

Пророксан в наркологии и психиатрии (часть 1)

Ю.В.Быков¹, Р.А.Беккер²

¹ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России. 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310;

²Университет им. Давида Бен-Гуриона в Негеве. 8410501, Израиль, Беер-Шева

Пирроксан (Пророксан) – оригинальный советско-российский препарат, преимущественно центральный α -адреноблокатор. В спектр его активности входит выраженное противотревожное, вегетостабилизирующее, антипаническое, противорвотное, вестибулолитическое, противозудное, легкое седативное и легкое антидепрессивное действие, способность нормализовывать циркадианные ритмы и архитектуру сна, устранять кошмарные сновидения, облегчать проявления алкогольного, опиоидного и никотинового абстинентных синдромов, уменьшать акатизию и проявления экстрапирамидного синдрома при лечении антипсихотиками. К сожалению, по ряду причин (не в последнюю очередь из-за длительного прекращения его выпуска и долгого отсутствия на рынке) хороший препарат был незаслуженно забыт. В настоящей статье мы подробно рассматриваем спектр его активности, показания и доказательную базу для его применения в психиатрии, наркологии, неврологии и общесоматической медицине, и очерчиваем сферы, в которых его дальнейшее исследование, по аналогии с известными на Западе α -адреноблокаторами празозином и доксазолином, тоже выглядит перспективным. Кроме того, мы описываем также личный опыт применения этого препарата по таким не упомянутым в инструкции к нему показаниям, как посттравматическое стрессовое расстройство и синдром позднего засыпания.

Ключевые слова: Пророксан, пирроксан, тревожные состояния, депрессии, соматоформная вегетативная дисфункция, посттравматическое стрессовое расстройство, алкоголизм, наркомания, зудящие дерматозы.

Для цитирования: Быков Ю.В., Беккер Р.А. Пророксан в наркологии и психиатрии (часть 1). Психиатрия и психофармакотерапия. 2017; 19 (2): 44–51.

Proroxane: a drug with broad efficacy in drug addiction medicine and psychiatry (part 1)

Yu.V.Bykov¹, R.A.Bekker²

¹Stavropol State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 355017, Russian Federation, Stavropol, ul. Mira, d. 310;

²David Ben Gurion University in Negev. 8410501, Israel, Be'er Sheva

Pyroxane is an original Soviet and Russian drug, which acts as a predominantly central α -adrenergic blocker. The spectrum of its clinical activity includes anxiolytic, antiadrenergic and vegetative stabilizing activity, antipanic, antiemetic, mild sedative and antidepressant action, its ability to normalize circadian rhythms and sleep architecture, alleviate nightmares, diminish symptoms of alcohol, opioid and nicotine withdrawal syndromes, lessen antipsychotic-induced akathisia and EPS. Unfortunately, for a number of reasons (not least because of its long absence from Russian market), this good drug was undeservedly forgotten. In this article, we consider in detail the spectrum of its activity, its therapeutic indications, and the existing evidence base for its application in psychiatry, addiction medicine, neurology and general medicine. We also delineate the areas in which its further study, analogously to better-known in Western countries α -adrenergic blockers prazosin and doxazosin, also looks promising. And also we describe our own experience in using this drug for patients with PTSD, nightmares and/or delayed sleep phase syndrome.

Key words: proroxane, pyroxane, anxiety disorders and states, depressive disorders, somatoform disorders, PTSD, alcoholism, drug abuse, pruritis.

For citation: Bykov Yu.V., Bekker R.A. Proroxane: a drug with broad efficacy in drug addiction medicine and psychiatry (part 1). Psychiatry and Psychopharmacotherapy. 2017; 19 (2): 44–51.

Введение

В свое время в советской фармакологии была создана целая группа оригинальных препаратов, малоизвестных или практически неизвестных на Западе, но обладающих рядом преимуществ перед западными аналогами. К ним относятся, в частности, антидепрессанты (АД) Пиразидол (пирлиндол) и Азафен (пипофезин), транквилизаторы феназепам, Адаптол (Мебикар), психостимулятор (ПС) Сиднокарб (мезокарб) и др. К таким же оригинальным изобретениям советской фармакологической школы относятся и центральный α -адреноблокатор пирроксан. К сожалению, с началом перестройки и тенденции «ругать все советское» этот скептицизм распространился и на изобретения советской фармакологической школы. Отчасти этот скептицизм был обоснован отсутствием качественных рандомизированных контролируемых исследований по советским препаратам, которые бы убедительно показывали их безопасность и эффективность и преимущества перед западными аналогами. Однако при этом часто вместе с водой выплескивали и ребенка: ведь «недостаточно доказано» вовсе не означает «не работает», и это прекрасно известно практическим врачам, применяющим эти препараты.

Впоследствии на волне экономических трудностей 1990-х годов и общего скептического отношения к советскому наследию выпуск многих из оригинальных советских препаратов был временно или навсегда прекращен. Это коснулось, например, Пиразидола, пирроксана, Сиднокарба и др. При этом и фармацевтический рынок России, и пациенты, нуждающиеся в этих лекарствах, и врачи подверглись необоснованным страданиям вследствие сокращения арсенала выбора препаратов. Сравнительно недавно некоторые из забытых советских препаратов снова вернулись на российский фармацевтический рынок. В частности, вернулся на рынок под новым торговым названием Пророксан препарат пирроксан, о котором мы сегодня и хотим поговорить. К сожалению, за время его отсутствия на фармацевтическом рынке России российские врачи и пациенты успели о нем и о его свойствах позабыть, и он сегодня применяется незаслуженно редко.

Выражая личное мнение авторов, мы можем сообщить читателю, что испытали искреннюю радость, узнав о возвращении на рынок этого препарата и о возможности возобновить его применение. Дело в том, что Пророксан (пирроксан) обладает рядом свойств, делающих его очень полезным и порой даже незаменимым в малой психиатрии.

ПИРРОКСАН

альфа-адреноблокатор

<http://www.proroxan.ru>



НЕ ВЫЗЫВАЕТ
ДНЕВНОЙ СОНЛИВОСТИ



ОТСУТСТВУЮТ
ПРИВЫКАНИЕ И ЗАВИСИМОСТЬ

ОБЛАСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА

НАРКОЛОГИЯ

№ РУ ЛП-003417

АЛЛЕРГОЛОГИЯ



ПСИХИАТРИЯ

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

НЕВРОЛОГИЯ

КАРДИОЛОГИЯ

- ✓ Регулирует тонус симпатoadренальной системы¹
- ✓ Положительно влияет на ауторегуляцию мозгового кровотока¹
- ✓ Выраженный гипотензивный и противозудный эффект¹
- ✓ Улучшает кровоснабжение мышц, кожи слизистых оболочек¹
- ✓ Подавляет возбудимость диэнцефальных структур головного мозга¹
- ✓ Ослабляет действие адренергических импульсов, устраняет спазмы¹
- ✓ Снижает психическое перенапряжение, тревогу, страх, панику, бессонницу²
- ✓ Оказывает положительный эффект при лечении проявлений алкоголизма и наркоманий²

Препарат ПРОРОКСАН входит в Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению абстинентного синдрома (синдрома отмены), вызванного употреблением различных психоактивных веществ³:

- α-Адреноблокаторы широко используют в лечении АС (не только алкогольного, но и других видов ПАВ, в частности, опиатного, смешанного). **Наиболее часто используемый препарат — ПРОРОКСАН.**
- Суточные дозы составляют **от 0,03 до 0,12 г.**
- Длительность использования препарата прямо коррелирует с редукцией вегетативной симптоматики, кратность приёма — **3-4 раза в сутки.**

¹ Инструкция по применению

² Пирроксан в комплексном лечении опиатной и алкогольной зависимости: Метод. рекомендации для врачей\А.Г. Софронов, П.Д. Шабанов СПб.: ВМедА, 2001

³ К тексту Клинических Рекомендаций



ПРОФИТ ФАРМ

www.profitpharm.ru
тел./факс: +7 (495) 664 27 89
e-mail: info@profitpharm.ru

рии, в практике лечения разных тревожных расстройств и неврозов, посттравматического стрессового расстройства (ПТСР), в коррекции побочных эффектов (ПЭ) от психофармакотерапии (ПФТ), а также в наркологии. Это, например, такие свойства, как быстрое, измеряемое днями, начало анксиолитического действия (что сравнимо со скоростью начала действия у бензодиазепиновых транквилизаторов, и очень выигранно по сравнению с 2–3 нед у АД), отсутствие характерных для бензодиазепинов седации, сонливости, миорелаксации, когнитивных нарушений (КН), отсутствие свойственной бензодиазепинам склонности давать опьянение, измененные состояния сознания и парадоксальные реакции, отсутствие феноменов толерантности и зависимости, патологического привыкания и пристрастия, лучшая по сравнению с клонидином (Клофелином) переносимость у наркологических больных, меньшая по сравнению с клонидином, празозином и доксазонином тенденция вызывать ортостатическую гипотензию, и др.

Важно также и то, что Пирроксан имеет низкую вероятность нежелательных межлекарственных взаимодействий и хорошо сочетается с транквилизаторами, АД, антипсихотиками (АП), β -адреноблокаторами. Это позволяет применять его в составе комплексной терапии разных патологических состояний психики и расширяет спектр его применимости по сравнению с монотерапией.

Ниже мы подробно опишем свойства, характеристики и рекомендуемые сферы применения этого интересного оригинального препарата, а также потенциальные возможные новые сферы его применения, в которых он, подобно аналогичным α -адреноблокирующим препаратам с Запада – празозину и доксазону – также может оказаться эффективным, и в которых его дальнейшее исследование выглядит многообещающим.

Пирроксан: общая характеристика

Разные антиадренергические и симпатолитические препараты различаются по своим механизмам действия. Одни из них вызывают выброс из депо, преждевременное разрушение и как следствие – уменьшение содержания катехоламинов в нервных окончаниях (резерпин, октадин). Другие вызывают нарушение их биосинтеза или приводят к образованию неактивных аналогов катехоламинов (α -метилдофа, из которой образуется α -метилнорадреналин). Третья группа антиадренергических препаратов вызывает уменьшение выделения катехоламинов в результате стимуляции «тормозных» пресинаптических ауторегуляторных α_2 -адренорецепторов (клонидин, гуанфацин). И, наконец, четвертая группа антиадренергических препаратов – это препараты, непосредственно блокирующие постсинаптические адренорецепторы и тем самым блокирующие передачу симпатических импульсов, не влияя на биосинтез, выделение или общее содержание катехоламинов в нервной ткани. К этой подгруппе относятся блокаторы α -адренорецепторов, в частности пирроксан, празозин, доксазонин, и блокаторы β -адренорецепторов, в частности пропранолол, метопролол и др. (А.Г.Софронов, П.Д.Шабанов, 2001).

Пирроксан по химической структуре представляет собой 6-[4-(3-фенилпирролидинил-1)-бензо-1,4-диоксана гидрохлорид. Синонимы: пирроксана гидрохлорид, пророксана гидрохлорид. Это белый, слегка с желтоватым оттенком порошок, трудно растворимый в воде и спирте (А.Г.Софронов, П.Д.Шабанов, 2001).

Фармакодинамика

Пирроксан – α -адреноблокатор, преимущественно центрального действия. Он в основном блокирует α -адренорецепторы в структурах мозга (например, в задних яд-

рах гипоталамуса), которые регулируют активность симпатoadrenalовой части вегетативной нервной системы. Пирроксан снижает активность главной норадренергической «релейной станции» центральной нервной системы (ЦНС) – так называемого «голубоватого пятна», а также активность эмоциональных центров лимбической системы, в частности ее центра тревоги – амигдалы (миндалины). Благодаря этому пирроксан оказывает противотревожное, вегетостабилизирующее и легкое седативное действие, но без выраженной сонливости или чрезмерной седации, т.е. обладает свойствами дневного транквилизатора и вегетативного стабилизатора (В.С.Новиков и соавт., 1998). Под влиянием пирроксана снижается уровень страха, тревоги, беспокойства, психоэмоционального напряжения, улучшается настроение. Пирроксан особенно хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) в диэнцефальной зоне. При этом он подавляет симпатoadrenalовые эффекты, связанные с чрезмерным возбуждением задних ядер гипоталамуса (К.В.Судаков, 1992; С.А.Громов, 1997).

Фармакокинетика

Пирроксан вводят парентерально (подкожно, внутримышечно) и назначают внутрь. Он хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта. Его терапевтическая концентрация в крови наблюдается уже через 30–40 мин и сохраняется около 3–4 ч. В связи с кратковременностью действия кратность назначения пирроксана должна составлять 3–4 раза в сутки. У пирроксана большой объем распределения. Он хорошо проходит ГЭБ, обладает высокой липофильностью и быстро проникает в разные ткани и жидкости, включая ликвор (А.Г.Софронов, П.Д.Шабанов, 2001).

Обоснование фармакологического эффекта

Пирроксан способствует нормализации сердечно-сосудистой деятельности, снижению артериального давления и уменьшению частоты сердечных сокращений (ЧСС), профилактике сердечно-сосудистых осложнений при психических расстройствах и других заболеваниях, сопровождающихся тревогой, депрессией, повышением периферического симпатического тонуса (гиперсимпатикотонией) и гиперактивностью оси гипоталамус–гипофиз–надпочечники (ГГН), гиперкортизолемией.

Как головной мозг, так и периферические ткани имеют обильную адренергическую иннервацию. Как на поверхности нейронов ЦНС, так и на мембранах эффекторных клеток, иннервируемых постганглионарными симпатическими волокнами, в большом количестве имеются α -адренорецепторы. Пирроксан блокирует как периферические α -адренорецепторы, так и центральные, особенно в задних ядрах гипоталамуса, что приводит к снижению потока симпатических импульсов из ЦНС к периферическим тканям (Р.И.Елагин, 2003). Пирроксан является неселективным α -адреноблокатором, блокирующим как постсинаптические α_1 -адренорецепторы, так и пресинаптические α_2 -адренорецепторы, тем самым препятствуя воздействию на пресинаптический рецептор выделившихся из пресинаптической клетки катехоламинов. Это приводит к ослаблению опосредованной α_2 -адренорецепторами отрицательной обратной связи по уровню катехоламинов в синапсе и к усилению выделения катехоламинов в синапс. А это, в свою очередь, приводит к нормализации, восстановлению нарушенной при депрессивных и тревожных состояниях центральной норадренергической нейротрансдачи, что является общим механизмом антидепрессивного действия таких центральных α_2 -адреноблокаторов, как миансерин, миртазапин и предмет нашего рассмотрения – пирроксан (Р.А.Кардашян, 2004).

Таким образом, терапевтическая эффективность пирроксана определяется α -адреноблокирующим действием как на периферические, так и на центральные адренергические системы, влиянием на нейромедиаторные процессы, преимущественно, заднего гипоталамуса, и совокупным уменьшением активности периферической симпатoadренальной части вегетативной нервной системы, с одновременным восстановлением центральной норадренергической медиации (М.Д.Машковский, 1994). Пирроксан, влияя на центральные и периферические α -адренорецепторы, предупреждает центральное психостимулирующее и эйфоризирующее действие никотина, обладает противотревожным и седативным эффектом при никотиновой абстиненции (А.С.Субханбердина, 1982). Адренергические структуры мозга, и в частности α_1 -адренорецепторы, имеют важное значение в развитии острого эмоционального стресса. Как в экспериментах на животных, так и в клинической практике пирроксан эффективен в профилактике и лечении нарушений, вызванных острым психоэмоциональным стрессом (А.С.Чиркова и соавт., 1987).

Пирроксан снижает общий симпатический тонус, обладает выраженным седативным и противотревожным действием, нормализует терморегуляцию и обмен катехоламинов (С.С.Крылов, Н.Т.Старых, 1974; В.Т.Машченко, 1977). В экспериментах на животных было показано, что пирроксан (10 мг/кг в сутки) снижает экскрецию катехоламинов с мочой в 3 раза и одновременно вызывает косвенный холинолитический эффект, обусловленный снижением возбудимости не только симпатических ядер гипоталамуса, но и ядра блуждающего нерва под его влиянием (N.A.Patkina, E.E.Evartau, 1980). Это объясняет эффективность пирроксана в купировании как чисто симпатoadренальных, так и вагоинсулярных и смешанных вегетативных кризов.

ПЭ: снижение артериального давления, брадикардия, при стенокардии – боли в области сердца. По другим данным, ПЭ практически отсутствуют (А.С.Субханбердина, 1982).

Противопоказания: тяжелые формы атеросклероза сосудов, острое нарушение мозгового кровообращения, ишемическая болезнь сердца со стенокардией, выраженная сердечная недостаточность (А.Г.Софронов, П.Д.Шаба-нов, 2001).

Дозирование

Для купирования алкогольного абстинентного синдрома (ААС) подкожно или внутримышечно вводят 1–3 мл 1% раствора пирроксана в зависимости от состояния от 2 до 6 раз в сутки. Высшая разовая доза парентерально 45 мг, суточная – 90 мг, т.е. 9 мл 1% раствора. Действие препарата при парентеральном введении начинается через 20–30 мин. Дозы и число инъекций в сутки определяются реакцией сердечно-сосудистой системы. При чрезмерном урежении пульса или чрезмерном снижении артериального давления дозу пирроксана необходимо снизить или даже прекратить введение препарата. Лечение высокими дозами пирроксана должно сопровождаться назначением сердечных средств – кордиамин, адонизид и др. (Г.М.Энтин, 1990). При опиоидной абстиненции вводят по 0,03 г (3 мл 1% раствора) подкожно или внутримышечно или дают внутрь по 3 г (0,045 г) 3 раза в день, в течение 5 дней. При ААС вводят по 3 мл 1% раствора 3 раза в день.

Высшие разовые дозы: для взрослых внутрь – 0,06 г, суточная 0,18 г, парентерально: разовая – 0,045, суточная 0,09 г. Наиболее выраженным положительным эффектом при купировании ААС обладает пирроксан по 0,015 г 2–3 раза в сутки per os, парентерально 2–3 мл 1% раствора 1–3 раза в сутки.

Курс лечения: от 5 до 15 дней (А.Г.Софронов, П.Д.Шаба-нов, 2001).

Пирроксан в наркологии

Пирроксан широко используют в лечении абстинентных синдромов – ААС, опиоидного (ОАС), стимуляторного и смешанного генезов (Р.И.Елагин, 2003). Он входит в федеральные клинические рекомендации по оказанию наркологической помощи при ААС и ОАС в Российской Федерации и в городе Москве. Рекомендуемые суточные дозы пирроксана при этой патологии варьируют от 30 до 120 мг/сут. Длительность приема при этих состояниях зависит от эффективности редукции вегетативной, тревожной и диссомнической симптоматики. В связи с кратковременностью действия пирроксана рекомендуется его прием при абстинентных состояниях 3–4 (до 6) раз в сутки (Н.Н.Иванец и соавт., 2008).

Пирроксан при алкогольной зависимости

В одном российском исследовании сравнивали эффективность ПС (метилфенидата, торговое название Мери-дил), ноотропов (пирацетама и этимизола), нейропептидов с ноотропным действием (аргинин-вазопрессина), а также α - и β -адреноблокаторов (пирроксана, пропранолола, гидергина) как в качестве монотерапии, так и в комбинациях для коррекции нарушений памяти у больных алкоголизмом II стадии (синдром алкогольной зависимости F10.2 по МКБ-10). По данным авторов этого исследования, все изученные ими препараты в той или иной степени оказывали положительное влияние на характеристики рабочей (оперативной) и кратковременной памяти и на процесс консолидации памяти у больных с алкоголизмом, а их комбинированное применение оказалось более эффективным, чем монотерапия (Г.М.Дюкова, 2007).

Пирроксан уменьшает соматовегетативные проявления ААС. Его добавление к комплексной терапии ААС приводит к более быстрой и более выраженной редукции аффективных нарушений, нормализации настроения, уменьшению или устранению тревоги, раздражительности, дисфории, диссомнических нарушений в рамках ААС. Его можно применять при ААС в комбинации с АД, АП, транквилизаторами, β -адреноблокаторами (А.С.Субханбердина, 1982).

Важно также и то, что пирроксан ускоряет клиренс этанола, снижает его максимальную концентрацию в крови и уменьшает выраженность алкогольной эйфории, и, соответственно, ослабляет патологическую тягу к употреблению алкоголя (V.Lelevich и соавт., 1989).

Пирроксан применяют не только при неосложненном течении ААС, но и при алкогольных психозах, в том числе при алкогольном делирии: по 15–30 мг 2–3 раза в день (С.И.Уткин, 2003). При инъекционном применении пирроксана легкие и средней тяжести проявления ААС, как правило, уже на 2–3-и сутки редуцируются до такой степени, при которой становится возможным переход на пероральный прием пирроксана в дозе 15–30 мг 2–4 раза в день. В случае возобновления выраженных абстинентных явлений после перевода на пероральный прием пирроксана инъекции пирроксана могут быть продолжены еще в течение 2–3 сут, но с меньшей кратностью введения (2 раза в сутки вместо 3–4), и препарат вводят в меньших дозах (1–2 мл 1% раствора, т.е. 10–20 мг на одно введение). Можно также сочетать парентеральное введение пирроксана с приемом внутрь (Г.М.Энтин, 1990).

При купировании тяжелых форм ААС, пределириозных и делириозных состояний, парентеральное введение пирроксана также рекомендуется продолжать в течение 2–4 дней, с последующим переходом на прием пирроксана внутрь. Показано, что применение пирроксана при тяжелом ААС, пределириозном состоянии способно предотвратить развитие делириозной симптоматики (Г.М.Энтин, 1990). При амбулаторном лечении легких форм ААС

обычно рекомендуют сделать в самом начале лечения 1 инъекцию пирроксана (2–3 мл 1% раствора – 20–30 мг на введение), затем больной в течение еще 1–2 дней принимает пирроксан по 30–45 мг (2–3 таблетки по 15 мг) 3–4 раза в день, с последующим снижением до обычных доз (15–30 мг 2–3 раза в день) (Г.М.Энтин, 1990).

Пирроксан применяют и в постабстинентном периоде, для уменьшения постабстинентной тревоги, депрессии, дисфории, диссомнических нарушений и вегетативных колебаний. Пирроксан способствует уменьшению и исчезновению первичного патологического влечения к алкоголю. Курсовое лечение пирроксаном с этой целью начинается, как правило, непосредственно после купирования абстинентного синдрома. Курс лечения пирроксаном в постабстинентном периоде можно проводить как в амбулаторных условиях, так и в условиях специализированных лечебно-трудовых профилакториев или наркологических стационаров и сочетать с другой активной противоалкогольной терапией (например, применением дисульфирама или налтрексона, психотерапией). Рекомендуемые поддерживающие дозы пирроксана в постабстинентном периоде составляют 15–30 мг 2–3 раза в день в течение нескольких месяцев (Г.М.Энтин, 1990).

Пирроксан обладает дисульфирамоподобным действием. Во время курса лечения пирроксаном попытка употребления даже относительно небольших количеств алкоголя (100–150 мл водки или вина) вызывает выраженные соматовегетативные и неврологические нарушения (гиперемию и пастозность лица, нарушение координации движений). При этом вместо алкогольной эйфории опьяневший испытывает дисфорические ощущения, внутренний дискомфорт, неудовольствие, головную боль, и у него не возникает вторичного патологического влечения к продолжению употребления спиртных напитков. Таким образом, пирроксан, наряду с дисульфирамом и налтрексоном, является важным средством дезактуализации патологического влечения к алкоголю и расширяет доступный врачу-наркологу арсенал средств противоалкогольной терапии (Г.М.Энтин, 1990).

В другом российском исследовании была показана возможность, целесообразность и эффективность введения пирроксана новым способом – трансцеребральным электрофорезом при помощи прямоугольных низкочастотных токов. Экспериментально было показано, что пирроксан электрофоретичен, т.е. хорошо проникает через глаза и кожу при электрофорезе, создает терапевтически эффективную концентрацию в крови при таком способе введения и химически стабилен как в поле гальванического тока, так и в поле прямоугольного тока. Пирроксан следует вводить с анода, оптимальная концентрация для электрофореза составляет 0,25–0,5% (т.е. ампульный 1% раствор следует развести в 2 или 4 раза). С увеличением частоты импульсного тока с 4 до 150 Гц наблюдается повышение эффективности электрофореза и количества введенного препарата. Показано, что трансцеребральный электрофорез пирроксана при помощи прямоугольных токов является эффективным способом купирования ААС (Л.Н.Константинова, 1991).

В еще одном российском исследовании показали, что для трансцеребрального электрофоретического введения пирроксана может использоваться аппарат «Электросон», при этом лечебное действие электросна (транскраниальной электростимуляции слабыми прямоугольными токами) комбинируется и усиливается действием пирроксана. Для такого лечения используется 0,5% раствор пирроксана, расположение электродов – глазнично-мастоидальное. Пирроксан вводится с анода. Рекомендованная сила тока от 2 до 10 мА, частота – от 4 до 150 Гц, длительность импульса – 0,3–0,5 мс. Рекомендованная продолжительность

сеанса – 20–30 мин. Показано, что при такой методике для купирования легких форм ААС достаточно всего нескольких сеансов, и что время купирования ААС при такой методике введения сокращается вдвое по сравнению с традиционным парентеральным или пероральным введением пирроксана (В.Б.Альпшулер, 2006).

Пирроксан при опиоидной зависимости

Пирроксан обладает способностью уменьшать или устранять соматовегетативные, аффективные и тревожные нарушения на фоне ОАС. При применении пирроксана в высоких дозах – 60 мг (4 таблетки по 15 мг) 4 раза в день в течение первых 3–4 дней, а затем в стандартных дозах – по 30 мг (2 таблетки) 2–4 раза в день, отмечалось купирование астенических, депрессивных, тревожных и соматовегетативных проявлений ОАС (Р.А.Кардашян, 2004).

Известно, что ОАС сопровождается выраженной гиперактивацией симпатoadреналовой части вегетативной нервной системы, а также выраженной тревожной, депрессивной и психопатоподобной дисфорической симптоматикой, особенно у подростков и молодых людей (Н.Г.Найденова, 2005). Поэтому в лечении ОАС, особенно у подростков и молодых людей, широко используют центральные α -адреноблокаторы (пирроксан) и центральные β -адреноблокаторы (пропранолол). Эти препараты влияют на центральные адренергические системы обоих типов, обладают противотревожным и умеренным седативным действием, снимают дисфорию и раздражительность, уменьшают или устраняют соматовегетативные проявления ОАС. В связи с кратковременностью действия прием пирроксана и пропранолола при ОАС рекомендуют каждые 4 ч с перерывом на ночь. Подросткам и молодым людям весом до 60 кг при ОАС рекомендуется 15 мг пирроксана и 20 мг пропранолола 4 раза в день, от 60 до 75 кг – 30 мг пирроксана и 30 мг пропранолола 4 раза в день, от 75 кг и выше – 45 мг пирроксана и 40 мг пропранолола 4 раза в день, под контролем артериального давления и ЧСС и эффективно купирования ОАС. Отмечено, что субъективно терапия ОАС пирроксаном и пропранололом переносится легко, и обычно легче, чем терапия клонидином (Клофелином) (Н.Г.Найденова, 2005).

Инъекционная форма пирроксана при ОАС действует быстро. Через 20–30 мин после инъекции 2–3 мл 1% раствора пирроксана исчезают или уменьшаются гиперемия кожных покровов, тахикардия, артериальная гипертензия, гипертонус скелетных мышц, наступает седативный эффект – устраняется или уменьшается чувство тревоги, внутреннего напряжения, беспокойства, раздражительность, наблюдается сонливость. При повторных инъекционных введениях пирроксана полученный эффект закрепляется. Больные с ОАС, получающие в составе комплексного лечения пирроксан, лучше спят ночью и реже предъявляют жалобы на бессонницу, поверхностный сон, кошмарные сновидения (А.Г.Софронов, П.Д.Шабанов, 2001).

В одном российском исследовании сравнивали эффективность пирроксана и клонидина (Клофелина) и лекарственных комбинаций на их основе в устранении симптомов ОАС. В исследовании участвовали 122 пациента с опиоидной зависимостью, все мужского пола. Средний возраст участников исследования составил $24,7 \pm 4,3$ года. Тяжесть абстинентного синдрома у разных участников была разной. Пациенты были стратифицированы на подгруппы по заявленной суточной дозе героина: от 250 до 500 мг, от 500 до 1000 мг, от 1000 до 1500 мг и свыше 1500 мг/сут. В каждой подгруппе пациенты рандомизировались отдельно, и им после рандомизации назначался либо пирроксан, либо клонидин (А.Г.Софронов, 2007).

Лечение в этом исследовании начиналось после появления явных, очерченных признаков начинающегося ОАС. Оба препарата, как пирроксан, так и клонидин, согласно дизайну исследования, могли назначаться в гибко варьирующихся дозах, в соответствии с клинической необходимостью и тяжестью проявлений ОАС. При этом максимально допустимая доза клонидина была установлена равной 1,5 мг/сут, а пирроксана – 150 мг/сут. Оба препарата назначались дробно, 4–6 раз в сутки, внутрь, в комбинации с феназепамом и трамадолом. При этом было показано, что у больных, получавших пирроксан, суммарный показатель тяжести ОАС оказался ниже, чем у больных, получавших клонидин. Ниже оказался также и расход феназепама и трамадола в группе больных, получавших пирроксан. Это говорит о более высокой эффективности пирроксана по сравнению с клонидином в купировании симптомов ОАС (А.Г.Софронов, 2007). Кроме того, авторами этого исследования отмечена лучшая переносимость пирроксана по сравнению с клонидином, его менее выраженное по сравнению с клонидином гипотензивное и брадикардическое действие, меньший по сравнению с клонидином риск таких тяжелых осложнений, как ортостатическая гипотензия и коллапс, остановка сердца, парез кишечника (А.Г.Софронов, 2007).

Другие авторы указывают, что при ОАС оправданно назначение клонидина в индивидуально подобранных суточных дозах – от 0,3–0,6 до 1,5–2 мг/сут, или пирроксана в дозе до 150 мг/сут. При этом они также констатируют, что пирроксан имеет преимущество перед клонидином в переносимости, в менее выраженном по сравнению с клонидином гипотензивном и брадикардическом действии и меньшем риске тяжелых осложнений (П.Д.Шабанов, О.В.Гончаров, 2002).

Антиабстинентная активность пирроксана при ОАС подтверждается и в экспериментах на животных. Так, в частности, показано, что у крыс и мышей с экспериментально вызванной зависимостью от морфина и экспериментальным ОАС введение пирроксана в дозе 10 мг/кг внутрибрюшинно тормозит развитие симптомов ОАС и смягчает их выраженность (А.В.Погосов, И.А.Погосова, 2004).

В ранних исследованиях, посвященных изучению эффективности пирроксана при ОАС, было отмечено, что пирроксан хорошо устраняет симпатoadренальную часть соматовегетативных проявлений ОАС, но недостаточно эффективен в устранении симптоматики ОАС, связанной с гиперактивацией парасимпатической части вегетативной нервной системы или с повышенным выделением гистамина (такой как кашель, чиханье, слезотечение, затруднение дыхания и др.). Кроме того, пирроксан не полностью устраняет диспептические проявления ОАС (понос, тошноту, рвоту). С другой же стороны, бессонница, тревога, дисфория и патологическое влечение к наркотику на фоне терапии пирроксаном почти полностью купируются или значительно облегчаются уже к 5-му дню терапии. Для повышения эффективности купирования ОАС, в том числе парасимпатических, гистаминергических и желудочно-кишечных симптомов, рекомендуется применять пирроксан не в монотерапии, а в составе комплексной терапии, в комбинации с бензодиазепиновыми транквилизаторами, центральными β -адреноблокаторами (пропранолол), антигистаминными препаратами (дифенгидрамин – димедрол, дипразин – пипольфен и др.), небольшими дозами слабых опиоидов (кодеин, трамадол и др.), центральными холинолитиками (скополамин, атропин) или препаратами с М-холинолитическим действием (амитриптилин, низкопотентные АП) (И.Н.Пятницкая, 1975).

Было отмечено, что лучше всего поддается купированию при помощи пирроксана ОАС, вызываемый такими «клас-

сическими» опиоидами, как морфин и кодеин. Применение пирроксана способствует быстрой редукции тревоги, бессонницы, дисфории, возбуждения, патологического влечения к наркотику при ОАС. Пирроксан при ОАС можно применять внутривенно, внутримышечно или перорально. Лечение начинают с инъекций по 30 мг или перорального применения по 60 мг за раз у взрослых, 3–6 раз в сутки, доводя дозу до 90–180 мг/сут, пропорционально тяжести ОАС и эффективности купирующего действия пирроксана, под контролем артериального давления и ЧСС. Длительность лечения ОАС пирроксаном обычно 5–7 дней (до 10–14 дней), с постепенным снижением доз пирроксана в конце его применения (Э.А.Бабаян, М.Х.Гюнопольский, 1987).

В еще одном российском исследовании показано, что пирроксан не только является высокоэффективным средством терапии ОАС и переносится лучше, чем клонидин, но и имеет явные фармакоэкономические преимущества перед клонидином, т.е. терапия ОАС с его использованием обходится дешевле, чем терапия с использованием клонидина (А.Г.Софронов и соавт., 2002).

Пирроксан при никотиновой зависимости

Пирроксан уменьшает проявления никотиновой абстиненции, такие как тревога, внутреннее напряжение, беспокойство, раздражительность, диссомнические и вегетативные нарушения, оказывает противотревожное и легкое седативное действие при этой патологии, способствует снижению патологического влечения к никотину. Кроме того, влияя на центральные и периферические α -адренорецепторы, пирроксан уменьшает психостимулирующее и эйфоризирующее воздействие никотина, выброс адреналина надпочечниками под его влиянием, его неблагоприятное воздействие на сердечно-сосудистую систему (А.С.Субханбердина, 1982).

Пирроксан в психиатрии Депрессивные расстройства

Давно известно, что депрессивные состояния сопровождаются повышением периферического симпатического тонуса, гиперактивацией симпатoadренальной части вегетативной нервной системы (гиперсимпатикотонией), гиперкатехоламинемией (в основном за счет повышения концентрации в плазме адреналина, в меньшей степени – норадреналина), а также гиперактивностью оси ГГН и гиперкортизолиемией (R.Gupta, 2009). Именно этим обусловлены такие характерные вегетативные симптомы депрессии, как классическая «триада Протопопова» – мидриаз, тахикардия и запоры, а также колебания артериального давления с тенденцией к его повышению, гипертонус скелетных мышц, потливость, тремор, тревожность, тенденция к субфебрильной температуре тела, сухость во рту и др. (R.Gupta, 2009).

С другой же стороны, при депрессивных состояниях, особенно меланхолического и вяло-апатического типа, отмечается дефицит норадренергической медиации в ЦНС, обуславливающий такие характерные симптомы меланхолической депрессии, как психомоторная заторможенность, тяжелая тоска, КН и др. (Г.Э.Мазо, Н.Г.Незманов, 2012; Ю.В.Быков и соавт., 2013). Блокада пресинаптических ауторегуляторных или гетерорегуляторных (тормозных) α_2 -адренорецепторов такими препаратами, как миртазапин или миансерин, приводит к повышению концентрации моноаминов, прежде всего норадреналина, в ЦНС, и к коррекции этого нейромедиаторного дефицита, что и является основным механизмом антидепрессивного действия этих препаратов (S.Stahl, 2013). Между тем пирроксан также обладает способностью блокировать как постсинаптические α_1 -адренорецепторы, так и пресинап-

тические α_2 -адренорецепторы и повышать концентрацию норадреналина в определенных областях мозга, и это также может вносить вклад в его антидепрессивные свойства (А.Г.Софронов, П.Д.Шабанов, 2001; Ю.В.Быков и соавт., 2013).

Ю.Л.Нуллером было сделано предположение, что коррекция вегетативного тонуса и снятие периферической гиперсимпатикотонии и гиперкортизолемии с одновременным компенсаторным повышением центральной норадренергической активности, возникающим на фоне адренергической блокады, способны уменьшить тяжесть и выраженность симптомов депрессии, оказать антидепрессивный эффект или усилить действие АД. С этой целью он исследовал центральный α -адреноблокатор пирроксан. Он сумел показать, что назначение 30–60 (до 90) мг/сут пирроксана вызывает быстрый, уже через несколько часов или дней, антидепрессивный эффект. Этот эффект в его исследованиях был параллелен уменьшению периферической гиперсимпатикотонии и гиперкортизолемии под влиянием пирроксана (Ю.Л.Нуллер и соавт., 1990; Ю.В.Быков и соавт., 2013). Наиболее выраженный эффект наблюдался при тревожных депрессиях, в меньшей степени – при деперсонализационных депрессиях, и наименьший – при вяло-апатической форме депрессии (Ю.Л.Нуллер и соавт., 1990; Ю.В.Быков и соавт., 2013).

Кроме того, Ю.Л.Нуллер сумел также показать, что назначение пирроксана приводит не только к снижению «фонового» уровня кортизола и адренкортикотропного гормона в крови и уменьшению выброса тропных гормонов гипофиза на фоне снижения периферического симпатического тонуса, но и к нормализации показателей дексаметазонового теста, т.е. к снижению уровня кортизола после дексаметазонового теста, восстановлению нормальной работы оси ГН, нормальной супрессии уровня кортизола по отрицательной обратной связи после назначения 1 мг дексаметазона на ночь накануне теста (Ю.Л.Нуллер и соавт., 1990; Ю.В.Быков и соавт., 2013).

Другими авторами показано, что пирроксан, даже если и не оказывает непосредственного действия на ключевые, «ядерные» симптомы депрессии, такие как тоска, подавленность, ангедония, тем не менее способен уменьшать проявления тревоги, психического напряжения, беспокойства, а также упоминавшиеся выше соматовегетативные проявления депрессии, и это приводит к общему улучшению состояния депрессивных больных и к повышению эффективности терапии АД, к улучшению их переносимости, в частности, предотвращению первоначального обострения тревоги и бессонницы при приеме стимулирующих АД (В.П.Косинский, 1982).

В последнее время также показано, что α_1 -адреноблокирующие свойства трициклических антидепрессантов (ТЦА), ранее считавшиеся безусловно вредными и обуславливающими такие их ПЭ, как ортостатическая гипотензия, тахикардия, сонливость и седация, на самом деле вносят определенный вклад в их общий антидепрессивный эффект, поскольку α_1 -адреноблокада рецепторов префронтальной коры приводит к косвенному повышению уровня дофамина в стриатуме (S.Stahl, 2011; 2013). Это, наряду с основным механизмом действия ТЦА – блокадой обратного захвата моноаминов – также играет роль в общем механизме их действия и может объяснять тенденцию к более высокой клинической активности ТЦА по сравнению с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС) или селективными ингибиторами обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН), не обладающими α_1 -адреноблокирующими свойствами, особенно при тяжелых меланхолических депрессиях (Г.Э.Мазо, Н.Г.Незванов, 2012; S.Stahl, 2013).

Стоит заметить, кстати, что М-холиноблокирующие свойства ТЦА также раньше считались безусловно вредными и ненужными, обуславливающими такие их ПЭ, как сухость во рту, запоры, тахикардия, чрезмерная сонливость и седация, парез accommodation глаз, КН и нарушения памяти и другие, и не вносящими никакого вклада в их общий антидепрессивный эффект. Однако в последнее время было показано, что и это тоже не так и что М-холиноблокада, наряду с другими свойствами ТЦА, также играет свою роль в их общем антидепрессивном эффекте, что антидепрессивной активностью обладают такие «чистые» центральные холинолитики, как атропин, скополамин, бипериден (Акинетон), тригексифенидил (Циклодол) (Ю.В.Быков и соавт., 2013).

С теоретических позиций сочетание СИОЗС или СИОЗСН с селективным центральным α -адреноблокатором, таким как пирроксан, празозин или доксазозин, и/или с селективным центральным М-холинолитиком, таким как скополамин, атропин, бипериден – способно приблизить суммарный рецепторный профиль такой комбинации к рецепторному профилю ТЦА, с соответствующим повышением эффективности антидепрессивной терапии. При этом такая комбинация может иметь преимущество перед применением ТЦА в переносимости и количестве ПЭ за счет возможности гибко регулировать соотношение блокады обратного захвата моноаминов и α -адреноблокады и/или М-холиноблокады, изменяя дозировки препаратов в комбинации (Ю.В.Быков и соавт., 2013).

Все сказанное дает теоретические и практические основания для более широкого применения пирроксана в лечении депрессивных состояний, в комбинации с АД, особенно при наличии в картине депрессии симптомов тревоги, беспокойства, внутреннего психического напряжения или деперсонализационных явлений (Ю.В.Быков и соавт., 2013).

Тревожные и невротические расстройства

Тревожные и невротические расстройства, как и депрессии, также часто сопровождаются повышенным тонусом симпатической части вегетативной нервной системы (гиперсимпатикотонией), гиперкатехоламинемией (в основном за счет повышения концентрации в крови адреналина, в меньшей степени норадреналина), гиперкортизолемией и нарушениями в работе оси ГН (R.Gupta, 2009). Согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра, одними из основных проявлений тревоги, могущих присутствовать в картине самых разных тревожных расстройств (при генерализованном тревожном расстройстве – ГТР, паническом расстройстве – ПР, социальном тревожном расстройстве – СТР, обсессивно-компульсивном расстройстве – ОКР), являются такие классические симпатоадреналовые вегетативные симптомы, как потливость, тремор, тахикардия, невротический комок в горле, кажущееся затруднение дыхания или ощущение нехватки воздуха, нарушения сна, неспособность расслабиться, желудочно-кишечные симптомы (тошнота, диарея) и др. (Ю.В.Быков и соавт., 2013).

В некоторых случаях эти симптомы присутствуют в картине тревожного расстройства или невроза постоянно, в других – принимают форму эпизодических вегетативных кризов или пароксизмов (симпатоадреналовых, вагоинсулярных или, чаще, смешанных), или панических атак (ПА). В картине ПР наличие ПА или вегетативных кризов и связанной с ними тревоги ожидания их повторения играет центральную роль, однако ПА или вегетативные кризы могут встречаться и при других тревожных расстройствах, например, возникать в социальных ситуациях у больного с СТР или возникать при невозможности выполнить ритуал

или отогнать контрастную навязчивую мысль у больного с ОКР (Ю.В.Быков и соавт., 2013).

Для лечения тревожных и невротических расстройств традиционно применяют транквилизаторы, в частности, бензодиазепинового ряда, а также АД разных классов – СИОЗС, СИОЗСН, ТЦА. Однако у всех этих препаратов имеются свои недостатки. Так, в частности, важным недостатком, ограничивающим применение бензодиазепинов, является вызываемый ими феномен роста толерантности, привыкания и пристрастия, а также такие их ПЭ, как КН, седативный эффект, сонливость, миорелаксация, опьянение, парадоксальные реакции с растормаживанием и усилением возбуждения (РА.Беккер, Ю.В.Быков, 2017).

Важными недостатками АД являются замедленное начало противотревожного действия (через 2–3 нед, а не немедленно, как у, например, бензодиазепинов), нередко – через начальное ухудшение состояния и обострение тревоги (особенно при применении СИОЗС и СИОЗСН), а также наличие у них специфических ПЭ, например, для СИОЗС – тошноты, анорексии, нарушений сексуальной функции, для ТЦА – кардиотоксичности, прибавки массы тела, ортостатической гипотензии и др. (Ю.В.Быков и соавт., 2013).

К тому же далеко не все пациенты с тревожными расстройствами положительно реагируют на применение средств терапии 1-й линии – бензодиазепиновых транквилизаторов и АД. Это заставляет практических врачей искать новые, дополнительные или альтернативные методы воздействия на тревожность и сопряженные с нею вегетативные нарушения. Одним из эффективных методов уменьшения тревожности и вегетативных ее проявлений, особенно симпатoadреналовых, является применение антиадренергических препаратов, в частности центральных β-адреноблокаторов, таких как пропранолол, атенолол, бисопролол, и/или центральных α₁-адреноблокаторов, таких, как празозин, доксазозин (J.Huffman, T.Stern, 2007). Эти препараты имеют то преимущество, что их противо-

тревожное действие начинается немедленно, с первых же доз, в отличие от АД, и подобно бензодиазепинам, и что они при этом не вызывают выраженной седации, миорелаксации, КН, не обладают наркотическим потенциалом, к ним не растет толерантность и от них не развивается зависимость. Особенно сильное противотревожное действие наблюдается при одновременной блокаде центральных β-адренорецепторов и центральных α₁-адренорецепторов (например, при сочетании пропранолола с доксазозином), но при таком сочетании нужно учитывать вероятность суммирования или потенцирования гипотензивного действия и соблюдать осторожность в дозировании обоих препаратов (J.Huffman, T.Stern, 2007).

Пирроксан, в отличие от празозина и доксазозина, практически не известен западным авторам. Однако в советской и российской литературе многократно описывалось положительное действие пирроксана (и его близкого аналога бутироксана) при вегетативных кризах, особенно симпатoadреналового и смешанного типа, при тревожных расстройствах, при ПА, беспокойстве, внутренней напряженности, ипохондрии (А.С.Субханбердина, 1982). При этом также подчеркивались быстрое начало действия препарата, хорошая его переносимость, отсутствие выраженной седации и миорелаксации, возможность его применения в качестве «дневного» транквилизатора, отсутствие наркотического потенциала и негативного влияния на когнитивные функции, его способность усиливать противотревожное действие бензодиазепинов, АД, центральных β-адреноблокаторов (А.С.Субханбердина, 1982).

Все сказанное дает основания для более широкого применения пирроксана в составе комплексной терапии разных тревожных расстройств – ГТР, СТР, ПР, ОКР – особенно сопровождающихся выраженной симпатoadреналовой вегетативной симптоматикой, вегетативными кризами или ПА. Препарат можно применять в комбинации с АД, транквилизаторами, β-адреноблокаторами.

Сведения об авторах

Быков Юрий Витальевич – ФГБОУ ВО СтГМУ. E-mail: yubikov@gmail.com

Беккер Роман Александрович – исследователь в области психофармакотерапии, Университет им. Давида Бен-Гуриона в Негеве