

Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности применения препарата пророксан в комплексной терапии генерализованного тревожного расстройства

О.В. Гончаров^{1✉}, <https://orcid.org/0009-0000-5272-2038>, ovg2804@gmail.com

Ж.В. Береза², <https://orcid.org/0000-0001-7941-9274>, j.bereza@yandex.ru

Е.О. Гончарова³, <https://orcid.org/0009-0002-8416-9999>, geo0103@yandex.ru

Д.И. Тихомиров¹, <https://orcid.org/0009-0000-8088-0543>

¹ Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева; 192019, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 3

² Медицинский центр «Бехтерев»; 197371, Россия, Санкт-Петербург, ул. Королева, д. 48, к. 5

³ Медицинский центр «Нейробаланс»; 197198, Россия, Санкт-Петербург, Большой проспект Петроградской стороны, д. 18

Резюме

Введение. Клиническая картина генерализованного тревожного расстройства характеризуется диффузным беспокойством, мышечным напряжением и множественными симптомами гиперактивности симпатического отдела вегетативной нервной системы. Являясь альфа-адреноблокатором, пророксан может снижать гиперактивность вегетативной нервной системы, тем самым уменьшая выраженность тревоги и ее соматических симптомов.

Цель. Оценить эффективность препарата пророксан в коррекции вегетативных нарушений у пациентов с генерализованным тревожным расстройством по сравнению с плацебо.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 100 чел.: 50 чел. исследовательской группы получали селективный ингибитор обратного захвата серотонина эсциталопрам + пророксан, 50 чел. контрольной группы получали селективный ингибитор обратного захвата серотонина эсциталопрам + плацебо. Диагноз «генерализованное тревожное расстройство» выставлялся на основании критериев МКБ-10. Проведена психометрическая оценка по шкале Монтгомери – Асберга (только на визите скрининга). Осуществлялась еженедельная психометрическая оценка по шкале тревоги Гамильтона, шкале SCL-90-R SOM для оценки соматических проявлений тревоги, шкалам общего клинического впечатления (тяжесть заболевания CGI-S и общее улучшение состояния CGI-I).

Результаты. В процессе исследования по шкале CGI-S отмечено статистически значимое снижение среднего значения в обеих группах, однако более выраженное – в группе пророксана ($p < 0,05$); по шкале CGI-I отмечено более выраженное улучшение в первую неделю лечения в группе пророксана ($p < 0,05$). По шкале HAM-A также отмечено более значимое снижение тревоги в группе пророксана, чем в группе плацебо ($p < 0,05$). По шкале SCL-90-R SOM отмечено снижение среднего значения в обеих группах, более выраженное – в группе пророксана, что подтверждает влияние препарата на вегетативные симптомы тревоги ($p < 0,05$).

Обсуждение. В ходе исследования подтверждено превосходство применения пророксана совместно с эсциталопрамом в контексте редукции соматических проявлений тревоги (значимое снижение по шкале SCL-90-R SOM). Таким образом, цель исследования достигнута в полной мере.

Заключение. Полученные результаты подтверждают превосходство комбинированной терапии эсциталопрамом и пророксаном в лечении генерализованного тревожного расстройства в сравнении с монотерапией. Преимуществами пророксана выступили отсутствие седативного эффекта и в целом хорошая переносимость, а также отсутствие синдрома отмены и купирование вегетативных проявлений тревоги.

Ключевые слова: анксиолитики, бензодиазепины, адреноблокаторы, транквилизаторы, соматические симптомы тревоги

Благодарности. Авторы выражают признательность компании «Фармамед» за поддержку исследования.

Для цитирования: Гончаров ОВ, Береза ЖВ, Гончарова ЕО, Тихомиров ДИ. Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности применения препарата пророксан в комплексной терапии генерализованного тревожного расстройства. *Медицинский совет*. 2023;17(23):113–121. <https://doi.org/10.21518/ms2023-495>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Double blind randomized placebo-controlled study of the efficacy and safety of proroXan in the complex therapy of generalized anxiety disorder

Oleg V. Goncharov¹, <https://orcid.org/0009-0000-5272-2038>, ovg2804@gmail.com

Zhanna V. Bereza², <https://orcid.org/0000-0001-7941-9274>, j.bereza@yandex.ru

Elizaveta O. Goncharova³, <https://orcid.org/0009-0002-8416-9999>, geo0103@yandex.ru

Dmitriy I. Tikhomirov⁴, <https://orcid.org/0009-0000-8088-0543>

¹ Bekhterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology; 3, Bekhterev St., St Petersburg, 192019, Russia

² Medical Center "Bekhterev"; 48, Bldg. 5, Korolyov St., St Petersburg, 197371, Russia

³ Medical Center "Nevrobalans"; 18, Bolshoy Prospekt Petrogradskoy Storony, St Petersburg, 197198, Russia

Abstract

Introduction. The clinical picture of generalized anxiety disorder is characterized by diffuse anxiety, muscle tension and multiple symptoms of hyperactivity of the sympathetic part of the autonomic nervous system. As an alpha-adrenoblocker, proroXan can reduce the hyperactivity of the autonomic nervous system, thereby reducing the severity of anxiety and its somatic symptoms.

Aim. To evaluate the efficacy of proroXan in the correction of autonomic disorders in patients with generalized anxiety disorder compared to placebo.

Materials and methods. 100 people participated in the study: 50 – in the study group received the SSRI escitalopram, 50 – in the control group received SSRI + placebo. The diagnosis of generalized anxiety disorder was made on the basis of ICD-10 criteria. Psychometric assessment using the Montgomery-Asberg scale was performed (only at the screening visit). Weekly psychometric evaluation was performed using the Hamilton anxiety scale, the SCL-90-R scale to assess somatic manifestations of anxiety, and general clinical impression scales (CGI-S disease severity and CGI-I general improvement).

Results. In the course of the study, statistically significant decrease in the mean value of CGI-S scale was observed in both groups, however, more pronounced in the proroXan group ($p < 0.05$); in the CGI-I scale, more pronounced improvement was observed in the first week of treatment in the proroXan group ($p < 0.05$). The HAM-A scale also showed a more significant reduction in anxiety in the proroXan group than in the placebo group ($p < 0.05$). The SCL-90-R SOM scale showed a decrease in the mean value in both groups, more pronounced in the proroXan group, which confirms the effect of the drug on autonomic symptoms of anxiety ($p < 0.05$).

Conclusions. The obtained results confirm the superiority of combination therapy with escitalopram and proroXan in the treatment of generalized anxiety disorder compared to monotherapy. The advantages of proroXan were the absence of sedative effect and, in general, good tolerability, absence of withdrawal syndrome and control of vegetative manifestations of anxiety.

Keywords: anxiolytics, benzodiazepines, adrenergic blockers, tranquilizers, somatic anxiety symptoms

Acknowledgments. The authors wish to express their gratitude to Pharmamed for their support in conducting the study.

For citation: Goncharov OV, Bereza ZhV, Goncharova EO, Tikhomirov DI. Double blind randomized placebo-controlled study of the efficacy and safety of proroXan in the complex therapy of generalized anxiety disorder. *Meditinskiy Sovet*. 2023;17(23):113–121. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-495>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Распространенность генерализованного тревожного расстройства (ГТР) в популяции варьирует от 0,1 до 8,5% и в среднем составляет около 5% случаев среди взрослого населения [1–3]. Клиническая картина ГТР представлена тремя характерными группами симптомов:

1) диффузно генерализованным беспокойством и опасениями, которые пациенту трудно контролировать и которые длятся дольше, чем обычно, раздражительностью, повышенной бдительностью, трудностями сосредоточения и чувствительностью к шуму;

2) мышечным напряжением, которое может выражаться тремором, неспособностью расслабиться, повышенным мышечным тонусом, ноющими мышечными болями,

ригидностью мышц, особенно спины и плечевой области, головной болью;

3) гиперактивностью вегетативной нервной системы, которая выражается потоотделением, тахикардией, сухостью во рту, дискомфортом в эпигастрии, головокружением, ощущением давящих болей и дискомфорта за грудной, затрудненностью вдоха (в противоположность затрудненности выдоха при астме), чувством удушья и такими последствиями гипервентиляции, как сердцебиение, ощущение перебоев в работе сердца, пульсация шейных сосудов [4, 5].

В качестве средств первой линии в лечении ГТР рекомендованы антидепрессанты группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) [6, 7]. Частым и усложняющим начало терапии препаратами

данной группы является временный эффект усиления тревоги и ее соматических проявлений, в связи с чем рекомендовано дополнительное назначение анксиолитических препаратов в течение первых 2 нед. приема СИОЗС. С этой целью традиционно применялись препараты из группы бензодиазепинов, однако их прием зачастую сопровождается избыточным седативным эффектом и риском формирования зависимости [8, 9]. В связи с многообразием аффективных и вегетативных нарушений, характерных для ГТР, представляется актуальным поиск новых схем фармакотерапии, сочетающих традиционно используемые антидепрессанты и препараты, оптимизирующие работу вегетативной нервной системы.

Пророксан – препарат, обладающий альфа-адреноблокирующим действием, – был разработан в 1970-х гг. в Институте токсикологии Минздрава СССР [10]. Пророксан использовался преимущественно как средство лечения диэнцефальных расстройств по типу вегетативных кризов. Также было обнаружено, что альфа-адреноблокаторы эффективны в комплексной терапии алкогольной и опиоидной зависимости [11, 12]. Этот факт послужил толчком к применению пророксана в области наркологии. Однако, учитывая специфику механизма действия пророксана, представляется обоснованным рассмотреть его применение при иных состояниях, включающих вегетативные нарушения.

Основными точками приложения пророксана в центральной нервной системе являются голубоватое пятно, лимбические структуры, а также задние ядра гипоталамуса, регулирующие активность симпатического отдела вегетативной нервной системы. Блокируя альфа-адренорецепторы, пророксан оказывает клинически значимое вегетостабилизирующее, противотревожное и легкое седативное действие, что позволяет рассматривать его как дневной транквилизатор [13]. Таким образом, применение пророксана приводит к значимому снижению тревоги и беспокойства, уменьшению выраженности характерных вегетативных проявлений психоэмоционального напряжения [14]. Пророксан снижает повышенное артериальное давление, уменьшает частоту сердечных сокращений, сопровождающих активацию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси при тревожных расстройствах [15].

Важным компонентом действия пророксана является его стресс-протективный эффект, т. е. способность предотвращать последствия психоэмоционального напряжения, а не только ликвидировать его вегетативные проявления [16]. Наиболее яркие клинические эффекты психофармакологического действия пророксана были получены у пациентов, страдающих алкогольной, опиоидной или никотиновой зависимостью [15]. Конечные эффекты сводятся к устранению тревоги, страха, беспокойства, а также их вегетативных и гормональных проявлений. Это позволяет рассматривать пророксан как дневной транквилизатор, так как избыточный седативный эффект не характерен для данного препарата. Однако при использовании транквилизаторов наблюдается ряд эффектов, не отмеченных при использовании

пророксана: противосудорожный и миорелаксирующий, нормализация ночного сна [17].

Пророксан широко используется в лечении синдромов отмены ряда психоактивных веществ – алкогольного (ААС), опиоидного абстинентного синдрома (ОАС), синдрома отмены вследствие употребления психостимуляторов [18]. Положительные эффекты пророксана продиктованы его альфа-адреноблокирующими свойствами, за счет чего достигается уменьшение соматовегетативных проявлений абстиненции. Его применение в комплексной терапии ААС приводит к более выраженной и быстрой редукции эмоциональных нарушений, уменьшению или устранению тревоги, раздражительности, дисфории и диссомнических нарушений в структуре ААС [19]. Также отмечена эффективность применения пророксана при ОАС в виде быстрой редукции тревоги, бессонницы, дисфории, возбуждения и патологического влечения [20].

Одним из важных аспектов применения пророксана в психиатрической практике является его эффективность при депрессивных расстройствах [21]. Наибольшего эффекта исследователям удалось достичь при комплексном лечении депрессий с тревожным компонентом, меньший эффект наблюдался при деперсонализационных депрессиях, и самый слабый эффект был показан при вялоапатических депрессиях [22].

Тревожные расстройства, как и депрессивные, сопровождаются клиническими признаками симпатикотонии, гиперкатехоламинемией, гиперкортизолемией и дисфункциональной активностью гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси [23].

Как было сказано выше, основными группами препаратов, применяемых для лечения пациентов, страдающих тревожными расстройствами, являются антидепрессанты и бензодиазепиновые транквилизаторы [8, 24]. Однако бензодиазепины имеют ряд существенных ограничений применения, в первую очередь речь идет о росте толерантности и высоком риске формирования зависимости, избыточном седативном эффекте, миорелаксации, риске парадоксальных реакций [25, 26]. Также одним из эффективных методов коррекции тревоги является применение центральных бета-блокаторов (пропранолол, атенолол, бисопролол) и центральных альфа-адреноблокаторов (празозин, доксазозин). Преимуществом данной группы препаратов является их быстрый анксиолитический эффект, отсутствие выраженной седации, миорелаксации, роста толерантности и нулевой риск формирования зависимости [27–29].

Цель исследования – оценить эффективность препарата пророксан в коррекции вегетативных нарушений у пациентов с ГТР по сравнению с плацебо.

Дополнительные цели исследования:

1) оценить эффективность действия препарата пророксан на уровень тревоги у пациентов с ГТР по сравнению с плацебо;

2) оценить эффективность препарата пророксан в отношении общего клинического впечатления и тяжести заболевания у пациентов с ГТР по сравнению с плацебо.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 100 чел. с ГТР, которые были распределены в 2 группы лечения: первая ($n = 50$) получала СИОЗС + пророксан, вторая ($n = 50$) – СИОЗС + плацебо; 37 (37%) участников – мужчины, 63 (63%) – женщины (табл. 1). Диагноз ГТР соответствовал диагностическим критериям Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10): F41.1 – генерализованное тревожное расстройство. Оценка вегетативных проявлений тревоги имплицитно проводилась при постановке диагноза (наличие соматических проявлений тревоги является диагностическим критерием ГТР). Все пациенты характеризовались наличием выраженных симптомов вегетативной нестабильности (головные боли, тремор, потливость и пр.). Средний возраст участников составил 36,88 года (37,08 года – в группе плацебо, 36,68 года – в группе пророксана).

Критерии включения:

- наличие подписанного информированного добровольного согласия на участие в исследовании;
- диагноз ГТР в соответствии с критериями МКБ-10 (показатель HAM-A не менее 18 баллов);
- возраст 25–50 лет;
- отказ от приема препаратов, обладающих анксиолитическим действием, за 14 суток до включения в исследование;
- свободное владение русским языком и способность заполнять требуемые опросники и шкалы.

Критерии невключения:

- манифестные формы психозов (включая аффективные психозы, шизоаффективное расстройство и шизофрению);
- депрессивные расстройства тяжелой степени (количество баллов по шкале Монтомери – Асберга не более 5);
- прием лекарственных психоактивных веществ: транквилизаторы, антидепрессанты, нейролептики, антиконвульсанты (снотворные, мелатонин) в течение 2 нед. до скрининга;

- выраженное интеллектуально-мнестическое снижение;
- выраженная соматическая патология (патология печени, почек, сердечно-сосудистой, нервной системы);
- беременность.

Критерии исключения:

- серьезные побочные эффекты;
- выявленная индивидуальная непереносимость препаратов или их компонентов;
- нарушение условий участия в программе: пропуск одного и более визитов или пропуск 2 и более приемов препарата подряд;
- выявление тяжелых неврологических или соматических заболеваний либо декомпенсация уже имеющихся заболеваний;
- необходимость приема пациентом психотропных препаратов, кроме предписанных исследованием;
- отказ от участия в исследовании.

Для оценки динамики психопатологических нарушений в процессе исследования использовались психометрический и статистический методы.

Для психометрической оценки использовались следующие шкалы и тесты:

- шкала Монтомери – Асберга (MADRS) – только на визите скрининга;
- оценка выраженности тревоги и ее вегетативных проявлений: проводилась с помощью шкалы тревоги Гамильтона (HAM-A);
- оценка вегетативных симптомов тревоги: проводилась с помощью опросника SCL-90-R, шкалы соматизации (SCL-90-R SOM);
- шкала общего клинического впечатления – тяжесть заболевания (CGI-S) и шкала общего клинического впечатления – общее улучшение состояния – эффективность терапии (CGI-I).

Статистический анализ данных осуществлялся с помощью базы данных в программном пакете IBM SPSS Statistics. Межгрупповые сравнения проводились при помощи однофакторного дисперсионного анализа

● Таблица 1. Распределение участников исследования по полу

● Table 1. Sex wise distribution of study subjects

Пол		Группа препарата		Всего
		Плацебо	Пророксан	
Мужской	Количество, n	20	17	37
	Доля, %	54,1	45,9	100,0
	Доля в группе препарата, %	40,0	34,0	37,0
Женский	Количество, n	30	33	63
	Доля, %	47,6	52,4	100,0
	Доля в группе препарата, %	60,0	66,0	63,0
Всего	Количество, n	50	50	100
	Доля, %	50,0	50,0	100,0
	Доля в группе препарата, %	100,0	100,0	100,0

с предварительной проверкой распределения на соответствие нормальному закону, а также была выполнена проверка равенства дисперсий.

Дизайн исследования: двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое. Исследование проводилось в течение 4 нед. с еженедельной психометрической оценкой состояния пациентов (всего 4 визита) и катamnестической оценкой через 12 нед. после включения пациента в исследование. С помощью компьютерной рандомизации пациенты были распределены в группы лечения (пророксан или плацебо). На визите рандомизации (1-й) пациентам, соответствующим критериям включения в исследование и подписавшим информированное добровольное согласие, было выдано 28 (+2) таблеток активного препарата Вегетрокс (пророксан) или плацебо (соответственно рандомизационному коду), а также 14 таблеток базового препарата эсциталопрам. На визите 3 пациентам было выдано 28 таблеток активного препарата или плацебо, а также 14 таблеток базового препарата эсциталопрам. На визите 4 выдано 56 таблеток базового препарата эсциталопрам. В процессе исследования на каждом визите (еженедельно) проводилась клиническая (с помощью структурированных клинических интервью) и психометрическая (с помощью квантифицированных шкал) оценка состояния пациентов. На визите 5 проводилось телефонное интервьюирование на предмет переносимости терапии и выявления возможных нежелательных лекарственных явлений с целью оценки безопасности исследуемого препарата. 29 октября 2022 г. было получено одобрение локального этического комитета (№SMC10/22).

Методика терапии. Все пациенты были разделены на 2 группы, которые получали базовую терапию СИОЗС в виде препарата эсциталопрам в дозе 10 мг/сут в течение 12 нед. Первая группа, помимо базовой терапии СИОЗС, получала альфа-адреноблокатор пророксан в дозе 30 мг/сут в таблетках 4 нед. Вторая группа, помимо эсциталопрама, получала плацебо, выглядящее идентично пророксану.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В процессе исследования в обеих группах отмечалось постепенное клиническое улучшение, что нашло отражение в психометрических шкалах исследования (табл. 2). Полученные результаты отображены на приведенных графиках (рисунк). По шкале CGI-S отмечено статистически значимое снижение среднего значения в обеих группах, однако более выраженное – в группе пророксана ($p < 0,05$) (рис. А); по шкале CGI-I отмечено более выраженное улучшение клинического состояния в первую неделю лечения в группе пророксана ($p < 0,05$) (рис. В). По шкале HAM-A также отмечено более значимое снижение тревоги в группе пророксана, чем в группе исследования ($p < 0,05$) (рис. С). По шкале SCL-90-R SOM динамика изменений представлена снижением среднего значения в обеих группах, более выраженное – в группе пророксана ($p < 0,05$) (рис. D).

Интегрированный показатель по шкале SCL-90 также снизился в обеих группах со значимой разницей в пользу группы пророксана ($p < 0,05$) (рис. E).

ОБСУЖДЕНИЕ

Исследования фармакодинамики пророксана демонстрируют его значимый эффект в отношении снижения активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и симпатического отдела вегетативной нервной системы [30–32]. Как было сказано выше, именно гиперактивация симпатической части вегетативной нервной системы, гиперкортизолемиа, гиперкатехоламинемия являются материальным субстратом переживания тревоги и беспокойства. Таким образом, обоснованным является применение адреноблокирующих препаратов с целью коррекции тревожных расстройств.

ГТР – одно из самых распространенных психических нарушений, поражающих разные возрастные группы. Золотым стандартом лечения данного заболевания является применение антидепрессантов из группы СИОЗС, однако их эффект отсрочен по времени, а первые недели приема могут сопровождаться усилением тревожной симптоматики. Данный факт диктует необходимость применения анксиолитических препаратов в первые недели приема антидепрессантов с целью достижения быстрого клинически значимого улучшения состояния. Как было сказано выше, традиционно применяемые для этой цели бензодиазепины характеризуются значимыми побочными эффектами, существенно влияющими на качество жизни.

Адреноблокирующие препараты представляются качественной альтернативой традиционным анксиолитическим. В проведенном исследовании пророксан как альфа-адреноблокатор продемонстрировал статистически значимое снижение психометрических показателей тревоги и беспокойства, соматических проявлений тревоги, а также улучшение общего клинического впечатления по сравнению с монотерапией антидепрессантом из группы СИОЗС эсциталопрамом. Также разница в улучшении психометрических показателей между группами, получавшими плацебо и пророксан, демонстрирует преимущество комбинированной терапии ГТР в сравнении с монотерапией эсциталопрамом. Следует отметить, что на фоне комбинированной терапии в первые недели отмечено более выраженное клиническое улучшение, чем в группе, получавшей монотерапию антидепрессантом. Отдельного внимания заслуживает динамика показателей соматизации по шкале SCL-90-R SOM. На этапе скрининга пациенты в обеих группах характеризовались высокими показателями соматизации, что отображало выраженность соматических симптомов тревоги (головные боли, тремор, потливость, нарушения работы желудочно-кишечного тракта и пр.). Как видно из приведенной табл. 2 и рис. D, применение пророксана характеризуется более выраженным снижением соматических проявлений тревоги как в течение первой недели лечения, так и в последующем.

● **Таблица 2.** Динамика показателей психометрических шкал (средних, минимальных и максимальных значений)
 ● **Table 2.** Changes in scores for psychometric scales (mean, minimum and maximum values)

Показатель	Плацебо			Пророксан			Р
	Мин.	Среднее	Макс.	Мин.	Среднее	Макс.	
Визит 1							
CGI-S (тяжесть заболевания)	4	4,76	5	4	4,9	5	0,063
CGI-I (общее улучшение состояния, эффективность терапии)	-			-			-
HAM-A	24	33,4	42	26	36,32	44	0,007
SCL-90-R SOM	1,98	3,0162	3,62	1,97	3,1652	3,62	0,690
SCL-90, интегрированный показатель	0,91	1,3335	1,59	1,04	1,4125	-	0,022
Визит 2							
CGI-S (тяжесть заболевания)	4	4,68	5	2	3,16	5	0,000
CGI-I (общее улучшение состояния, эффективность терапии)	2	2,31	5	1	3,14	3	0,000
HAM-A	21	31,1	41	8	17,78	32	0,000
SCL-90-R SOM	1,95	2,9529	3,67	0,41	1,5799	2,99	0,000
SCL-90, интегрированный показатель	0,9	1,2909	1,59	0,22	0,8171	1,35	0,000
Визит 3							
CGI-S (тяжесть заболевания)	2	3,38	5	1	2,27	5	0,000
CGI-I (общее улучшение состояния, эффективность терапии)	1	3,02	4	1	2,90	4	0,267
HAM-A	10	19,9787	34	6	11,8367	19	0,000
SCL-90-R SOM	0,91	1,9429	3,28	0,06	1,1211	1,79	0,000
SCL-90, интегрированный показатель	0,6	0,8963	1,59	0,0	0,5648	0,79	0,000
Визит 4							
CGI-S (тяжесть заболевания)	1	2,49	4	1	1,18	2	0,000
CGI-I (общее улучшение состояния, эффективность терапии)	2	2,84	4	2	3,00	4	0,296
HAM-A	5	13,0435	21	2	4,7143	12	0,000
SCL-90-R SOM	0,02	1,3083	2,66	0,11	0,5660	1,69	0,000
SCL-90, интегрированный показатель	0,02	0,6167	1,08	0,00	0,2756	0,77	0,000

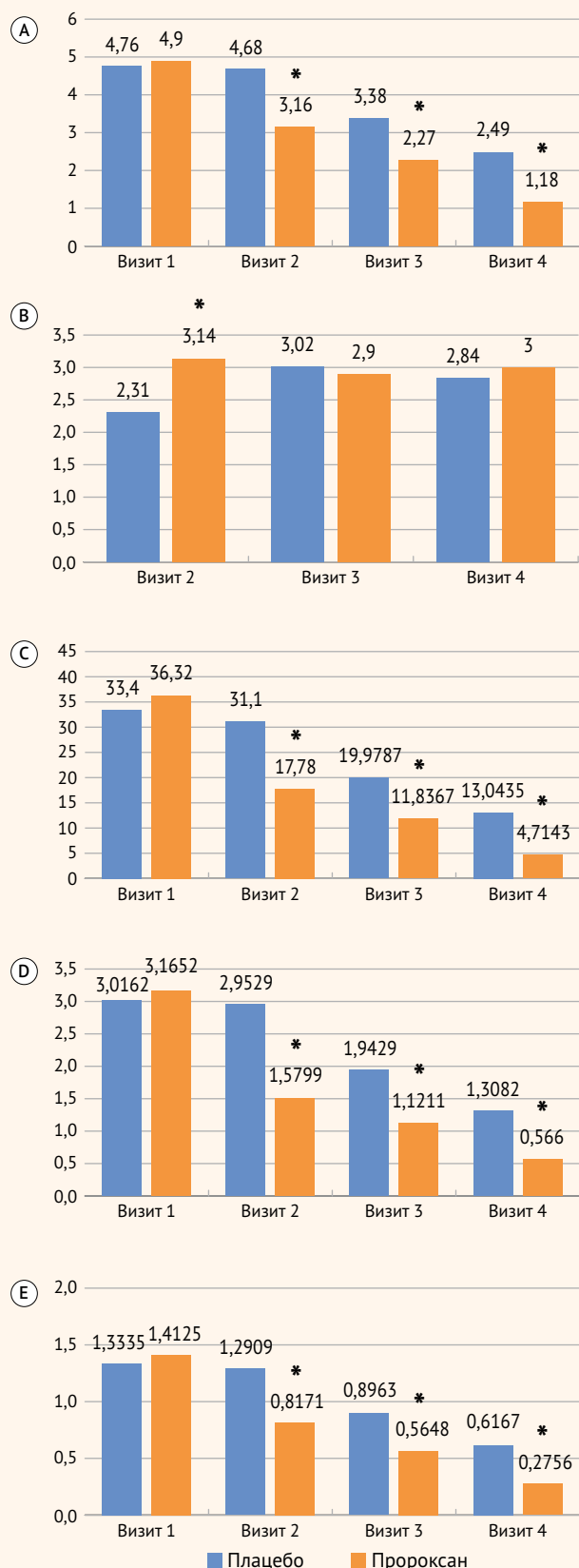
Таким образом, применение пророксана способствовало клинически значимому снижению тревоги, беспокойства и их соматических проявлений, особенно в течение первых недель приема. В связи с этим применение пророксана оправдано в качестве средства комбинированной терапии ГТР совместно с эсциталопрамом, при этом комбинированная терапия демонстрирует превосходство в виде более выраженной редукции тревоги, беспокойства, их соматических проявлений в сравнении с монотерапией антидепрессантом, особенно в первые недели лечения.

Исследование проводилось в рамках классического слепого рандомизированного плацебо-контролируемого дизайна, что является золотым стандартом оценки эффективности фармакологических средств.

В течение исследования один участник опытной группы был исключен на визите 3 в связи с нежелательным явлением, которое было представлено жалобами на головокружение и сниженное артериальное давление. В группе плацебо 4 чел. также покинули исследование на визите 2 в связи с нежелательными лекарственными реакциями в виде головокружения, изжоги

● **Рисунок.** Динамика средних значений показателей психометрических шкал

● **Figure.** Changes in mean scores for psychometric scales



А – CGI-S; Б – CGI-I; В – HAM-A; Г – SCL-90-R SOM; Е – SCL-90, интегрированный показатель.
* Статистически значимые различия.

и тошноты, вероятно, связанными с приемом эсциталопрама.

Ограничениями исследования являются отсутствие сравнения эффективности пророксана с другими адreno-блокаторами, преимущественно центральными бета-адreno-блокаторами (пропранолол, атенолол, биспролол) и альфа-адreno-блокаторами (празозином, доксазолином), а также дневными транквилизаторами (гидроксизин, тофизопам, буспирон). В связи с этим представляется необходимым продолжить оценку пророксана в рамках сравнительных исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Препаратами первой линии при ГТР являются антидепрессанты группы СИОЗС. Отсроченное наступление клинически значимого эффекта и риск усиления тревоги в первые недели приема антидепрессантов определяют необходимость дополнительного назначения анксиолитиков. Наиболее часто применяемые с этой целью бензодиазепины характеризуются быстрым наступлением клинического эффекта, однако данные препараты часто могут вызывать сонливость, когнитивные нарушения, а также способствовать формированию зависимости, что может оказать существенное негативное влияние на качество жизни.

Распространенность ГТР и спектр побочных эффектов бензодиазепиновых анксиолитиков диктуют необходимость поиска альтернативных средств симптоматической коррекции тревоги. Как было продемонстрировано в ходе проведенного исследования, пророксан характеризуется быстрым и клинически значимым эффектом в отношении симптомов тревоги, а также улучшением общего клинического впечатления. Сравнение пророксана с плацебо продемонстрировало его превосходство перед монотерапией антидепрессантом в лечении ГТР. Отдельного внимания заслуживает эффективность пророксана в контексте коррекции вегетативных проявлений тревоги. Таким образом, пророксан может быть рекомендован как эффективное средство снижения тревоги и ее вегетативных симптомов при лечении ГТР.

В ходе исследования подтверждено превосходство комбинированной терапии эсциталопрамом и пророксаном в лечении ГТР в сравнении с монотерапией эсциталопрамом. Подтверждено превосходство применения пророксана совместно с эсциталопрамом в контексте редукции соматических проявлений тревоги (значимое снижение по шкале SCL-90-R SOM). Таким образом, цель исследования достигнута в полной мере.

Также были выявлены преимущества препарата пророксан: отсутствие седативного эффекта и привыкания, хорошая переносимость, отсутствие синдрома отмены. Таким образом, пророксан можно использовать в качестве прикрытия в начале приема СИОЗС, так как данный препарат уменьшает побочные эффекты от антидепрессантов этой группы, а также как монотерапию при лечении тревожных расстройств.



Поступила / Received 01.12.2023
Поступила после рецензирования / Revised 15.12.2023
Принята в печать / Accepted 17.12.2023

Список литературы / References

1. Вельтищев ДЮ, Марченко АС. Генерализованное тревожное расстройство: эпидемиология, патогенез, диагностика и фармакотерапия (обзор литературы). *Психические расстройства в общей медицине*. 2011;(1):56–63. Режим доступа: https://con-med.ru/magazines/psikhicheskie_rasstroystva_v_obshchey_meditsine/psikhicheskie_rasstroystva_v_obshchey_meditsine-01-2011/generalizovannoe_trevozhnoe_rasstroystvo_epidemiologiya_patogenez_diagnostika_i_farmakoterapiya_obzo.
2. Penninx BW, Pine DS, Holmes EA, Reif A. Anxiety disorders. *Lancet*. 2021;397(10277):914–927. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00359-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00359-7).
3. Szuhany KL, Simon NM. Anxiety Disorders: A Review. *JAMA*. 2022;328(24):2431–2445. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.22744>.
4. Вельтищев ДЮ. Диагностика и лечение генерализованного тревожного расстройства (обзор литературы). *Современная терапия психических расстройств*. 2018;(3):26–37. <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2018.46.16769>.
5. Veltishchev DYU. Diagnostics and treatment of generalized anxiety disorder (literature review). *Current Therapy of Mental Disorders*. 2018;(3):26–37. (In Russ.) <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2018.46.16769>.
6. DeMartini J, Patel G, Fancher TL. Generalized Anxiety Disorder. *Ann Intern Med*. 2019;170(7):ITC49–ITC64. <https://doi.org/10.7326/AITC201904020>.
7. Strawn JR, Geracioti L, Rajdev N, Clemenza K, Levine A. Pharmacotherapy for generalized anxiety disorder in adult and pediatric patients: an evidence-based treatment review. *Expert Opin Pharmacother*. 2018;19(10):1057–1070. <https://doi.org/10.1080/14656566.2018.1491966>.
8. Slee A, Nazareth I, Bondaronek P, Liu Y, Cheng Z, Freemantle N. Pharmacological treatments for generalised anxiety disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*. 2019;393(10173):768–777. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31793-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31793-8).
9. Ströhle A, Gensichen J, Domschke K. The Diagnosis and Treatment of Anxiety Disorders. *Dtsch Arztebl Int*. 2018;115(37):611–620. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2018.0611>.
10. Balon R, Starcevic V. Role of Benzodiazepines in Anxiety Disorders. In: Kim YK (ed.). *Anxiety Disorders. Advances in Experimental Medicine and Biology*. Vol 1191. Singapore: Springer; 2021, pp. 367–388. https://doi.org/10.1007/978-981-32-9705-0_20.
11. Быков ЮВ, Беккер РА. Минимизация когнитивных нарушений при электросудорожной терапии: реалии и перспективы (обзор литературы с комментариями и рекомендациями) (II часть: практическая). В *мире научных открытий*. 2016;(12):200–272. <https://doi.org/10.12731/wsd-2016-12-200-272>.
12. Выков ЮВ, Беккер РА. Minimizing ECT cognitive side effects: current clinical reality and future perspectives (a review of the literature with author comments and recommendations) part II (practical). In *the World of Scientific Discoveries*. 2016;(12):200–272. (In Russ.) <https://doi.org/10.12731/wsd-2016-12-200-272>.
13. Голубицкий АА, Назаров ИП, Модестов АА. *Способ стресс-протекторной ускоренной опиоидной детоксикации. Патент RU 2194538 C2, 20.12.2002*. Режим доступа: https://yandex.ru/patents/doc/RU2194538C2_20021220.
14. Пятницкая ИИ, Иванов ВИ, Боровкова НК, Найденова НГ. *Средство для лечения алкоголизма «пирроксан». Патент SU 601008 A1, 05.04.1978*. Режим доступа: https://yandex.ru/patents/doc/SU601008A1_19780405.
15. Новиков ВС, Голянич ВМ, Шустов ЕБ. *Коррекция функциональных состояний при экстремальных воздействиях*. СПб.: Наука; 1998. 544 с.
16. Судаков КВ. Механизмы стойких изменений химических свойств структур мозга при эмоциональном стрессе (обзор). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 1992;92(5-12):102–107.
17. Sudaakov KV. The mechanisms of the congestive changes in the chemical properties of the brain structures in emotional stress (a review). *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 1992;92(5-12):102–107. (In Russ.) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1338142/>.
18. Софронов АГ, Шабанов ПД. *Пирроксан в комплексном лечении опиатной и алкогольной зависимости*. СПб.: ВМедА; 2001. 24 с.
19. Анохин АГ, Шабанов ПД. Сравнительная эффективность противоукачивающих свойств пирроксана и дименгидрината у человека. *Психофармакология и биологическая наркология*. 2005;5(1):850–857. Режим доступа: <https://elibrary.ru/hspbtt>.
20. Anokhin AG, Shabanov PD. Comparative efficacy of antiseasick properties of pyroxane and dimenhydrinate in humans. *Psychopharmacology & Biological Narcology*. 2005;5(1):850–857. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/hspbtt>.
21. Шабанов ПД. *Психофармакология*. СПб.: Н-Л; 2008. 464 с.
22. Елагин РИ. Адренергические средства. Альфа-адреноблокаторы. *Consilium Provisorum*. 2003;(7):39–43.
23. Elagin RI. Adrenergic drugs. Alpha adrenergic blockers. *Consilium Provisorum*. 2003;(7):39–43. (In Russ.)
24. Субханбердина АС. Купирование алкогольного абстинентного синдрома пирроксаном. *Здравоохранение Казахстана*. 1982;(7):67–70.
25. Subkhanberdina AS. Relief of alcohol withdrawal syndrome with pyroxane. *Zdravookhraneniye Kazakhstana*. 1982;(7):67–70. (In Russ.)
26. Бабаян ЭА, Гонопольский МХ. *Наркология*. М.: Медицина; 1987. 336 с.
27. Быков ЮВ, Беккер РА, Резников МК. *Депрессии и резистентность*. М.: ИОР; ИФРА-М; 2013. 374 с.
28. Нуллер ЮЛ, Остроумова МН, Косинский ВП. Показатели дексаметазонового теста у пациентов с аффективными расстройствами после приема нейтро и психотропных средств. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 1990;90(12):62–67.
29. Nüller JuL, Ostroumova MN, Kosinskiy VP. Indicators of the dexamethasone test in patients with affective disorders after administration of neuro- and psychotropic drugs. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 1990;90(12):62–67. (In Russ.) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1982598/>.
30. 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>.
31. Scarella TM, Boland RJ, Barsky AJ. Illness Anxiety Disorder: Psychopathology, Epidemiology, Clinical Characteristics, and Treatment. *Psychosom Med*. 2019;81(5):398–407. <https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000691>.
32. Буркина ГН. Новый отечественный препарат пирроксан в терапии больных аллергическими дерматозами. *Вестник дерматологии и венерологии*. 1974;(12):63–67. Режим доступа: <https://elibrary.ru/zybyih>.
33. Burykina GN. New Soviet preparation of pyroxan in the treatment of patients with allergic dermatoses. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 1974;(12):63–67. (In Russ.) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4155562/>.
34. Ait-Daoud N, Hamby AS, Sharma S, Blevins D. A Review of Alprazolam Use, Misuse, and Withdrawal. *J Addict Med*. 2018;12(1):4–10. <https://doi.org/10.1097/ADM.0000000000000350>.
35. Huffman JC, Stern TA. Neuropsychiatric consequences of cardiovascular medications. *Dialogues Clin Neurosci*. 2007;9(1):29–45. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2007.9.1/jchuffman>.
36. Armstrong C, Kaplowicz MR. A Preliminary Investigation on the Effects of Atenolol for Treating Symptoms of Anxiety. *Mil Med*. 2020;185(11-12):e1954–e1960. <https://doi.org/10.1093/milmed/usaa170>.
37. Bajor LA, Balsara C, Osser DN. An evidence-based approach to psychopharmacology for posttraumatic stress disorder (PTSD) – 2022 update. *Psychiatry Res*. 2022;317:114840. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2022.114840>.
38. Алексеевич ЯИ, Кун НД. Влияние симпатолитика пирроксана на экскрецию катехоламинов при экспериментальном столбняк. *Фармакология и токсикология*. 1981;44(1):115–117.
39. Aleksevich Ial, Kun ND. Effect of the sympatholytic pyroxan on catecholamine excretion in experimental tetanus. *Farmakologiya i Toksikologiya*. 1981;44(1):115–117. (In Russ.) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7262293/>.
40. Чухловина МЛ. Особенности патогенеза, диагностики и лечения панических атак у лиц молодого возраста. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(3):37–41. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-3-37-41>.
41. Chukhlovina ML. Features of the pathogenesis, diagnosis, and treatment of panic attacks in young people. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(3):37–41. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-3-37-41>.
42. Боброва ВИ, Демченко АВ. Пароксизмальное течение синдрома вегетативной дисфункции. *Медицина неотложных состояний*. 2017;(8):93–97. <https://doi.org/10.22141/2224-0586.8.87.2017.121330>.
43. Bobrova VI, Demchenko AV. The paroxysmal course of autonomic dysfunction syndrome. *Emergency Medicine*. 2017;(8):93–97. (In Ukrainian) <https://doi.org/10.22141/2224-0586.8.87.2017.121330>.

Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Информация об авторах:

Гончаров Олег Валерьевич, к.м.н., старший научный сотрудник отделения терапии стационарных больных с аддитивными расстройствами, Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева; 192019, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 3; ovg2804@gmail.com

Бережа Жанна Владимировна, к. психол.н., врач-психиатр, заведующий отделением психиатрии, Медицинский центр «Бехтерев»; 197371, Россия, Санкт-Петербург, ул. Королева, д. 48, к. 5; j.bereza@yandex.ru

Гончарова Елизавета Олеговна, координатор клинических исследований, Медицинский центр «Нейробаланс»; 197198, Россия, Санкт-Петербург, Большой проспект Петроградской стороны, д. 18; geo0103@yandex.ru

Тихомиров Дмитрий Игоревич, младший научный сотрудник отделения амбулаторных больных с аддитивными расстройствами, Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева; 192019, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 3

Information about the authors:

Oleg V. Goncharov, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Department of Therapy of Inpatients with Addictive Disorders, Bekhterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology; 3, Bekhterev St., St Petersburg, 192019, Russia; ovg2804@gmail.com

Zhanna V. Bereza, Cand. Sci. (Psychol.), Psychiatrist, Head of the Department of Psychiatry, Medical Center "Bekhterev"; 48, Bldg. 5, Korolyov St., St Petersburg, 197371, Russia; j.bereza@yandex.ru

Elizaveta O. Goncharova, Clinical Research Coordinator, Medical Center "Nevrobalans"; 18, Bolshoy Prospekt Petrogradskoy Storony, St Petersburg, 197198, Russia; geo0103@yandex.ru

Dmitriy I. Tikhomirov, Junior Researcher of the Department of Outpatients with Addictive Pathology, Bekhterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology; 3, Bekhterev St., St Petersburg, 192019, Russia