

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ПИРРОКСАНА (ПРОРОКСАНА)

УДК 615.21

<https://doi.org/10.7816/RCF184335-350>

© П.Д. Шабанов

Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург

Для цитирования: Шабанов П.Д. Клиническая фармакология пирроксана (пророксана). – 2020. – Т. 18. – № 4. – С. 335–350. <https://doi.org/10.7816/RCF184335-350>

Поступила: 21.10.2020

Одобрена: 17.11.2020

Принята: 03.12.2020

Обзор литературных и собственных исследований по фармакологии и клинической фармакологии отечественного α -адреноблокатора пирроксана (Международное непатентованное наименование: пророксан). Препарат разработан в 1970-х гг. в Институте токсикологии Минздрава СССР (Ленинград). Ожидания от α -адреноблокаторов, созданных в этот период (феноксibenзамин, фентоламин, тропafen, феpracet, дигидрированные алкалоиды спорыньи) были высоки, особенно в плане лечения гипертензивных и ишемических состояний, однако мало препаратов из этой группы использовали в клинической практике для этих целей (празозин, доказозин и некоторые другие). Для пирроксана это направление оказалось не главным, и его стали позиционировать как средство лечения диэнцефальных расстройств по типу вегетативных кризов, где препарат сразу же получил

популярность, и за ним четко закрепилось преимущественно это направление использования. В этот же период было обнаружено антиалкогольное и антинаркотическое действие α -адреноблокаторов, поскольку и в эксперименте, и в клинике они демонстрировали подавление алкогольной (наркотической) мотивации и уменьшение потребления алкоголя и наркотиков. Последнее послужило толчком к использованию пирроксана преимущественно в психиатрии, наркологии и в меньшей степени в неврологии, а в последнее время препарат стали позиционировать почти исключительно для применения именно в этих областях медицины. В статье приведен анализ клинического использования пирроксана в настоящее время.

◆ **Ключевые слова:** пирроксан; пророксан; α -адреноблокаторы; фармакология; клиническое применение.

CLINICAL PHARMACOLOGY OF PYRROXANE (PROROXANE)

© P.D. Shabanov

S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

For citation: Shabanov PD. Clinical pharmacology of pyrroxane (proroxane). *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2020;18(4):335-350. <https://doi.org/10.7816/RCF184335-350>

Received: 21.10.2020

Revised: 17.11.2020

Accepted: 03.12.2020

Review of literature and own studies on the pharmacology and clinical pharmacology of the domestic α -adrenergic blocker pyrroxan (INN: proroxane). The drug was developed in the 1970s at the Institute of Toxicology of the USSR Ministry of Health (Leningrad). Expectations from α -blockers created during this period (phenoxybenzamine, phentolamine, tropafen, fepracet, dihydrogenated ergot alkaloids) were high, especially in terms of the treatment of hypertensive and ischemic conditions, however, only few drugs from this group were used in clinical practice for these purposes (prazosin, doxazosin and some others). For pyrroxan, this direction was not the main one, and it was positioned as a means of treating diencephalic disorders like vegetative crises, where the drug

immediately gained popularity, and this direction of use was clearly fixed to it. In the same period, the anti-alcohol and anti-drug action of α -adrenergic blockers was found, since both in the experiment and in the clinic they demonstrated the suppression of alcohol (drug) motivation and a decrease in alcohol and drug consumption. The latter served as an impetus to the use of pyrroxane mainly in psychiatry, narcology and, to a lesser extent, in neurology, and recently the drug has been positioned almost exclusively for use in these areas of medicine. The article analyzes the current clinical use of pyrroxane.

◆ **Keywords:** pyrroxane; proroxane; α -adrenoblockers; pharmacology; clinical use.

ВВЕДЕНИЕ

Пирроксан (Международное непатентованное наименование: пророксан) относится к препаратам с α -адреноблокирующим действием, разработан

в 1970-х гг. в Институте токсикологии Минздрава СССР (Ленинград) под руководством профессора С.С. Крылова, в то время возглавлявшего отдел фармакологии института [20]. Поиск α -адреноблокаторов в тот период времени шел довольно интенсивно

в связи с доминировавшей концепцией адренергической медиации в обеспечении вегетативных компонентов стрессогенных реакций, реализуемых через симпатoadреналовую систему организма. Соответственно, ожидания от α -адреноблокаторов были высоки, особенно в плане лечения гипертензивных и ишемических состояний, однако мало препаратов из этой группы стали использоваться в клинической практике для этих целей (празозин, доксазозин и некоторые другие). Для пирроксана это направление оказалось не главным, и его стали позиционировать как средство лечения дизэнцефальных расстройств по типу вегетативных кризов, где препарат сразу же получил популярность, и за ним четко закрепилось преимущественно это направление использования. В этот же период было обнаружено антиалкогольное и антинаркотическое действие α -адреноблокаторов, поскольку и в эксперименте, и в клинике [15, 29] они демонстрировали подавление алкогольной (наркотической) мотивации и уменьшение потребления алкоголя и наркотиков. Последнее послужило толчком к использованию пирроксана преимущественно в психиатрии, наркологии и в меньшей степени в неврологии, а в последнее время препарат стали позиционировать почти исключительно для применения именно в этих областях медицины. В отечественных информационных поисковых системах (например eLIBRARY.RU) на запрос «пирроксан» система выдает более 350 ссылок на публикации преимущественно после 1990 г., более 70 % из которых ссылаются на работы по применению пирроксана именно в психиатрии, наркологии и отдельных направлениях неврологии, значительная часть из них по направлениям, которые не входят в инструкцию по применению пирроксана (off-label). Тем не менее в практической медицине препарат используется в том числе и по указанным направлениям. В последние годы опубликованы довольно подробные обзоры этих исследований [7, 12, 13], хотя они освещают главным образом один (психиатрический) аспект практического использования пирроксана.

НОРАДРЕНЕРГИЧЕСКАЯ ПЕРЕДАЧА, НОРАДРЕНАЛИН-МЕДИАТОР, α -АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

Экспериментальные доказательства существования химической передачи как с парасимпатических, так и с симпатических волокон, иннервирующих сердце, были представлены профессором университета Граца (Австрия) Отто Лёви (Otto Löwi) в 1921 г. на основании опытов на сердце лягушки. Как известно, в блуждающем нерве лягушки, иннервирующем сердце, преобладает возбуждение парасимпатических волокон, и в результате происходит замедление и уменьшение силы сокращений сердца. В этом случае Отто Лёви обнаружил в жидкости, питающей сердце, «вагусное вещество» (Vagus Stoff), иденти-

фицированное как ацетилхолин. В том же случае, когда преобладает реакция симпатических волокон, и сердце реагирует учащением и усилением сокращений, в питательной жидкости обнаружено вещество, способное оказывать возбуждающий эффект на другое сердце, это вещество Отто Лёви назвал «симпатическим веществом» (Sympaticus Stoff) и высказал предположение о сходстве его с адреналином. Лишь в 1946 г. U. von Euler показал, что «симпатическое вещество», открытое Отто Лёви, — это норадреналин, а не адреналин. Путь синтеза норадреналина в организме в настоящее время хорошо выяснен. Первоисточник этого синтеза — аминокислота тирозин. Тирозин поступает в организм в составе многих пищевых белков либо происходит из фенилаланина путем гидроксирования последнего. Тирозин под действием тирозин-3-гидроксилазы превращается в аминокислоту диоксифенилаланин (ДОФА), ДОФА под влиянием дофадекарбоксилазы (декарбоксилазы L-ароматических аминокислот) — в дофамин, а дофамин под влиянием дофамин- β -гидроксилазы — в норадреналин путем присоединения гидроксила к β -углероду. Дофамин и норадреналин являются производными пирокатехина и относятся к катехоламинам.

Синтезированный норадреналин-медиатор накапливается в особых гранулах в плазме симпатических аксонов. Выделяют два типа гранул: более крупные диаметром 20–40 нм с плотным содержимым и более мелкие агранулярные везикулы. Норадреналин-медиатор находится в более крупных гранулах в соединении с молекулой аденозинтрифосфата (1 молекула АТФ на 4 молекулы норадреналина) и выделяется в синаптическую щель под влиянием нервного импульса. Просвет синаптической щели составляет 20–40 нм, и норадреналин диффундирует через щель в область расположения постсинаптических рецепторов. Норадреналин достаточно стоек (в сравнении, например, с ацетилхолином) к разрушению катехол-О-метилтрансферазой (с образованием норметанефрина), локализованной в синаптической щели, и более 75–85 % его взаимодействует с постсинаптическими рецепторами. Время взаимодействия норадреналина-медиатора с рецептором составляет около 10 % времени синаптической задержки. В дальнейшем норадреналин (75–80 % всего высвободившегося в синаптическую щель пула), отсоединившийся от рецепторов, с помощью специального транспортера захватывается пресинаптическим окончанием и повторно депонируется в гранулах пресинаптического окончания, тем самым обеспечивая более совершенный оборот и рациональный расход медиатора в сравнении с ацетилхолином [1].

Постсинаптические рецепторы, чувствительные к норадреналину, в 1948 г. шведским исследователем Р. Алквистом (R. Ahlqvist) были разделены на два типа: α -адренорецепторы преимущественно возбуждающего типа и β -адренорецепторы преиму-

■ Таблица 1. Участие α - и β -адренорецепторов в функции различных органов (по: [1] с дополнениями)

α -Адренорецепторы	β -Адренорецепторы
Сокращение сосудов (кожных, почечных и т. д.).	Расслабление сосудов (сосудов скелетных мышц, мозга, коронарных, легочных).
Сокращение серозной оболочки селезенки, повышение выброса эритроцитов в кровь.	Учащение ритма сердца.
Сокращение матки (кролик, собака, человек).	Усиление сокращений миокарда, повышение метаболизма в миокарде и увеличение потребления кислорода им, снижение эффективности работы сердца, снижение КПД сердца.
Сокращение большого кольца радужки (мидриаз).	Расслабление матки (крыса, небеременная кошка, человек).
Сокращение мигательной перепонки.	Расслабление бронхов, уменьшение секреции желез трахеобронхиального дерева.
Расслабление кишечника.	Расслабление кишечника.
Сокращение мышц, поднимающих волосы	Гликогенолиз (распад гликогена, гипергликемия, гиперкалиемия, гиперлактатемия).
	Липолиз (повышение уровня свободных жирных кислот в крови)

щественно тормозного типа, имея ввиду, что эффект норадреналина может вызывать как возбуждение, так и торможение иннервируемой клетки. В настоящее время локализация и функции обоих типов рецепторов хорошо изучены (табл. 1).

На основании структурного сходства с норадреналином-медиатором предложена большая группа адреномиметиков. Их родоначальником рассматривают фенилэтиламин. К адреномиметикам относят адреналин (α - и β -), норадреналин (α -), мезатон (α -), фетанол (α -), метараминол (α -), изадрин (β -), окципреналин (β -), сальбутамол (β -), сотеренол (β -) и адреномиметики непрямого действия (Тирамин, фенамин, гидроксифетамин, эфедрин). Кроме производных фенилэтиламина, к адреномиметикам относят и ряд производных имидазолина (Нафтизин, Галазолин), использующихся преимущественно местно (капли в нос).

В отличие от адреномиметиков, имеющих общеструктурное сходство, постсинаптические α -адреноблокаторы принадлежат к разным химическим группам — галоидалкиламинам (дибенамин, феноксифензамин, симпатолитин), производным имидазолина (толазолин, фентоламин), бензодиазепина (пипероксан, пирроксан), дибензазепина (азепетин), тропина (тропафен), фенилизопропиламина (фепрацет, ИЭМ-611), алкалоидам спорыньи, производным лизергиновой кислоты (группа эрготоксина — эргокрестин, эргокорнин, эргокриптин; эрготамин и эргоновин, или эргометрин).

Яркий представитель группы галоидалкиламинов — дибенамин, синтезированный на основе сходства с азотистыми ипритами (боевыми отравляющими веществами), применяемыми в качестве алкилирующих противоопухолевых средств. Дибенамин и родственные соединения (исследовано несколько сот соединений этого ряда) проявляли типичную α -адреноблокирующую активность, однако в практическую медицину были рекомендованы лишь те, которые были активны после приема внутрь, в частности феноксифензамин, химически отличающийся от дибенамина тем, что одна из бензиловых групп

заменена на феноксипропиловым радикалом. При такой замене ароматическое кольцо, ориентирующее положение молекулы относительно рецептора, более удалено от азота, что, вероятно, создает возможность большего сближения азота адреноблокатора с анионной группой рецептора [1].

α -Адреноблокирующее действие феноксифензамина используют в практической медицине для расширения периферических сосудов при их спазмах, в частности, при болезни Рейно. В этих случаях препарат назначают внутрь в таблетках. Расширение кожных сосудов конечностей проявляется порозовением кожных покровов и повышением кожной температуры. Попытки применить феноксифензамин при артериальной гипертонии успеха не имели.

Важно отметить положительный эффект феноксифензамина при травматическом шоке. Основное угрожающее жизни явление при травматическом шоке — это драматическое падение артериального давления (АД). Однако введение сосудосуживающих средств, в частности α -адреномиметиков, в этом случае не показано из-за включения механизма централизации поддержания АД. То есть, α -адреномиметики не устраняют падения АД при шоке или временно его повышают с эффектом перераспределения в наиболее значимые органы (сердце, легкие, печень, мозг). Не исключено, этот феномен можно объяснить тем, что при шоке чрезвычайный поток симпатических импульсов вызывает выделение чрезмерного количества норадреналина, вследствие чего могут повреждаться адренорецепторы. В этом случае дополнительное введение норадреналина извне может усугубить патологическое состояние. Напротив, α -адреноблокаторы способны защищать адренорецепторы от повреждающего действия токсической концентрации норадреналина-медиатора. Важно подчеркнуть, что благоприятный эффект от введения феноксифензамина при шоке можно наблюдать лишь в том случае, когда компенсирован недостаток объема циркулирующей жидкости введением кровезамещающих растворов. При травматическом шоке феноксифензамин вводят внутривенно.

Отечественный α -адреноблокатор симпатолитин (синтезирован Г. Гимпельсоном и исследован Р.А. Хауниной в начале 1950-х гг.) по своему антагонизму к адреналину в 8–10 раз был активнее дибенамина. Адреноблокирующее действие препарата после внутривенного введения собакам продолжалось до 3–5 сут, то есть он обладает мощным и длительным α -адреноблокирующим действием. Возможно, это стало одной из причин практической не востребоваваемости симпатолитина.

Из группы имидазолиновых производных рекомендованы к практическому применению отечественный α -адреноблокатор толазолин (бензолин) и фентоламин (регитин). Толазолин наряду с α -адреноблокирующим действием проявляет умеренные гистаминолиберирующие свойства, поэтому широкого применения не получил. Фентоламин оказывает более сильное α -адреноблокирующее действие в сравнении с толазолином. Его применяют в виде гидрохлорида внутрь при спазмах периферических сосудов (болезнь Рейно, эндартериит, акроцианоз, начальные стадии атеросклеротической гангрены), при лечении трофических язв конечностей, вяло заживающих ран, при обморожениях и пролежнях для усиления местного кровообращения, а также для диагностики феохромоцитомы (снижает повышенное АД при этом заболевании). Н.А. Юхлова [44] отмечает, что фентоламин и другие α -адреноблокаторы (пирроксан) способны усиливать секрецию инсулина, вследствие чего могут быть полезными у больных сахарным диабетом с повышенной секрецией адреналина. Назначают фентоламин в таблетках по 25 мг 3–4 раза в сутки курсом в течение 3–4 недель.

Группа производных бензодиоксана представлена пипероксаном (933F), пирроксаном и бутироксаном. Пипероксан относится к сравнительно кратковременным и слабо действующим α -адреноблокаторам и был одним из первых синтетических препаратов такого вида действия. В настоящее время вследствие побочных эффектов практического значения не имеет.

Пирроксан (пророксан) химически представляет собой 6- $[\beta$ -(3'-фенилпирролидинил-1')пропионил]бензодиоксана-1,4 гидрохлорид. Оказывает α -адреноблокирующее действие на периферические и центральные адренореактивные системы. Согласно инструкции [23] препарат показан для лечения и профилактики различных заболеваний, в основе которых лежат патологическое повышение симпатического тонуса, в том числе при дизэнцефальных и гипертонических кризах, при гиперсимпатикотонии, сопровождающейся психическим напряжением, тревогой, при различных проявлениях дизэнцефальной патологии симпатико-адреналового типа. Препарат уменьшает зуд, оказывает седативное действие и улучшает сон у больных аллергическими дерматозами при наличии гиперсимпатикотонии [9]. Пирроксан также применяют в качестве профилак-

тического средства при перевозбуждении центральных отделов вестибулярного аппарата (при морской и воздушной болезни и синдроме Меньера). Однако, как отмечает М.Д. Машковский [23], данный эффект более выражен при сочетании с холинолитиками и противогистаминными препаратами. Кроме того, пирроксан показан для ослабления явлений опиатной и алкогольной абстиненции. В СССР препарат выпускали в двух лекарственных формах: таблетках по 15 мг и в форме 1 % раствора для инъекций. Поэтому его рекомендовали принимать внутрь в дозах 15–30 мг на прием 2–3 раза в день или вводить под кожу или внутримышечно по 1–2 мл [23]. В настоящее время препарат производят только в таблетированной форме. При морфинной (опиатной) абстиненции дозу препарата увеличивают в 2–3 раза. Ориентируются на высшие дозы — 60 мг (разовая) и 180 мг (суточная). При применении препарата возможно понижение АД, брадикардия, усиление стенокардических болей в области сердца. Препарат противопоказан при тяжелых формах атеросклероза, ишемической болезни сердца с приступами стенокардии, нарушениях мозгового кровообращения.

Производное тропана тропafen также относится к группе α -адреноблокаторов. Разработан во Всесоюзном научно-исследовательском химико-фармацевтическом институте им. Серго Орджоникидзе (ВНИХФИ) под руководством М.Д. Машковского в середине 1950-х гг. Химически является сложным эфиром тропина и ароматической кислоты и потому по своей структуре близок к атропину. Вызывает уменьшение или полное снятие α -адренергических эффектов, вызываемых адреналином, норадреналином и адреномиметическими веществами, а также раздражением симпатических нервов. Сильно расширяет периферические сосуды и вызывает понижение АД. Обладает слабыми холинолитическими свойствами. Препарат применяют для лечения заболеваний, связанных с нарушением периферического кровообращения (эндартериит, болезнь Рейно, акроцианоз и др.). Уменьшая или полностью снимая спазмы сосудов, препарат способствует усилению кровообращения, уменьшению боли и улучшению функционального состояния конечностей (облегчение ходьбы). Свойство тропafen на улучшать периферическое кровообращение дает основание применять его также при лечении трофических язв конечностей и вяло заживающих ран. Кроме того, препарат применяют для купирования гипертонических кризов, а также для предупреждения гипертонических реакций, связанных с повышением уровня катехоламинов в крови во время анестезии и хирургических вмешательств. В связи с антиадренергическим действием тропafen является ценным средством для диагностики и лечения катехоламинпродуцирующих опухолей надпочечников (феохромоцитомы, феохромобластомы). Вводят тропafen под кожу, внутримышечно или внутривенно в виде 1 или 2 % раствора [17].

Производное дибензазепина азепетин, относящийся к α -адреноблокаторам, позиционирован как средство лечения спазмов периферических сосудов, однако не нашел широкого практического применения [1].

Алкалоиды спорыньи (маточных рожков) давно известны как адренолитики и производные лизергиновой кислоты. К ним относятся алкалоиды группы эрготоксина (эргокристин, эргокорнин и эргокриптин), эрготамин и эргоновин (эргометрин). В алкалоидах группы эрготоксина и в эрготамине лизергиновая кислота пептидными связями соединена с аминокислотами, и их молекулы отличаются относительно высокой молекулярной массой. Только эти алкалоиды обладают адренолитическим действием. В молекуле эргоновина (эргометрина) лизергиновая кислота соединена амидной связью с аминспиртом и имеет сравнительно небольшую молекулярную массу. Этот алкалоид лишен адренолитических свойств и обладает лишь действием на матку. Лишен адреноблокирующих свойств и синтетически полученный из лизергиновой кислоты ее диэтиламид, или LSD, обладающий сильнейшими галлюциногенными свойствами и являющийся антагонистом серотонина. Сложная структура алкалоидов спорыньи, обладающих адреноблокирующим действием, не имеющим ничего общего со строением норадреналина, не дает возможности предположить, каким образом они осуществляют блокаду α -адренорецепторов. Не исключено, что данное свойство соединений объясняется не прямым воздействием на активные зоны рецептора, а опосредованным (например, экранирующим или же аллостерическим) взаимодействием с химически активными участками адренореактивной системы. Адреноблокирующее действие эрготамин и алкалоидов группы эрготоксина усиливается присоединением к их молекулам двух атомов водорода в ближайшем к карбоксилу ядре лизергиновой кислоты, имеющему двойную связь. Смесь гидрогенизированных таким образом алкалоидов группы эрготоксина, выпускаемая в виде этансульфонатов, называется дигидроэрготоксином (редергам и гидергин), а дигидрогенизированный эрготамин, выпускаемый в виде метансульфоната, — дигидроэрготамином. Как и другие α -адреноблокаторы, дигидроэрготоксин и дигидроэрготамин применяют как сосудорасширяющие средства главным образом при спазмах периферических сосудов (болезнь Рейно) или сосудов головного мозга по типу мигрени.

В лаборатории С.В. Аничкова [1] в 1960-х гг. был создан и изучен оригинальный α -адреноблокатор фепрацет. Идея создания соединения базировалась на «утяжелении» молекулы фенамина (β -фенилизопропиламина) за счет присоединения к азоту изопропилового радикала парааминофенилуксусной кислоты. Данное направление исследований («утяжеление» структуры агониста для получения антагонистов рецепторов) было успеш-

но реализовано и при создании холиноблокаторов, и адреноблокаторов, как в случае с фепрацетом. Фепрацет проявляет типичные центральные α -адреноблокирующие свойства. Однако в практику здравоохранения препарат не пошел и его используют лишь для лабораторных исследований.

Значительный интерес представляет собой группа α -адреноблокаторов с выраженной способностью снижать системное АД (празозин) и антипростагматическим (доксазозин) действием. Празозин (мини-пресс, пратсиол) проявляет свойства типичного α_1 -адреноблокатора, способного вызывать выраженный гипотензивный эффект, связанный преимущественно с периферической вазодилатацией. Препарат оказывает одновременно артерио- и вено-расширяющее действие, уменьшает в связи с этим венозный приток к сердцу и облегчает работу миокарда из-за уменьшения периферического сопротивления резистивных сосудов. Уменьшение минутного объема и учащения пульса препарат не вызывает. Применяют празозин при разных формах артериальной гипертензии в виде монотерапии (средне-выраженные формы болезни) и в комбинации с тиазидными диуретиками и β -адреноблокаторами. Препарат также используют для лечения сердечной недостаточности по причине снижения нагрузки на сердце. Празозин назначают внутрь в дозах от 0,5 до 2 мг на прием 2–3 раза в день. Стойкий терапевтический эффект развивается медленно, как правило, в течение нескольких недель.

Аналогичным действием обладает селективный конкурентный блокатор постсинаптических α_1 -адренорецепторов доксазозин. Препарат вызывает расширение периферических сосудов, что приводит к уменьшению общего периферического сопротивления сосудов и снижению АД. Способствует повышению коэффициента липопротеины высокой плотности / общий холестерин, снижению суммарного уровня триглицеридов и холестерина. При длительном применении доксазозина наблюдается регрессия гипертрофии левого желудочка, происходит подавление агрегации тромбоцитов и повышение содержания в тканях активатора плазминогена. Блокада α_1 -адренорецепторов, расположенных в строме и капсуле предстательной железы, в шейке мочевого пузыря приводит к снижению сопротивления и давления в мочеиспускательном канале, уменьшению сопротивления в его внутреннем отверстии, улучшает уродинамику и уменьшает проявления доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

Таким образом, α -адреноблокаторы представляют достаточно обширную группу фармакологических препаратов, применяемых преимущественно для лечения спазмов периферических сосудов и расстройств периферического кровообращения (феноксифензамин, фентоламин, толазолин, тропafen, дигидрированные алкалоиды спорыньи), артериальных гипертензий (празозин), доброкачественной

гиперплазии предстательной железы (доксазозин), диэнцефальных расстройств по симпатическому типу, учаивания, вегетативных дисфункций (пирроксан, бутироксан), психогенных нарушений при алкогольной и наркотической зависимости (пирроксан).

КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРАКТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПИРРОКСАНА

Как уже отмечалось выше, пирроксан представляет собой α -адреноблокатор преимущественно центрального действия. Место приложения в центральной нервной системе — норадренергические структуры головного мозга, включая locus coeruleus (голубоватое пятно) и лимбические структуры, а также задние ядра гипоталамуса, регулирующие активность симпатической части вегетативной нервной системы. Благодаря этому пирроксан оказывает вегетостабилизирующее, противотревожное и легкое седативное действие без выраженной сонливости и чрезмерной седации. Это позволяет квалифицировать данное действие как стресс-протективное и рассматривать пирроксан в качестве дневного транквилизатора [26]. Исходя из этих представлений, под влиянием пирроксана снижается уровень психоэмоционального напряжения и неустойчивости, беспокойства, страхов, тревоги, улучшается настроение, уменьшаются вегетативные и гормональные нарушения, свойственные невротическим расстройствам, из-за способности пирроксана легко проникать через гематоэнцефалический барьер. Первые фармакодинамические свойства пирроксана — это подавление симпатoadреналовых эффектов, связанных с чрезмерным возбуждением задних ядер гипоталамуса [34].

Пирроксан назначают внутрь, поскольку в настоящее время он выпускается только в таблетированной форме. Он хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта, своей терапевтической концентрации в крови достигает уже через 30–40 мин и сохраняет 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 гематоэнцефалический барьер, обладает высокой липофильностью и быстро проникает в разные ткани и жидкости, включая ликвор [32].

Вегетостабилизирующее действие пирроксана

Пирроксан нормализует сердечно-сосудистую деятельность, снижает повышенное АД, уменьшает частоту сердечных сокращений, что способствует профилактике сердечно-сосудистых осложнений при заболеваниях, сопровождающихся гиперсимпатикотонией (повышением периферического симпатического тонуса), гиперактивностью ги-

поталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, гиперкортизолиемией, а также психическими проявлениями в виде тревоги и страхов [32]. Терапевтическая эффективность пирроксана определяется α -адреноблокирующим действием в отношении периферических и центральных адренергических систем, а также нормализующим влиянием на нейромедиаторные процессы лимбических структур головного мозга, уменьшением активности периферической симпатической вегетативной нервной системы, восстановлением центральной норадренергической медиации. Психофармакологическое действие пирроксана проявляется предупреждением психостимулирующего и эйфоризирующего действия этанола, опиатов и никотина, наличием выраженного анксиолитического (противотревожного) и умеренного седативного эффекта, особенно в период лишения наркотика — алкоголя, опиатов, никотина [33]. Важной составляющей в действии пирроксана является его собственный стресс-протективный эффект, а не только способность устранять последствия стрессогенных психических и физических воздействий [3]. Это свойство имеет важное значение в предупреждении последствий острого эмоционального стресса. Как в экспериментах на животных, так и в клинической практике пирроксан эффективен в профилактике и лечении нарушений, вызванных острым психоэмоциональным стрессом [36].

На начальных этапах изучения пирроксана было показано, что препарат снижает общий симпатический тонус, обладает выраженным противотревожным и умеренным седативным действием, нормализует терморегуляцию и обмен катехоламинов [20, 24]. В экспериментах на животных было продемонстрировано, что в дозе 10 мг/кг пирроксан снижает экскрецию катехоламинов с мочой в 3 раза, одновременно проявляя опосредованный холинолитический эффект, проявляющийся снижением возбудимости не только симпатических ядер гипоталамуса, но и ядра блуждающего нерва [28]. Это во многом объясняет эффективность пирроксана при купировании диэнцефальных вегетативных кризов — симпатических, парасимпатических и смешанных.

Работ по выявлению стресс-протективной активности у пирроксана сравнительно немного. Пример этого — специальное исследование А.Г. Анохина [2], в котором оценивали противотрясающую эффективность пирроксана в сравнении с H_1 -антигистаминным препаратом дименгидрином (Димедролом). В исследовании приняли участие 45 добровольцев — практически здоровые мужчины в возрасте 21–27 лет. Испытуемые были разделены на 3 группы по 15 человек, получавшие пирроксан в дозе 30 мг, дименгидринат (100 мг) либо плацебо. СтатокINETические воздействия моделировали на электровращающемся кресле с использованием пробы непре-

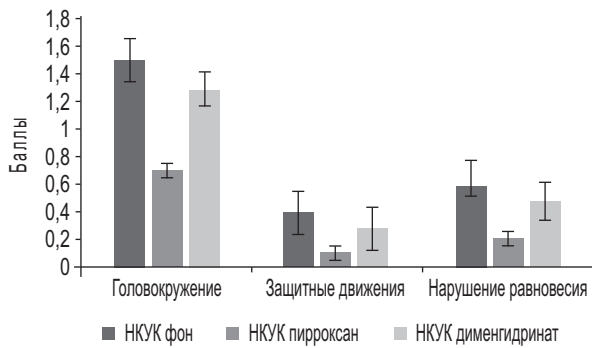


Рис. 1. Динамика вестибулосенсорных и вестибулосоматических реакций у испытуемых в процессе обследования [2]. НКУК — непрерывная кумуляция ускорений Кориолиса

рывной кумуляции ускорений Кориолиса (НКУК). Непосредственно после прекращения вращения определяли время максимальной переносимости пробы, время вестибулярного нистагма, выраженность вестибулосенсорных, вестибуловегетативных и вестибулосоматических реакций. Степень выраженности вестибулярных реакций регистрировали в баллах. Для объективизации полученных данных рассчитывали индекс статокINETической устойчивости испытуемых (отношение времени переносимости пробы НКУК к выраженности вегетативной симптоматики) в экспериментальных и контрольной группах.

Было установлено [3], что пирроксан в дозе 30 мг обладает противоукачивающим эффектом, и его однократное применение внутрь повышает уровень статокINETической (СК) устойчивости. Так, в результате однократного применения пирроксана у испытуемых переносимость пробы НКУК увеличилась в среднем на 75 %. Достоверно уменьшилась степень выраженности головокружения на 39 %, защитных движений на 60 %, тошноты на 12 % и время поствращательного нистагма на 14,5 %. Исследование показало, что противоукачивающая эффективность пирроксана (30 мг) и дименгидрината (100 мг) сопоставима (по времени переносимости пробы НКУК), однако пирроксан и дименгидринат оказывают различное влияние на динамику функциональных показателей испытуемых (рис. 1, 2). Так, пирроксан достоверно снижает выраженность вестибулосоматических и вестибулосенсорных реакций (в среднем на 60 и 40 % соответственно), что, вероятно, связано с активацией микроциркуляции отолитового аппарата и лабиринтов внутреннего уха. В меньшей степени пирроксан уменьшает выраженность вестибуловегетативных реакций (в среднем на 14 %). Дименгидринат снижает выраженность вестибуловегетативных реакций (в среднем на 45 %), что связано с неспецифическим влиянием на центральную нервную систему (умеренное холинолитическое действие), с одной стороны, и влиянием на гистаминергическую систему передачи возбуждения в нейронах вестибулярного ядра Дейтерса, с другой. Достоверного влияния дименгидрината на соматические и сенсорные реакции обнаружено не было.

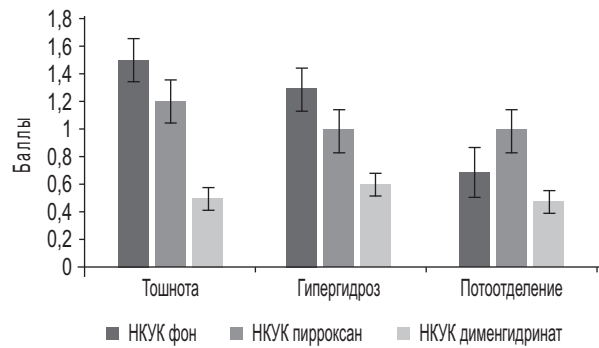


Рис. 2. Динамика вестибуловегетативных реакций у испытуемых в процессе обследования [2]. НКУК — непрерывная кумуляция ускорений Кориолиса

Анализ данных внутри экспериментальной группы, принимавшей пирроксан, показал, что наиболее выраженное повышение статокINETической устойчивости отмечается у испытуемых, имеющих изначально высокую степень СК устойчивости (НКУК I–II ст.). Воздействие пирроксана на лиц с высокой степенью устойчивости проявлялось в виде значительного увеличения времени переносимости пробы НКУК в среднем на 9 мин и существенного снижения выраженности соматических, сенсорных и вегетативных реакций. У испытуемых со средней и низкой степенями переносимости пробы НКУК (III–IV) прием пирроксана увеличивает время переносимости пробы в среднем на 2–3 мин; при этом отмечается умеренное уменьшение выраженности вестибулярных реакций.

Комбинированное применение пирроксана (15 мг) и дименгидрината (50 мг), примененных в половинных дозах от предыдущего исследования (исследование на 40 добровольцах), в большей степени снижало вестибулярные реакции (чувство тошноты, жара, головокружение, выраженность защитных движений), нежели их прием по отдельности. Было доказано, что у операторов авиационного профиля на фоне статокINETической нагрузки пирроксан при однократном приеме внутрь (30 мг) существенно улучшает показатели операторской работоспособности, функцию равновесия (по данным компьютерной стабелографии), координацию движений, снижает выраженность стресс-реакции сердечно-сосудистой системы на статокINETическую нагрузку. Примененный в составе комбинации с дименгидринатом пирроксан сохраняет свое действие на показатели операторской деятельности. При этом выявлено, что действие пирроксана и его комбинации с дименгидринатом для повышения статокINETической устойчивости операторов авиационного профиля существенно зависит от их личностных психологических особенностей. Наибольшая эффективность действия препаратов отмечена у интровертов с преобладанием процессов торможения, признаками депрессии, нейротизма, высоким уровнем личностной тревожности. Напротив, у лиц экстравертов с преобладанием процессов возбуждения пирроксан и дименгидринат проявляют низкую эффективность [40].

Психоэмоциональные эффекты пирроксана

Наиболее ярко психофармакологические свойства пирроксана проявляются у наркологических больных, зависимых от алкоголя, опиатов или никотина [32]. Эти эффекты сводятся в основном к анксиолитическому действию, то есть устраняющему эмоциональную неустойчивость, тревогу, страхи, беспокойство, а также вегетативные и гормональные проявления, им сопутствующие. В этом отношении пирроксан можно рассматривать как дневной транквилизатор, поскольку он не вызывает выраженной седации. С другой стороны, транквилизаторам, помимо анксиолитического и психоседативного действия, присущи и другие свойства [38]: способность нормализовать сон, противосудорожное и миорелаксирующее действие, даже способность нарушать память (у производных 3,4-бензодиазепина). У пирроксана эти свойства проявляются в слабой степени либо вообще отсутствуют.

Так, в исследовании П.Д. Шабанова и О.В. Гончарова [41] оценена эффективность ряда синаптотропных и ноотропных препаратов при мнестических расстройствах у больных синдромом алкогольной зависимости (F10 по МКБ-10, или алкоголизмом II стадии). Для исследования были выбраны α -адреноблокаторы пирроксан и гидергин и β -адреноблокатор обзидан (пропранолол), действие которых сравнивали с эффектами ноотропа пирацетама, психостимулятора меридила (метилфенидата) и нейропептида арг-8-вазопрессина. Препараты использовались в виде монотерапии и различных комбинаций между собой. В исследование были рандомизированы 121 больной алкоголизмом II стадии, мужчины в возрасте 26–45 лет, госпитализированные в Ленинградский областной наркологический диспансер в 1986–1994 гг., и 33 здоровых добровольца. Все пациенты характеризовались отсутствием клинически определяемых выраженных нарушений мышления, памяти, эмоций. Сроки злоупотребления алкоголем составляли 10–15 лет. Лечение лекарственными препаратами начинали через месяц после поступления больных в стационар. Состояние различных форм памяти изучали методами Т.Т. Джамгарова, В.Л. Марищука и Г.Н. Хиловой (оперативная память), Г. Эббингауза и А.Р. Лурия (кратковременная и долговременная память, консолидация памяти) в модификации С.С. Лосева [37, 39, 41]. Психологическое исследование больных проводили перед назначением лечения и непосредственно после него. Исследовали показатели внимания у здоровых добровольцев и больных алкоголизмом. Состояние внимания у пациентов изучали с помощью методики «кольца Ландольта», позволяющей исследовать концентрацию и переключаемость внимания, определить скорость переработки информации в зрительном анализаторе, изучить динамику работоспособности. Время выполнения теста составляло 5 мин. Результаты обрабатывали с помощью специального ключа или трафарета.

Лечение нарушений высших функций мозга у больных алкоголизмом начинали через 30–35 дней после поступления их в стационар и проведения дезинтоксикационного лечения. В группе больных алкоголизмом II стадии выделяли следующие подгруппы пациентов, получавших: 1) плацебо (таблетки, содержавшие крахмал и сахарозу); 2) пирроксан (таблетки по 0,015 г 3 раза в день); 3) обзидан (таблетки по 0,04 г 3 раза в день); 4) пидергин (таблетки по 0,00025 г 3 раза в день); 5) меридил (таблетки по 0,01 г 1 раз в день); 6) пирацетам (капсулы по 0,4 г 3 раза в день); 7) арг⁸-вазопрессин (капли интраназально 3 раза в день, 40 мкг в сутки). Курс лечения составлял 10 дней. Исследование проводили двойным слепым методом. Эффективность лечения препаратами сравнивали с действием плацебо.

Исследование памяти у здоровых испытуемых и больных алкоголизмом II стадии без черепно-мозговой травмы (ЧМТ) в анамнезе и перенесших ЧМТ средней и тяжелой степени показало, что у больных алкоголизмом значительно снижены характеристики оперативной, кратковременной памяти и процесса консолидации. Показатели долговременной памяти при этом не отличались от контрольных значений. У пациентов с ЧМТ в анамнезе отмечали более глубокие нарушения всех видов памяти, включая и долговременную, по сравнению с больными алкоголизмом без ЧМТ (табл. 2).

Аналогичные изменения регистрировали и в отношении процессов внимания. У больных алкоголизмом прогрессивно снижаются все исследованные показатели внимания и работоспособности. В частности, наиболее значимое ухудшение процессов внимания отмечали у пациентов, перенесших ЧМТ, а именно, показателей концентрации и интенсивности внимания и в меньшей степени скорости переработки информации в зрительном анализаторе, а также в точности выполнения работы.

Синаптотропные препараты назначали коротким курсом (10 дней).

Из табл. 3 видно, что пирроксан (таблетки по 0,015 г) достоверно улучшал показатели кратковременной памяти, а обзидан (таблетки по 0,04 г) — оперативной и кратковременной памяти. Остальные значения не отличались от контрольных (плацебо). Аналогичное действие адреноблокаторов обзидана и пирроксана отмечено и при альтернативной оценке эффекта. При этом найдено, что оба этих препарата увеличивают процент пациентов с улучшением показателей кратковременной памяти за счет уменьшения процента больных без видимого эффекта от лечения или с ухудшением состояния данного вида памяти.

В противоположность пирроксану и обзидану α -адреноблокатор из группы дигидрированных алкалоидов спорыньи гидергин, не меняя показателей кратковременной, долговременной и консолидации памяти, снижал уровень оперативной памяти. При альтернативной оценке эффекта гидергин до-

■ Таблица 2. Показатели памяти у здоровых добровольцев и больных алкоголизмом II стадии [41]

Группа наблюдения	Число пациентов в группе	Показатели памяти			
		оперативная, баллы	кратковременная, число слов	долговременная, число слов	консолидация, число предъявлений
Здоровые добровольцы (контроль)	12	122,4 ± 4,1	6,4 ± 0,6	7,1 ± 0,9	4,5 ± 0,5
Больные алкоголизмом без черепно-мозговой травмы	33	75,6 ± 6,1**	4,4 ± 0,4*	7,8 ± 0,3	5,7 ± 0,4*
Больные алкоголизмом, перенесшие черепно-мозговую травму	91	56,7 ± 5,9**,#	5,3 ± 0,2*	5,1 ± 0,4*.#	8,6 ± 0,3*.#

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ по отношению к группе здоровых добровольцев; # $p < 0,05$ по отношению к группе больных алкоголизмом без черепно-мозговой травмы.

■ Таблица 3. Влияние адренергических средств и ноотропов на показатели памяти у больных алкоголизмом [41]

Группа наблюдения	Показатель относительно лечения	Показатели памяти			
		оперативная, баллы	кратковременная, число слов	долговременная, число слов	консолидация, число предъявлений
Контроль (плацебо), $n = 19$	До	75,4 ± 7,7	5,1 ± 0,4	7,4 ± 0,5	7,7 ± 0,5
	После	88,9 ± 7,8	4,8 ± 0,5	6,2 ± 0,8	7,8 ± 0,4
Пирроксан в дозе 0,015 г, $n = 10$	До	39,2 ± 9,9	3,0 ± 0,4	4,6 ± 0,5	8,4 ± 0,8
	После	54,8 ± 13,1	5,6 ± 0,6*	4,0 ± 0,4	7,8 ± 0,9
Обзидан в дозе 0,04 г, $n = 12$	До	76,2 ± 5,2	4,5 ± 0,4	6,9 ± 0,6	8,8 ± 0,8
	После	87,8 ± 5,8*	5,5 ± 0,4*	7,4 ± 0,7	7,6 ± 0,7
Гидергин в дозе 0,00025 г, $n = 8$	До	125,7 ± 10,1	5,0 ± 0,6	6,8 ± 0,6	7,4 ± 0,8
	После	108,8 ± 9,9*	4,6 ± 0,5	5,8 ± 0,5	9,2 ± 0,9
Ноотропил в дозе 0,4 г, $n = 7$	До	89,5 ± 14,4	3,4 ± 0,9	8,0 ± 0,6	4,7 ± 0,9
	После	118,6 ± 8,3*	3,7 ± 0,9	7,7 ± 1,4	4,7 ± 1,2
Меридил в дозе 0,01 г, $n = 8$	До	82,8 ± 20,7	4,3 ± 0,4	6,8 ± 0,7	9,6 ± 0,7
	После	54,0 ± 12,3	6,0 ± 0,3*	4,9 ± 1,1*	6,5 ± 1,2*
Арг ⁸ -вазопрессин в дозе 0,04 г, $n = 9$	До	74,9 ± 11,5	4,4 ± 0,9	7,3 ± 1,2	8,2 ± 1,1
	После	104,4 ± 12,9*	4,6 ± 0,9	6,4 ± 1,2	7,3 ± 0,9

* $p < 0,05$ по отношению к показателям до лечения препаратами.

ственно не менял ни одного из исследованных показателей памяти. В результате лечения больных алкоголизмом меридилом найдено, что препарат стимулирует кратковременную память и процесс консолидации и несколько ухудшает долговременную память. Пирацетам (ноотропил) облегчал оперативную память, а арг⁸-вазопрессин оказывал положительное действие на показатели кратковременной памяти.

Таким образом, все исследованные препараты в той или иной степени оказывали положительное действие на характеристики оперативной, кратковременной памяти и процесс консолидации у больных хроническим алкоголизмом. Психостимулятор меридил, напротив, даже несколько снижал показатели долговременной памяти. Поэтому сделан вывод, что для коррекции мнестических расстройств у больных алкоголизмом, вероятно, наиболее це-

лесообразно использовать адренолитические препараты (пирроксан, обзидан), ноотропные средства (пирацетам) и нейропептиды (арг⁸-вазопрессин). Продолжительность курса должна быть сравнительно короткой (2–3 недели). В результате такого короткого прогностического курса лечения можно вполне объективно оценить обратимость нарушений памяти и необходимость дальнейшей терапии с помощью или указанных средств, или же других препаратов (антихолинэстеразные, сосудорасширяющие, психостимуляторы, витамины и т. д.).

Пирроксан широко используют в лечении абстинентных синдромов — алкогольного абстинентного синдрома (ААС), опиоидного абстинентного синдрома (ОАС), абстиненции вследствие употребления психостимуляторов [16]. В начале 2000-х гг. он входил в федеральные клинические рекомендации по оказанию наркологической помощи при ААС и ОАС

в Российской Федерации. Рекомендуемые суточные дозы пирроксана при этой патологии варьируют от 30 до 120 мг в сутки. 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. Курс лечения — от 5 до 15 дней [32]. Следует пояснить, что пирроксан выпускали в РФ в двух лекарственных формах (таблетка 0,015 г и 1 % раствор для инъекций) до 2003 г. В дальнейшем, в связи с прекращением промышленного производства субстанции пирроксана из-за закрытия АО «Фармакон» в Санкт-Петербурге (2003), препарат временно отсутствовал на фармацевтическом рынке РФ. В настоящее время пирроксан выпускается в форме таблеток по 0,015 г.

Положительное действие пирроксана при ААС связано с уменьшением им соматовегетативных проявлений абстиненции. 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 антидепрессантами, антипсихотическими средствами, транквилизаторами, β -адреноблокаторами [33]. Важно также отметить, что пирроксан ускоряет клиренс этанола, снижает его максимальную концентрацию в крови и уменьшает выраженность алкогольной эйфории, вследствие чего ослабляет патологическую тягу к употреблению алкоголя [21].

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 [35]. Поскольку состояние делирия относится к тяжелым проявлениям течения алкоголизма, в этих случаях ориентируются на инъекционную форму препарата. Как уже отмечалось выше, до 2003 г. препарат выпускался в двух лекарственных формах: таблетках по 0,015 г и в форме 1 % раствора для инъекций. 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, то есть 10–20 мг на одно введение). Можно также сочетать парентеральное введение пирроксана с приемом внутрь. При купировании тяжелых форм ААС, пределириозных и делириозных состояний, парентеральное введение пирроксана также рекомендуется продолжать в те-

чение 2–4 дней, с последующим переходом на прием пирроксана внутрь. Показано, что применение пирроксана при тяжелом ААС, пределириозном состоянии способно предотвратить развитие делириозной симптоматики [43]. По рекомендациям Г.М. Энтина [43], 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). Рекомендуемые поддерживающие дозы пирроксана в постабстинентном периоде составляют 15–30 мг 2–3 раза в день в течение нескольких месяцев [43]. Описываемые рекомендации сформулированы в конце 1980-х – начале 1990-х гг. В настоящее время пирроксан выпускается в форме таблеток по 0,015 г, поэтому к приведенным рекомендациям следует относиться с оговоркой: в том случае, когда возможен прием больным препарата внутрь, пирроксан демонстрирует хорошие терапевтические результаты. Однако в связи с отсутствием парентеральной формы пирроксана, часть описанных рекомендаций в настоящее время просто невозможна. 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 (гиперемия 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 противоразножельной терапии [12]. Другой особенностью пирроксана является его способность уменьшать или устранять соматовегетативные, аффективные и тревожные нарушения на фоне ОАС [30, 31]. 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. Подробно этот аспект применения пирроксана описан нами в методических рекомендациях, посвященных применению препарата в наркологии [32].

Известно, что ОАС сопровождается выраженной гиперактивацией симпатoadренальной части вегетативной нервной системы, а также выраженной тревожной, депрессивной и психопатоподобной дисфорической симптоматикой, особенно у под-

ростков и молодых людей. 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 частоты сердечных сокращений и эффективности купирования ОАС. Отмечено, что субъективно терапию ОАС пирроксаном и пропранололом пациенты переносят легко, и обычно легче, чем терапию клонидином (клофелином) [25].

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. Пациенты с ОАС, получающие в составе комплексного лечения пирроксан, лучше спят ночью и реже предъявляют жалобы на бессонницу, поверхностный сон, кошмарные сновидения [32]. В исследовании А.Г. Софронова [30] сравнивали эффективность пирроксана и клонидина (клофелина), а также 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 в сутки. В каждой подгруппе пациентов рандомизировали отдельно, и после рандомизации назначали терапию либо пирроксаном, либо клонидином [30].

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 варьируемых дозах, в соответствии с клинической необходимостью и тяжестью проявлений ОАС. При этом максимально допусти-

мая доза клонидина была установлена равной 1,5 мг в сутки, а пирроксана — 150 мг в сутки. Оба препарата назначали 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 [30]. 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 [30].

Было отмечено [4], что лучше всего поддается купированию при помощи пирроксана ОАС, вызываемый такими «классическими» 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 в сутки, пропорционально тяжести ОАС и эффективности купирующего действия пирроксана, под контролем артериального давления и частоты сердечных сокращений. Длительность лечения ОАС пирроксаном обычно 5–7 дней (до 10–14 дней), с постепенным снижением доз пирроксана в конце его применения. Кроме ААС и ОАС 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 [33].

Применение пирроксана в психиатрической клинике

Несмотря на позиционирование пирроксана как общесоматического препарата из-за его α -адреноблокирующих свойств, препарат нашел широкое применение и в психиатрии. Речь идет, прежде всего, о его назначении при депрессивных состояниях, особенно меланхолического и вялопатического типа, при которых отмечается дефицит

норадренергической медиации в центральной нервной системе, обуславливающий такие характерные симптомы меланхолической депрессии, как психомоторная заторможенность, тяжелая тоска и др. [14, 22]. Ю.Л. Нуллером и соавт. [27] 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 антидепрессантов. 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 [14, 27]. Наиболее выраженный эффект авторы наблюдали при тревожных депрессиях, в меньшей степени — при деперсонализационных депрессиях, и наименьший — при вялоапатической форме депрессии.

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 антидепрессантами, к улучшению их переносимости, в частности, предотвращению первоначального обострения тревоги и бессонницы при приеме стимулирующих антидепрессантов [19].

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 гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы [45]. Для лечения тревожных и невротических расстройств традиционно применяют транквилизаторы, в частности, бензодиазепинового ряда, а также антидепрессанты разных классов — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина, трициклические антидепрессанты. Однако у всех этих препаратов есть свои недостатки. Так, в частности, важным недостатком, ограничивающим применение бензодиазепинов, является быстрый рост толерантности из-за феномена привыкания, элементы пристрастия, а также такие побочные эффекты, как выраженная седация,

сонливость, миорелаксация, опьянение, парадоксальные реакции с растормаживанием и усилением возбуждения, для селективных ингибиторов обратного захвата серотонина — тошнота, анорексия, нарушения сексуальной функции, для трициклических антидепрессантов — кардиотоксичность, прибавка массы тела, ортостатическая гипотензия и др. [8]. Одним из эффективных методов уменьшения тревожности и вегетативных ее проявлений, особенно симпатoadреналовых, является применение антиадренергических препаратов, в частности центральных β -адреноблокаторов (пропранолол, атенолол, биспролол) и/или центральных α_1 -адреноблокаторов, таких как празозин, доксазозин [46]. Эти препараты имеют то преимущество, что их противотревожное действие проявляется немедленно, с первых же доз, в отличие от антидепрессантов, и что они при этом не вызывают выраженной седации, миорелаксации, не обладают наркогенным потенциалом, к ним не растет толерантность и от них не развивается зависимость. Особенно сильное противотревожное действие можно наблюдать при одновременной блокаде центральных β -адренорецепторов и центральных α_1 -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 [46].

Пирроксан и его аналог бутироксан эффективны как при вегетативных кризах, особенно симпатоадреналового и смешанного типа, так и при тревожных расстройствах, панических атаках, беспокойстве, внутренней напряженности, ипохондрии [33]. При этом препараты быстро начинают действовать, хорошо переносятся, не проявляют выраженной седации и миорелаксации («дневные» транквилизаторы), наркогенного потенциала и негативного влияния на когнитивные функции, способны усиливать противотревожное действие бензодиазепинов, антидепрессантов, центральных β -адреноблокаторов [33]. Все это предполагает возможность более широкого применения пирроксана в составе комплексной терапии разных тревожных расстройств — генерализованном тревожном расстройстве, социальном тревожном расстройстве, паническом расстройстве, обсессивно-компульсивном расстройстве, особенно если они сопровождаются выраженной симпатоадреналовой вегетативной симптоматикой и вегетативными кризами. Препарат можно применять в комбинации с антидепрессантами, транквилизаторами, β -адреноблокаторами [12, 13].

Есть указания по применению α -адреноблокаторов, включая пирроксан, при посттравматическом стрессовом расстройстве [13], синдроме дефицита внимания с гиперактивностью или без таковой [49, 50], дементных состояниях [47, 48], когнитивных нарушениях при электросудорожной терапии [10, 11], некоторых психотических состоя-

ниях с акатизией [51], для коррекции экстрапирамидных расстройств, включая лекарственный паркинсонизм, острые дискинезии и акатизию [12, 49]. Однако приведенные показания, не входящие в инструкцию по применению пирроксана (off-label), относятся больше к клиническим наблюдениям или, в лучшем случае, отдельным пилотным исследованиям [12, 13]. Сходные по сути исследования касаются использования пирроксана в неврологии при посттравматических нарушениях [42], при диссомнических нарушениях и циркадианном десинхронозе [5, 6], при соматоформной вегетативной дисфункции [18] и многих соматических формах патологии с выраженным вегетативным компонентом по типу гиперсимпатикотонии [12, 13]. В то же время следует подчеркнуть, что данные исследования носят единичный несистематизированный характер и не позволяют сделать вывод о высоком конкурентном преимуществе α -адреноблокаторов, включая пирроксан, при использовании в описанных выше случаях.

Таким образом, пирроксан (пропранолол) можно рассматривать как важное дополнение терапевтического арсенала психиатров и неврологов, особенно в малой психиатрии, при комплексном лечении неврозов, тревожных состояний, панических атак, синдроме дефицита внимания с гиперактивностью или без таковой, психосоматических расстройств. Заслуживает внимания также достаточная эффективность пирроксана в устранении или уменьшении акатизии и экстрапирамидных расстройств, коррекции диссомнических нарушений и циркадианного десинхроноза, включая синдром позднего засыпания, устранении тревожных сновидений и восстановлении непрерывности сна при посттравматическом стрессовом расстройстве, потенцировании терапевтического эффекта антипсихотических средств при психозах и антидепрессантов при депрессиях [12, 13].

ЛИТЕРАТУРА

1. Аничков С.В. Нейрофармакология: руководство. – Л.: Медицина, 1982. – 384 с. [Anichkov SV. Neyrofarmakologiya: rukovodstvo. Leningrad: Meditsina; 1982. 384 p. (In Russ.)]
2. Анохин А.Г. Повышение статокINETической устойчивости операторов авиационного профиля с использованием пирроксана и дименгидрината: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2006. – 23 с. [Anokhin AG. Povyshenie statokineticheskoy ustoychivosti operatorov aviatsionnogo profilya s ispol'zovaniem pirroksana i dimengidrinata [dissertation]. Saint Petersburg; 2006. 23 p. (In Russ.)]
3. Анохин А.Г., Шабанов П.Д. Сравнительная эффективность противоукачивающих свойств пирроксана и дименгидрината у человека // Психофармакология и биологическая наркология. – 2005. – Т. 5. – № 1. – С. 850–857. [Anokhin AG, Shabanov PD. Sravnitel'naya effektivnost' protivoukachivaiushchikh svoystv pirroksana i dimengidrinata u cheloveka. *Psychopharmacology & biological narcology*. 2005;5(1):850-857. (In Russ.)]
4. Бабаян Э.А., Гонопольский М.Х. Наркология. – М.: Медицина, 1987. [Babayan EA, Gonopol'skiy MK. *Narkologiya*. Moscow: Meditsina; 1987. (In Russ.)]
5. Беккер Р.А., Быков Ю.В. Когнитивные нарушения при депрессиях: клиническое значение и современные возможности терапии // Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина. – 2015. – Т. 17. – № 4. – С. 40–45. [Bekker RA, Bykov YuV. Cognitive impairment in depression: clinical significance and current treatment options. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya im. P.B. Gannushkina*. 2015;17(4):40-45. (In Russ.)]
6. Беккер Р.А., Быков Ю.В. Клоназепам: обзор новейших данных по применению // Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина. – 2017. – Т. 19. – № 1. – С. 17–29. [Bekker RA, Bykov YuV. Clonazepam: an updated review on their clinical use. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya im. P.B. Gannushkina*. 2017;19(1):17-29. (In Russ.)]
7. Бобров А.Е., Краснослободцева Л.А., Мутных Е.М. Психофармакология адренергической системы мозга и возможности применения пирроксана // Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина. – 2019. – Т. 21. – № 2. – С. 16–30. [Bobrov AE, Krasnoslobodtseva LA, Mutnykh EM. Psychopharmacology of the brain adrenergic system and pyrroxan possible applications. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya im. P.B. Gannushkina*. 2019;21(2):16-30. (In Russ.)]
8. Бурькина Г.Н. Новый отечественный препарат пирроксан в терапии больных аллергическими дерматозами // Вестник дерматологии. – 1974. – № 12. – С. 63–67. [Burykina GN. Novyy otechestvennyy preparat pirroksan v terapii bol'nykh allergicheskimi dermatozami. *Vestnik dermatologii*. 1974;12:63-67. (In Russ.)]
9. Беккер Р.А., Быков Ю.В. Когнитивные нарушения при депрессиях: клиническое значение и современные возможности терапии // Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина. – 2015. – Т. 17. – № 4. – С. 40–45. [Bekker RA, Bykov YuV. Cognitive impairment in depression: clinical significance and current treatment options. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya im. P.B. Gannushkina*. 2015;17(4):40-45. (In Russ.)]
10. Быков Ю.В., Беккер Р.А. Минимизация когнитивных нарушений при электросудорожной терапии: реалии и перспективы (I часть: теоретическая) // В мире научных открытий. – 2016. – № 10. – С. 54–92 [Bykov YuV, Bekker RA. Minimizing ect cognitive side effects: current clinical reality and future perspectives (a review of the literature with author comments and recommendations) part I (theoretical). *V mire naučnykh otkrytij*. 2016;(10):54-92. (In Russ.)]
11. Быков Ю.В., Беккер Р.А. Минимизация когнитивных нарушений при электросудорожной терапии: реалии и перспективы (II часть: практическая) // В мире научных открытий. – 2016. – № 12. – С. 54–92. [Bykov YuV, Bekker RA. Minimizatsiia kognitivnykh narushenii pri elektrosudorozhnoi terapii: realii i perspektivy (II chast':

- prakticheskaia). *V mire naučnykh otkrytij*. 2016;(12): 54-92. (In Russ.)]
12. Быков Ю.В., Беккер Р.А. Пророксан в наркологии и психиатрии. Часть I // Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина. – 2017. – Т. 19. – № 2. – С. 44–51. [Bykov YuV, Bekker RA. Proroxane: a drug with broad efficacy in drug addiction medicine and psychiatry (part 1). *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya im. P.B. Gannushkina*. 2017;19(2):44-51. (In Russ.)]
 13. Быков Ю.В., Беккер Р.А. Пирроксан в психиатрии, неврологии и общесоматической медицине. Часть II // Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина. – 2017. – Т. 19. – № 6. – С. 55–61. [Bykov YuV, Bekker RA. Pyrrothane: a broad efficacy in psychiatry and neurology. Part II. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya im. P.B. Gannushkina*. 2017;19(6):55-61. (In Russ.)]
 14. Быков Ю.В., Беккер Р.А., Резников М.К. Депрессии и резистентность: Практическое руководство для врачей. – М.: РИОР, ИНФРА-М, 2013. [Bykov YuV, Bekker RA, Reznikov MK. *Depressii i rezistentnost': Prakticheskoe rukovodstvo dlya vrachev*. Moscow: RIOR, INFRA-M; 2013. (In Russ.)]
 15. Патент РФ на изобретение № 2194538С2/ 20.12.2002. Голубицкий А.А., Назаров И.П., Модестов А.А. Способ стресс-протекторной ускоренной опиоидной детоксикации. [Patent RUS № 2194538S2/ 20.12.2002. Golubitskiy AA, Nazarov IP, Modestov AA. *Sposob stress-protektornoy uskorennoy opioidnoy detoksikatsii*. (In Russ.)]
 16. Елагин Р.И. Адренергические средства. Альфа-адреноблокаторы // *Consilium Provisorum*. – 2003. – № 7. – С. 39–43. [Elagin RI. *Adrenergicheskie sredstva. Alfa-adrenoblokatory*. *Consilium Provisorum*. 2003;(7):39-43. (In Russ.)]
 17. Казеев К.Н., Куратов Л.В., Богданов В.И. Клиника, диагностика и хирургическое лечение катехоламин-продуцирующих опухолей // Советская медицина. – 1979. – Т. 42. – № 12. – С. 70–75. [Kazeev KN, Kuratev LV, Bogdanov VI. *Klinika, diagnostika i khirurgicheskoe lechenie katekholaminproduktivnykh opukholey*. *Sov Med*. 1979;42(12):70-75. (In Russ.)]
 18. Корчагин А.А. Особенности синдрома зависимости от опиоидов у больных с коморбидными психическими расстройствами: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб.: 2004. [Korchagin AA. *Osobennosti sindroma zavisimosti ot opioidov u bol'nykh s komorbidnymi psikhicheskimi rasstroystvami* [dissertation]. Saint Petersburg; 2004. (In Russ.)]
 19. Косинский В.П. Опыт применения Пирроксана при лечении депрессивных состояний. В кн.: *Вегетативно-сосудистая патология при воздействии факторов внешней среды: сборник научных трудов*. – Ленинград, 1982. – С. 84–87 [Kosinskiy VP. *Opyt primeneniya Pirroksana pri lechenii depressivnykh sostoyaniy*. In: *Vegetativno-sosudistaya patologiya pri vozdeystvii faktorov vneshney sredy: sbornik nauchnykh trudov*. Leningrad; 1982. P. 84-87. (In Russ.)]
 20. Крылов С.С., Старых Н.Т. Фармакологическая характеристика пирроксана // *Фармакология и токсикология*. – 1973. – Т. 36. – № 4. – С. 396–399. [Krylov SS, Starykh NT. *Farmakologicheskaya kharakteristika pirroksana*. *Farmakol Toksikol*. 1973;36(4): 396-399. (In Russ.)]
 21. Лелевич В.В., Пронько П.С., Лиопо А.В., Денисковец А.А. Действие антиалкогольных веществ на фармакокинетику этанола // *Фармакология и токсикология*. – 1989. – Т. 52. – № 4. – С. 85–88. [Lelevich VV, Pron'ko PS, Liopo AV, Deniskovets AA. *Deystvie antialkogol'nykh veshchestv na farmakokinetiku etanola*. *Farmakol Toksikol*. 1989;52(4):85-88. (In Russ.)]
 22. Мазо Г.Э., Незнанов Г.Э. Терапевтически резистентные депрессии. – СПб., 2012. [Mazo GE, Neznanov GE. *Terapevticheski rezistentnyye depressii*. Saint Petersburg; 2012. (In Russ.)]
 23. Машковский М.Д. Лекарственные средства: в 2-х томах. Т. 1. – М.: Медицина, 1988. – 624 с. [Mashkovskiy MD. *Lekarstvennyye sredstva: v 2-kh tomakh*. Vol. 1. Moscow: Meditsina; 1988. 624 p. (In Russ.)]
 24. Мащенко В.Т. Терапевтическая эффективность пирроксана в зависимости от форм вегетативных пароксизмов. В кн.: *Труды Ленинградского санитарно-гигиенического институтата*. Т. 118. – Ленинград, 1977. – С. 34–38. [Mashchenko VT. *Terapevticheskaya effektivnost' pirroksana v zavisimosti ot form vegetativnykh paroksizmov*. In: *Trudy Leningradskogo sanitarno-gigienicheskogo institutata*. Vol. 118. Leningrad; 1977. p. 34-38. (In Russ.)]
 25. Найденова Н.Г. Терапия зависимостей у подростков // *Вопросы наркологии*. – 2005. – № 4–5. – С. 30–36. [Naydenova NG. *Terapiya zavisimostey u podrostkov*. *Voprosy narkologii*. 2005;(4-5):30-36. (In Russ.)]
 26. Новиков В.С., Шустов Е.Б., Горанчук В.В. Коррекция функциональных состояний при экстремальных воздействиях. – СПб: Наука, 1998. [Novikov VS, Shustov EB, Goranchuk VV. *Korreksiya funktsional'nykh sostoyaniy pri ekstremal'nykh vozdeystviyakh*. Saint Petersburg: Nauka; 1998. (In Russ.)]
 27. Нуллер Ю.Л., Остроумова М.Н., Косинский В.П. Показатели дексаметазонового теста у пациентов с аффективными расстройствами после приема нейро- и психотропных средств // *Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 1990. – Т. 90. – № 12. – С. 62–67. [Nuller YL, Ostroumova MN, Kosinskiy VP. *Pokazateli deksametazonovogo testa u patsientov s affektivnymi rasstroystvami posle priema neyro- i psikhotropnykh sredstv*. *Zhurnal nevropatologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 1990;90(12):62-67. (In Russ.)]
 28. Паткина Н.А., Звартау Э.Э. Влияние психотропных средств на манифестацию синдрома морфиновой абстиненции у мышей // *Фармакология и токсикология*. – 1980. – Т. 43. – № 1. – С. 19–23. [Patkina NA, Evartau EE. *Vliyanie psikhotropnykh sredstv na manifestatsiyu sindroma morfinovoy abstinentsii u myshey*. *Farmakol Toksikol*. 1980;43(1):19-23. (In Russ.)]
 29. Патент РФ на изобретение № 601008А1/ 05.04.1978. Пятницкая И.Н., Иванов В.И., Боровкова Н.К., Найденова Н.Г. Средство для лечения алкоголизма «пирроксан». [Patent RUS № 601008A1/ 05.04.1978. Pyatnitskaya IN,

- Ivanov VI, Borovkova NK, Naydenova NG. Sredstvo dlya lecheniya alkogolizma "pirroksan". (In Russ.)
30. Софронов А.Г. Сравнительная оценка эффективности адренергических средств в комплексном лечении опиатного абстинентного синдрома // Психофармакология и биологическая наркологию. – 2007. – Т. 7. – № 2. – С. 1962. [Sofronov AG. Sravnitel'naya otsenka effektivnosti adrenergicheskikh sredstv v kompleksnom lechenii opiatnogo abstinentnogo sindroma. *Psychopharmacology & biological narcology*. 2007;7(2):1962. (In Russ.)]
 31. Софронов А.Г., Корчагин А.А., Коряковский С.В., Гашев Д.В. Сравнительная оценка эффективности пирроксана и клофелина в комплексном лечении опиатного абстинентного синдрома // Психофармакология и биологическая наркологию. – 2002. – № 1–2. – С. 111–116. [Sofronov AG, Korchagin AA, Koryakovskiy SV, Gashev DV. Sravnitel'naya otsenka effektivnosti pirroksana i klofelina v kompleksnom lechenii opiatnogo abstinentnogo sindroma. *Psychopharmacology & biological narcology*. 2002;(1-2):111-116. (In Russ.)]
 32. Софронов А.Г., Шабанов П.Д. Пирроксан в комплексном лечении опиатной и алкогольной зависимости. Методические рекомендации для врачей. – СПб.: ВмедА, 2001. – 24 с. [Sofronov AG, Shabanov PD. Pirroksan v kompleksnom lechenii opiatnoy i alkogol'noy zavisimosti. Metodicheskie rekomendatsii dlya vrachey. Saint Petersburg: VmedA; 2001. 24 p. (In Russ.)]
 33. Субханбердина А.С. Купирование алкогольного абстинентного синдрома пирроксаном // Здравоохранение Казахстана. – 1982. – Т. 7. – № 486. – С. 67–70. [Subkhanberdina AS. Kupirovanie alkogol'nogo abstinentnogo sindroma pirroksanom. *Zdravookhranenie Kazakhstana*. 1982;7(486):67-70. (In Russ.)]
 34. Судаков К.В. Механизмы застойных изменений химических свойств структур мозга при эмоциональном стрессе (обзор) // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1992. – Т. 92. – № 5–12. – С. 102–107. [Sudakov K.V. Mekhanizmy zastoynykh izmeneniy khimicheskikh svoystv struktur mozga pri emotsional'nom stresse (obzor). *Zhurnal nevropatologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 1992;92(5-12):102-107. (In Russ.)]
 35. Уткин С.И. Алкогольные психозы // Лечащий врач. – 2003. – № 4. – С. 26–32. [Utkin SI. Alkogol'nye psikhozy. *Practitioner*. 2003;(4):26-32. (In Russ.)]
 36. Чиркова А.С., Чирков А.И., Войт Н.С. Влияние пирроксана на поведенческие и нейрогормональные проявления эмоционального стресса у обезьян // Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. – 1987. – Т. 37. – № 4. – С. 762–765. [Chirkova AS, Chirkov AI, Voyt NS. Vliyanie pirroksana na povedencheskie i neyrogormonal'nye proyavleniya emotsional'nogo stressa u obez'yan. *Zh Vyssh Nerv Deiat Im I P Pavlova*. 1987;37(4):762-765. (In Russ.)]
 37. Шабанов П.Д. Наркологию: руководство для врачей. 2-е издание. – М.: Гэотар-Медиа, 2012. – 852 с. [Shabanov PD. Narkologiya: rukovodstvo dlya vrachey. 2nd ed. Moscow: Geotar-Media; 2012. 852 p. (In Russ.)]
 38. Шабанов П.Д. Психофармакология. – СПб.: Н-Л, 2008. – 464 с. [Shabanov PD. Psikhofarmakologiya. Saint Petersburg: N-L; 2008. 464 p. (In Russ.)]
 39. Шабанов П.Д. Руководство по наркологию. – СПб.: Лань, 1998. – 352 с. [Shabanov PD. Rukovodstvo po narkologii. Saint Petersburg: Lan'; 1998. 352 p. (In Russ.)]
 40. Шабанов П.Д., Анохин А.Г. Оценка противоукачивающих свойств пирроксана и дименгидрината у человека при максимальной и субмаксимальной статокINETической нагрузке // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2005. – Т. 68. – № 3. – С. 50–55. [Shabanov PD, Anokhin AG. Evaluation of anti-seasick properties of pyrrroxan and dimenhydrinate under conditions of maximal and submaximal statokinetic load in humans. *Eksp Klin Farmakol*. 2005;68(3):50-55. (In Russ.)]
 41. Шабанов П.Д., Гончаров О.В. Восстановительное лечение нарушений памяти и внимания у больных с алкогольной зависимостью // Наркологию. – 2002. – Т. 1. – № 4. – С. 38–42. [Shabanov PD, Goncharov OV. Vosstanovitel'noe lechenie narusheniy pamyati i vnimaniya u bol'nykh s alkogol'noy zavisimost'yu. *Narkologiya*. 2002;1(4):38-42. (In Russ.)]
 42. Шепотинский В.И., Микашинович З.И., Шапиро Г.А., Иванова О.В. Функциональные биохимические изменения и их фармакологическая коррекция пирроксаном при почечной ишемии // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 1989. – Т. 33. – № 4. – С. 24–27. [Shepotinivskiy VI, Mikashinovich ZI, Shapiro GA, Ivanova OV. Funktsional'nye biokhimitscheskie izmeneniya i ikh farmakologicheskaya korrektsiya pirroksanom pri pochechnoy ishemii. *Patol Fiziol Eksp Ter*. 1989;33(4):24-27. (In Russ.)]
 43. Энтин Г.М. Лечение алкоголизма. – М.: Медицина, 1990. [Entin GM. Lechenie alkogolizma. Moscow: Meditsina; 1990. (In Russ.)]
 44. Юхлова Н.А. Опыт применения адреноблокаторов при лечении больных сахарным диабетом // Вопросы эндокринологии. – 1978. – № 5. – С. 3–7. [Yukhlova NA. Opyt primeneniya adrenoblokatorov pri lechenii bol'nykh sakharnym diabetom. *Voprosy endokrinologii*. 1978;(5):3-7. (In Russ.)]
 45. Gupta RK. Major depression: an illness with objective physical signs. *World J Biol Psychiatry*. 2009;10(3):196-201. <https://doi.org/10.1080/15622970902812072>.
 46. Huffman JC, Stern TA. Neuropsychiatric consequences of cardiovascular medications. *Dialogues Clin Neurosci*. 2007;9(1):29-45.
 47. Katsouri L, Vizcaychipi MP, McArthur S, et al. Prazosin, an alpha(1)-adrenoceptor antagonist, prevents memory deterioration in the APP23 transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2013;34(4):1105-1115. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2012.09.010>.
 48. Porsteinsson AP, Antonsdottir IM. An update on the advancements in the treatment of agitation in Alzheimer's disease. *Expert Opin Pharmacother*. 2017;18(6):611-620. <https://doi.org/10.1080/14656566.2017.1307340>.

49. Stahl SM. Role of alpha1 adrenergic antagonism in the mechanism of action of iloperidone: reducing extrapyramidal symptoms. *CNS Spectr.* 2013;18(6):285-288. <https://doi.org/10.1017/S1092852913000850>.
50. Stahl SM, Morrissette DA. *Case Studies: Stahl's Essential Psychopharmacology*. Cambridge: Cambridge University Press; 2011.
51. Wadenberg ML, Hertel P, Fernholm R, et al. Enhancement of antipsychotic-like effects by combined treatment with the alpha1-adrenoceptor antagonist prazosin and the dopamine D2 receptor antagonist raclopride in rats. *J Neural Transm (Vienna)*. 2000;107(10):1229-1238. <https://doi.org/10.1007/s007020070036>.

◆ Информация об авторе

Петр Дмитриевич Шабанов — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии. Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург. E-mail: pdshabanov@mail.ru.

◆ Information about the author

Petr D. Shabanov — Dr. Med. Sci. (Pharmacology), Professor and Head, Department of Pharmacology. S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia. E-mail: pdshabanov@mail.ru.