 (1977).
20. А. И. Мачула, Н. К. Барков, В. П. Фисенко, *Фармакол. и токсикол.*, **43**(1), 16 – 19 (1980).
21. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, Медицина, Москва (1993).
22. А. Я. Мехедова, С. Н. Лукьянова, *Фармакол. и токсикол.*, **38**(3), 267 – 269 (1975).
23. А. Ю. Модин, В. И. Соколов, Н. В. Дегтеренкова и др., *Косм. биол. авиакосм. мед.*, **18**(5), 54 – 58 (1984).
24. И. С. Морозов, Л. П. Ефимова, Ю. А. Саленко, *Эксперим. и клин. фармакол.*, **63**(3), 11 – 15 (2000); doi.org / 10.30906 / 0869-2092-2000-63-3-11-15.

25. И. С. Морозов, В. И. Петров, С. А. Сергеева, *Фармакология адамантанов*, Волгогр. мед. акад., Волгоград (2001).
26. Г. Г. Незнамов, В. К. Бочкарев, М. А. Реутова и др., *Эксперим. и клин. фармакол.*, **75**(5), 7–13 (2012); doi.org / 10.30906 / 0869-2092-2012-75-5-7-13.
27. В. С. Новиков, Е. Б. Шустов, В. В. Горанчук, *Коррекция функциональных состояний при экстремальных воздействиях*, Наука, Санкт-Петербург (1998).
28. И. А. Новоселов, *Автореф. дис. канд. биол. наук.*, Москва (2003).
29. К. Пейдж, М. Кертис, М. Уокер и др., *Интегративная фармакология*, пер. с англ. Б. К. Романова (ред.), Логосфера, Москва (2012).
30. С. В. Садовников, *Автореф. дис. канд. биол. наук.*, Уфа (2007).
31. М. Х. Салимгареева, Р. С. Ямиданов, Ю. В. Вахитова и др., *Бюл. эксперим. биол. и мед.*, **152**(9), 281–285 (2011); doi:10.47056 / 0365-9615-2011-152-9-281-285.
32. А. В. Седов, Т. А. Лукичева, Н. А. Суворцев и др., *Медицина труда и пром. экол.*, № 9–10, 10–11 (1993); doi: 10.31089 / 1026-9428-2020-60-11-730-733
33. С. Б. Середенин, Б. А. Бадыштов, Т. А. Воронина и др., Патент РФ 2261709, *Бюл. изобрет.*, № 28 (2005).
34. С. Б. Середенин, М. А. Яркова, Б. А. Бадыштов и др., Патент РФ 2175229, *Бюл. изобрет.*, № 30 (2001).
35. М. Я. Серейский, *Стимуляторы нервной системы*, Медгиз, Москва (1943).
36. С. А. Сюняков, С. А. Гришин, Е. С. Телешова и др., *Эксперим. и клин. фармакол.*, **69**(4), 5–10 (2006); doi.org / 10.30906 / 0869-2092-2006-69-4-5-10.
37. А. В. Галлерова, Л. П. Коваленко, А. Д. Дурнев и др., *Бюл. эксперим. биол. и мед.*, **152**(1), 58–60 (2011); doi:10.47056 / 0365-9615-2011-152-1-58-60.
38. А. Р. Халимов, *Автореф. дис. канд. биол. наук*, Уфа (1997).
39. *Энциклопедия лекарств-2020. Регистр лекарственных средств*, Электронный ресурс, <https://pda.rlsnet.ru/> (2020).
40. Р. С. Ямиданов, *Автореф. дис. канд. биол. наук*, Уфа (2006).
41. М. А. Яркова, М. В. Воронин, С. Б. Середенин, *Эксперим. и клин. фармакол.*, **68**(3), 3–6 (2005); doi.org / 10.30906 / 0869-2092-2005-68-3-3-6.
42. М. А. Яркова, *Эксперим. и клин. фармакол.*, **74**(8), 3–7 (2011); doi.org / 10.30906 / 0869-2092-2011-74-8-3-7.
43. *Biological Basis of Individual Sensitivity to Psychotropic Drugs*, S. B. Seredenin (eds), Graffham Press Ltd, Edinburg (1994).
44. J. A. Caldwell, N. K. Smythe, J. L. Caldwell, *Modafinil on Aviator Performance during 40 hours of continuous wakefulness*, USAARL, Report № 99–17 (1999).
45. D. M. Dietz, K. C. Dietz, E. J. Nestler, S. J. Russo, *Pharmacopsychiatry*, **42**(1), 69–78 (2009); doi:10.1055 / s-0029-1202847.
46. U. Eliyahu, S. Berlin, E. Hadad, et al., *Military Medicine*, **172**(4), 383–387 (2007); doi: 10.7205 / milmed.172.4.383.
47. S. Ferre, *Psychopharmacology*, **233**(10), 1963–1979 (2016); doi: 10.1007 / s00213-016-4212-2.
48. R. R. Gainetdinov, T. D. Sotnikova, T. V. Grekhova, et al., *Eur. J. Pharmacol.*, **340**(1), 53–58 (1997); doi: 10.1016 / S0014-2999(97)01407-6.
49. M. J. Gitlin, *The Psychotherapist's Guide to Psychopharmacology*, Free Press, New York (1996).
50. P. Grooves, *Progr. Neuro-Psycho-pharm.*, **3**, 315–335 (1980).
51. J. A. Gruner, J. R. Mathiasen, D. G. Flood, et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **337**(2), 380–390 (2011); doi: 10.1124 / jpet.111.178947.
52. D. J. Heal, S. L. Smith, J. Gosden, D. J. Nutt, *J. Psychopharmacol.*, **27**(6), 479–496 (2013); doi: 10.1177 / 0269881113482532.
53. W. D. Killgore, E. T. Kahn-Greene, N. L. Grugle, et al., *Sleep*, **32**(6), 205–216 (2009); doi: 10.1093 / sleep / 32.2.205.
54. S. Oliynyk, S. Oh, *Biomol. Ther. (Seoul)*, **20**(5), 446–456 (2012).
55. S. Reents, *Sport and exercise pharmacology*, Gold Standard Multimedia, Inc., Tampa, FL., (2000).
56. E. L. Riddle, A. E. Fleckenstein, G. R. Hanson, *Am. Assoc. Pharmaceut. Sci. J.*, **20**(4), 847–851 (2005); doi: 10.1208 / aapsj070481.
57. A. Smith, *Food and Chemical Toxicology*, **40**, 1243–1255 (2002).
58. S. A. Wescott, M. Rauthan, X. Z. Xu, *Life Sci.*, **92**(8–9), 410–414 (2013); doi: 10.1016 / j.lfs.2012.07.008.
59. J. M. Witkin, N. Savtchenko, M. Mashkovsky, et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **288**(3), 1298–1310 (1999).

Поступила 21.12.20

LOXIDAN: PSYCHOSTIMULANT OF NEW GENERATION

S. V. Chepur, I. V. Fateev, E. B. Shustov, M. V. Kaltygin, T. I. Minnullin,
A. G. Anokhin, and E. V. Ivchenko

State Scientific-Research Test Institute of Military Medicine of Department of Defense of the Russian Federation,
Lesoparkovaya street 4, Saint-Petersburg, 195043, Russia

Information about features of the mechanisms of action, clinical manifestations, and side effects of psychostimulants of the first, second and third generations is presented. Analysis of the complex neurophysiological and biochemical nature of the phenomenon of psychostimulation assumes the involvement of various neurotransmitter and neuromodulator mechanisms in their effects, which were fully implemented when creating combined psychostimulating compounds that mediate psychoactivating effects of their active components through various neurochemical mechanisms. The concept of creating a psychostimulant of the new generation based on the multimodal action on mediator systems was realized by scientists of the V. V. Zakusov Institute of Pharmacology (Moscow) when creating the drug loxidan, which includes mesocarb (psychostimulant of the 2nd generation) and adamantyl bromophenylamine (psychostimulant of the 3rd generation). Currently, loxidan is the only psychomotor stimulant approved for use on the territory of the Russian Federation, and its use in medical practice can be considered as a means not only for the correction of the working capacity and functional state of the body, but also for the treatment of narcolepsy and attention deficit hyperactivity disorder.

Keywords: psychostimulants; loxidan; mesocarb; adamantyl bromophenylamine.