

ПСИХИАТРИЯ

научно-практический журнал



A.S. Tiganov

psychiatry

Главный редактор

А.С. Тиганов, академик РАН, проф., д. м. н. (Москва, РФ)

Зам. гл. редактора Н.М. Михайлова, д. м. н. (Москва, РФ)

E-mail: mikhaylovanm@yandex.ru

Отв. секретарь Л.И. Абрамова, д. м. н. (Москва, РФ)

E-mail: L_Abramova@rambler.ru

Редакционная коллегия

Н.А. Бохан, член-корр. РАН, проф., д. м. н. (Томск, РФ)

О.С. Брусов, к. б. н. (Москва, РФ)

С.И. Гаврилова, проф., д. м. н. (Москва, РФ)

С.Н. Ениколопов, к. п. н. (Москва, РФ)

О.С. Зайцев, д. м. н. (Москва, РФ)

А.Ф. Изнак, проф., д. б. н. (Москва, РФ)

В.В. Калинин, проф., д. м. н. (Москва, РФ)

А.С. Карпов, к. м. н. (Москва, РФ)

Д.И. Кича, проф., д. м. н. (Москва, РФ)

Т.П. Ключник, проф., д. м. н. (Москва, РФ)

Г.И. Копейко, к. м. н. (Москва, РФ)

В.И. Крылов, проф., д. м. н. (Санкт-Петербург, РФ)

Н.А. Мазаева, проф., д. м. н. (Москва, РФ)

Е.В. Макушкин, проф., д. м. н. (Москва, РФ)

М.А. Морозова, д. м. н. (Москва, РФ)

Н.Г. Незнанов, проф., д. м. н. (Санкт-Петербург, РФ)

Г.П. Пантелеева, проф., д. м. н. (Москва, РФ)

С.Б. Середенин, академик РАН, проф., д. м. н. (Москва, РФ)

Н.В. Симашкова, д. м. н. (Москва, РФ)

А.Б. Смулевич, академик РАН, проф., д. м. н. (Москва, РФ)

Т.А. Солохина, д. м. н. (Москва, РФ)

В.К. Шамрей, проф., д. м. н. (Санкт-Петербург, РФ)

Иностранные члены

Н.А. Алиев, проф., д. м. н. (Баку, Азербайджан)

А.Ю. Клинцева, проф., к. б. н. (Делавэр, США)

В. Мачюлис, д. м. н. (Вильнюс, Литва)

О.А. Скугаревский, проф., д. м. н. (Минск, Белоруссия)

А.А. Шюркюте, к. м. н. (Вильнюс, Литва)

Editor-in-Chief

A.S. Tiganov, Academician of RAS, PhD, MD (Moscow, RF)

Deputy Editor-in-Chief N.M. Mikhaylova, PhD, MD

(Moscow, RF)

E-mail: mikhaylovanm@yandex.ru

Executive Secretary L.I. Abramova, PhD, MD (Moscow, RF)

E-mail: L_Abramova@rambler.ru

Editorial Board

N.A. Bokhan, Member Correspondent of RAS, PhD, MD (Tomsk, RF)

O.S. Brusov, PhD (Moscow, RF)

S.I. Gavrilova, Prof., PhD, MD (Moscow, RF)

S.N. Enikolopov, PhD (Moscow, RF)

O.S. Zaitsev, PhD, MD (Moscow, RF)

A.F. Iznak, Prof., PhD (Moscow, RF)

V.V. Kalinin, Prof., PhD, MD (Moscow, RF)

A.S. Karpov, PhD, MD (Moscow, RF)

D.I. Kicha, Prof., PhD, MD (Moscow, RF)

T.P. Klyushnik, Prof., PhD, MD (Moscow, RF)

G.I. Kopeyko, PhD, MD (Moscow, RF)

V.I. Krylov, Prof., PhD, MD (St. Petersburg, RF)

E.V. Makushkin, Prof., PhD, MD (Moscow, RF)

N.A. Masayeva, Prof., PhD, MD (Moscow, RF)

M.A. Morozova, PhD, MD (Moscow, RF)

N.G. Neznanov, Prof., PhD, MD (St. Petersburg, RF)

G.P. Panteleyeva, Prof., PhD, MD (Moscow, RF)

S.B. Seredenin, Academician of RAS, PhD, MD (Moscow, RF)

N.V. Simashkova, PhD, MD (Moscow, RF)

A.B. Smulevich, Academician of RAS, PhD, MD (Moscow, RF)

T.A. Solokhina, PhD, MD (Moscow, RF)

V.K. Shamrey, Prof., PhD, MD (St. Petersburg, RF)

Foreign Members of Editorial Board

N.A. Aliyev, PhD, MD (Baku, Azerbaijan)

A.Yu. Klintsova, Prof., PhD (Delaware, USA)

V. Matchulis, PhD, MD (Vilnius, Lithuania)

O.A. Skugarevsky, Prof., PhD, MD (Minsk, Byelorussia)

A.A. Shurkute, PhD, MD (Vilnius, Lithuania)

УДК 616.895.8; 616.89-02-085; 616.89-008.45

Пантогам актив как ноотропное средство нового поколения и его роль в оптимизации антипсихотической терапии больных шизофренией***Pantogam active as a new generation nootropic drug and its role in optimization of antipsychotic therapy in patients with schizophrenia***Абрамова Л.И., Пантелеева Г.П.
ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, РФAbramova L.I., Panteleyeva G.P.
FSBSI «Mental Health Reseach Centre», Moscow, RF

68

Цель обзора: историческая оценка включения Пантогама актив в психиатрическую практику и его места в усовершенствовании психофармакотерапии психических заболеваний.

Метод исследования: систематический обзор.

Содержание обзора: обсуждаются фармакологические и клинические свойства ноотропа последнего поколения Пантогама актив (группировочное название: D-, L-гопантенная кислота, активное вещество: рац-гопантенная кислота), детально анализируются результаты клинических исследований об эффективности Пантогама актив в комплексном назначении с нейролептиками у больных психотическими формами шизофрении. Рассматриваются рекомендации к назначению Пантогама актив с ориентировкой на разные аспекты его клинического действия, проявляющегося улучшающим метаболизм нейронов, мягким активирующим в сочетании с легким анксиолитическим, противосудорожным, нейропротекторным действиями, способностью корректировать и предупреждать развитие нежелательных побочных эффектов психотропной терапии (в том числе, нейролептических экстрапирамидных расстройств, ЭПР).

Вывод: обзор исследований позволяет обосновать рекомендации к назначению Пантогама актив как препарата выбора для широкого внедрения в практику лечения больных шизофренией для улучшения переносимости антипсихотической терапии и качества жизни пациентов.

Ключевые слова: ноотропные препараты; Пантогам актив; шизофрения; психотропный эффект; переносимость нейролептиков; побочные экстрапирамидные расстройства

The aim of the review was to evaluate the historical importance of nootropics introduction into psychiatric practice and their place in perfecting of pharmacotherapy of mental disorders.

Method: systematic review.

The contents of the review: pharmacological and clinical properties of the last generation nootropic drug Pantogam active (group name: D-, L-hopantenic acid, Active ingredient: rac-hopantenic acid) were discussed; the results of clinical studies of Pantogam active efficacy in complex prescription with antipsychotics in patients with psychotic forms of schizophrenia were analyzed in detail. Recommendations were considered for Pantogam active prescription with orientation at various aspects of its clinical effect, showing in mild activating action, improving neurons metabolism, in combination with mild anxiolytic, anticonvulsive, and neuroprotective effect, an ability to correct and to prevent the development of undesirable side effects of psychotropic psychotherapy (among them neuroleptic extrapyramidal symptoms).

Conclusion: recommendations were substantiated for Pantogam active prescription as drug of choice for broad introduction into the practice of antipsychotic treatment of patients with schizophrenia, for rising its tolerance and improvement of quality of life of patients.

Keywords: nootropics; Pantogam active; schizophrenia; psychotropic effect; antipsychotic tolerance; extrapyramidal side effects

Синтез психотропных средств, в том числе нейролептиков, и широкое внедрение в практику терапии психически больных в 50-х гг. прошлого столетия по праву оценено как «революционное событие в психиатрии». Впервые стало возможным оказывать патогенетическое лечебное воздействие на проявления и течение психических заболеваний, в том числе и эндогенных, в частности шизофрении. Их использование привело к существенным позитивным сдвигам

в динамических показателях оценки тяжести психического заболевания, которое в силу нозологической специфичности его базисных расстройств и дефицитарных личностных изменений тяжким бременем ложилось на семью пациентов и общество в целом. Под влиянием психотропных средств, и в первую очередь нейролептиков, впервые удалось добиться существенной редукции психотических симптомов со снижением длительности их эпизодов и сроков госпитализации,

увеличением продолжительности состояний ремиссии, с повышением уровня показателей социально-трудо-вой адаптации больных и в целом улучшением их качества жизни [1, 2].

Однако по мере разработки и увеличения числа представителей класса антипсихотиков с усовершенствованием спектра их психофармакологической активности обнаружилось, что в ходе применения нейролептиков неизбежно возникают нежелательные побочные эффекты их применения, которые сами по себе негативно отражались на физическом (соматическом), неврологическом и психическом здоровье пациентов, снижая эффект проводимой антипсихотической терапии и требуя дополнительного терапевтического вмешательства для их устранения [3–5].

Одним из путей в разрешении проблемы борьбы с побочными явлениями нейролептической терапии и усовершенствования методов ее эффективности явилось создание во второй половине XX в. (70-е гг.) нового класса соединений — ноотропов с селективным воздействием на интегративную деятельность центральной нервной системы (ЦНС), обладающих свойствами психонейрорегуляторов и активаторов деятельности головного мозга [6, 7]. Уже изучение клинических свойств и спектра действия родоначальника ноотропных средств — ноотропила (пирацетама) — обнаружило его способность не только повышать эффективность проводимой нейролептической психофармакотерапии в целом и преодолевать терапевтическую резистентность, но и улучшать переносимость психотропной терапии, купируя и предотвращая широкий спектр нежелательных побочных эффектов и осложнений (от соматовегетативных до неврологических и психических) [7–10]. В последующие годы указанные фармакотерапевтические аспекты эффективного лечебного использования ноотропов в комплексной терапии с нейролептиками были обнаружены в клиническом спектре действия и других представителей класса ноотропов, круг которых неизменно расширялся (Пантогам и др.) [11–16].

В последнее десятилетие при обсуждении путей оптимизации методов психофармакотерапии эндогенных психозов внимание психиатров неизменно привлекают клинические свойства ноотропа нового поколения Пантогама актив (рацемат гопантеновой кислоты) и результаты его использования в комплексной терапии больных шизофренией.

Оригинальный препарат Пантогам актив был разработан ООО «ПИК-ФАРМА» и зарегистрирован в 2008 г. в качестве ноотропного средства, он представляет собой рацемическую форму двух стереоизомеров (D- и L-) гопантеновой кислоты. Фармакотерапевтическое действие Пантогама актив как инновационного препарата связано с наличием в его химической структуре гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), которая непосредственно воздействует на ГАМК-рецепторно-канальный комплекс. Наличие L-изомера в рацемической смеси гопантеновой кислоты улучшает ее транспорт и взаимодействие с рецепторами ГАМК. При этом отличительным свойством Пантогама актив является уникальный меха-

низм рецепторного взаимодействия: помимо влияния на ГАМК-B-рецепторы, за счет L-изомера препарат взаимодействует с небензодиазепиновыми ГАМК-A-рецепторами, а также с D2-дофаминовыми рецепторами, что придает ему качественную новизну: помимо ноотропного, противосудорожного и мягкого активирующего эффектов, у Пантогама актив есть еще и легкое анксиолитическое действие [17–19].

Согласно инструкции и данным клинических исследований к основным фармакологическим свойствам препарата можно отнести следующие.

1. Пантогам актив хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер, влияет на нейротрансмиттерные системы в ЦНС: на основные звенья ГАМК-системы (улучшает ГАМК-ергическую синаптическую передачу в головном мозге, взаимодействуя с ГАМК-B-, небензодиазепиновыми ГАМК-A-рецепторами), а также на дофаминовую систему через D2-дофаминовые рецепторы.

2. Пантогам актив активно стимулирует анаболические процессы в нейронах, повышая устойчивость головного мозга к гипоксии и действию токсических веществ.

Вышеуказанные характеристики Пантогама актив обуславливают широкий спектр психотропных свойств препарата, которые позволяют рассматривать его как терапевтическое средство с ноотропным, противосудорожным и легким анксиолитическим действием. В отличие от других производных гопантеновой кислоты Пантогам актив сочетает легкое анксиолитическое действие с мягким стимулирующим эффектом.

Препарат способствует упорядочиванию поведения, активируя умственную деятельность и работоспособность. Помимо этого, он обладает вегетотропным и противосудорожным действием. Психотропные и ноотропные свойства Пантогама актив обосновывают показания к его применению у больных с различной психической и неврологической патологией, включая органические и сосудистые заболевания головного мозга, алкоголизм, шизофрению, в том числе и при побочных эффектах в условиях проведения психофармакотерапии, а также рекомендации использования его как ноотропного средства с анксиолитическим эффектом.

В настоящем обзоре литературы по применению Пантогама актив внимание сосредоточено на анализе изучения разных аспектов эффективности препарата в лечении больных шизофренией при использовании его в различных клинических ситуациях.

При клинических исследованиях Пантогама актив в комплексной терапии с антипсихотическими средствами у больных шизофренией были получены достоверные результаты, свидетельствующие о многомерном спектре действия Пантогама актив как средства повышения общего антипсихотического эффекта нейролептиков, коррекции негативной симптоматики и когнитивных нарушений, в том числе развивающихся в ходе психофармакотерапии затяжных нейролептических депрессий, а также безопасности нейролептической терапии (снижение частоты и выраженности нейролептических гиперкинезов).

ПАНТОГАМ АКТИВ В ДЛИТЕЛЬНОЙ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ

1. Влияние на общий антипсихотический эффект

В работах В.Э. Медведева и соавт. [20, 21] представлены результаты изучения терапевтической эффективности рацемата гопантенной кислоты при воздействии на психотические состояния у больных шизофренией. Оба исследования проводились как натуралистические сравнительные. В каждом из исследований участвовало по 70 больных шизофренией обоего пола, диагноз которых соответствовал диагностическим критериям Международной классификации болезней 10-го пересмотра для шизофрении (F20) и шизотипического расстройства (F21). До включения в исследование пациенты находились в ремиссии длительностью не менее 6 мес.

В каждом из исследований пациенты были разделены на две группы: основную и контрольную (по 35 больных). В исследовании 2013 г. пациенты основной группы получали один из атипичных антипсихотиков (рисперидон, кветиапин, оланзапин, амисульприд, сертиндол, арипипразол) в сочетании с Пантогамом актив (максимальная доза 1800 мг/сут), пациенты контрольной группы — только атипичный антипсихотик. В исследовании 2015 г. пациенты основной группы получали один из типичных антипсихотиков (галоперидол, зуклопентиксол, промазин, перфеназин) в комбинации с Пантогамом актив (также в максимальной суточной дозе 1800 мг), в контрольной группе — только типичный антипсихотик. Эффективность терапии оценивалась в течение 24 нед. (H0, H2, H4, H8, H12, H16, H20, H24) с использованием метода клинического наблюдения и психометрического метода с применением шкал BPRS, PANSS, CGI.

В исследовании 2013 г. было установлено, что к окончанию терапии согласно шкале CGI-S показатель снижения тяжести психического состояния больных в основной группе, получавших атипичный антипсихотик + Пантогам актив, достоверно превосходил этот показатель у больных в контрольной группе, получавших только атипичный антипсихотик (в основной группе средний балл оценки снижался в сравнении с контрольной группой, т.е. уменьшился на 13,7 и 9,6% соответственно) ($p < 0,05$). Число больных с оценкой состояния как тяжелое в основной группе к окончанию исследования снизилось статистически более значимо, чем в контрольной группе (соответственно на 93,8 и 58,1%; $p < 0,01$). Было обнаружено, что терапевтический эффект в обеих группах начал проявляться уже к 8-й нед. терапии и нарастал на протяжении всего дальнейшего периода исследования; при этом у пациентов основной группы значимое снижение показателя тяжести психического состояния выявлялось уже на 16-й нед., а в контрольной группе — только на 20-й. К завершению исследования общая редукция баллов по шкале PANSS в основной группе была статистически более значима, чем в контрольной (на 25,3 против 20%) ($p < 0,05$).

В исследовании 2015 г. были установлены схожие тенденции. Достоверное снижение степени тяжести

психического состояния больных, проводимой по шкале CGI-S, у пациентов основной группы, т.е. при сочетанном приеме типичного нейролептика + Пантогама актив, отмечалось на 8-й нед. терапии и продолжалось до завершения исследования ($p < 0,05$). В группе контроля, находящейся на лечении типичными нейролептиками, общий антипсихотический эффект регистрировался позже, на 16-й нед. терапии. К завершению исследования уменьшение степени тяжести состояния больных в основной группе достоверно превосходило этот показатель в контрольной группе (уменьшение на 19,6 против 9,6%) (изменение среднего балла тяжести расстройств было от 5,1 до 4,1 и от 5,2, до 4,7 соответственно) ($p < 0,05$). Число больных в тяжелом состоянии в основной группе к окончанию исследования также снизилось статистически более значимо, чем в контрольной группе ($p < 0,01$). Общая редукция суммарного балла по шкале PANSS в основной группе была статистически более значима, чем в контрольной группе (на 25 против 6%) ($p < 0,01$).

Таким образом, в обоих проведенных исследованиях было установлено, что Пантогам актив, введенный в схему комплексного лечения больных шизофренией как типичными, так и атипичными нейролептиками, хорошо переносится, способствует более быстрому наступлению ремиссии.

2. Влияние Пантогама актив на негативную симптоматику у больных шизофренией

Одним из аспектов исследований, проведенных В.Э. Медведевым и соавт. в 2013 и 2015 гг., было определение влияния Пантогама актив в комбинации с антипсихотическими средствами на выраженность негативной симптоматики у больных шизофренией.

В исследовании 2013 г. [20] было установлено, что к его завершению на 24-й нед. лечения наряду с антипсихотическим эффектом у больных, получавших Пантогам актив, обнаруживалась положительная динамика расстройств по субшкалам негативных синдромов PANSS в основной группе пациентов, показатели которой достоверно превосходили таковые в контрольной группе (снижение среднего балла их выраженности на 32,1 против 24,9% соответственно; $p < 0,05$). В работе 2015 г. [21] авторы также констатировали в основной группе больных выраженную положительную динамику расстройств по субшкале негативных симптомов, тогда как в контрольной группе редукции негативных симптомов за время курсового лечения не наблюдалось (изменения на 25,7 против 0%; $p < 0,01$). Среди негативных симптомов в основной группе значимой редукции подвергались такие нарушения, как «притупленный аффект», «трудности в общении», «социальная отгороженность», «малоконтактность», «нарушение спонтанности и плавности речи», которые авторы склонны интерпретировать как «вторичные» негативные производные продуктивных проявлений основного заболевания шизофренией.

3. Пантогам актив и когнитивные нарушения при шизофрении

При исследовании динамики негативных расстройств при шизофрении авторы вышеприведенных

исследований [20, 21] проанализировали динамику нарушений когнитивных функций в ходе сочетания нейролептической терапии с Пантогамом актив.

Понятие «нейрокогнитивный дефицит» было введено А. Breier в 1999 г. [22]. Автор назвал нарушение когнитивных функций «третьей ключевой группой симптомов» шизофрении наряду с позитивными и негативными расстройствами. Приводятся данные, что когнитивные нарушения наблюдаются у 94,5% больных шизофренией [23]. Среди когнитивных нарушений наряду с дефицитом внимания и восприятия у больных шизофренией отмечают нарушения разных видов памяти (рабочей, вербальной, автобиографической), мышления или исполнительских функций и проблемно-решающего поведения.

М.В. Дорофейкова и Н.Н. Петрова (2015), проанализировав нарушения когнитивных функций при шизофрении, как перспективное рассматривают дальнейшее изучение их адьювантной терапии с применением холинергических, серотонин- и глутаматергических ноотропных препаратов [16].

В исследовании В.Э. Медведева и соавт. [20] динамика когнитивных нарушений определялась по психологическим тестам: тесту беглости речевых ответов и тесту Струпа. Было установлено, что при добавлении Пантогама актив в схему антипсихотической терапии больных шизофренией с негативной симптоматикой улучшаются такие интегративные показатели когнитивных функций, как память, внимание, скорость ассоциативных процессов. Так, категориальная часть правильных слов с оценкой функции в баллах по тесту беглости речевых ответов через 6 мес. терапии в основной группе наблюдения (атипичный антипсихотик + Пантогам актив) повысилась на 40%, а категориальная часть искажений снизилась на 67%, в то время как в группе сравнения (получавших только атипичный антипсихотик) к концу исследования отмечалось ухудшение изучаемых показателей на 22 и 25% соответственно. Различия в динамике категориальной части искажений между группами исследования были статистически значимы при $p < 0,05$. Анализ динамики когнитивных функций по тесту Струпа показал, что спустя 6 мес. терапии время в секундах, затраченное пациентами основной группы на выполнение первой части исследования, в сопоставлении с данными, полученными к началу терапии, снизилось на 15%, а у пациентов контрольной группы — на 10% ($p < 0,05$), а при выполнении второй части исследования затраченное время уменьшилось на 19 и 10% соответственно ($p < 0,05$). То есть положительная динамика когнитивных функций была более выраженной у пациентов основной группы, получавших наряду с атипичным антипсихотиком Пантогам актив.

В другом исследовании В.Э. Медведева и соавт. в 2015 г. [21] положительная динамика когнитивных функций наблюдалась только у пациентов основной группы на терапии комбинацией типичных нейролептиков с Пантогамом актив, тогда как монотерапия только типичными нейролептиками на уровне тенденции ухудшала когнитивные функции в группе сравнения по результатам выполнения как теста беглости речевых ответов, так и теста Струпа.

Время, затраченное на выполнение и первой, и второй частей теста Струпа, к завершению исследования уменьшилось у пациентов основной группы по сравнению с результатами до начала лечения. Помимо этого, у пациентов основной группы снизилось число ошибок, в то время как в группе сравнения оно увеличилось.

4. Пантогам актив и нейролептическая депрессия

В ходе представленных выше исследований В.Э. Медведева и соавт. [20, 21] были получены также достоверные данные о способности Пантогама актив купировать/предупреждать развитие и нивелировать побочные эффекты нейролептической терапии, в частности симптомы нейролептической депрессии. Оценка депрессивного состояния осуществлялась по шкале HDRS-21. Исследование 2013 г. показало, что при психометрической оценке средний балл выраженности нейролептической депрессии по шкале HDRS-21 к концу 24-й нед. терапии в основной группе уменьшился на 45,4%, а в контрольной группе увеличился на 5,3%. По данным 2015 г. средний балл тяжести симптомов нейролептической депрессии по шкале HDRS в основной группе уменьшился на 44,3% к завершающей неделе, а в контрольной группе имело место увеличение выраженности среднего суммарного балла на 6,5% ($p < 0,01$).

На основании приведенных результатов обоих исследований авторы пришли к выводу о рациональном эффекте использования Пантогама актив в качестве дополнительного препарата при длительной терапии больных шизофренией типичными и атипичными нейролептиками.

5. Влияние Пантогама актив на экстрапирамидные расстройства

Особый интерес представляют исследования **корригирующего действия Пантогама актив** на ЭПР, возникающие при лечении нейролептиками шизофренических психозов.

Интерес к проблеме экстрапирамидных нарушений, развивающихся как побочные эффекты психофармакотерапии, уже с прошлого столетия требовал тщательного анализа их клинических и динамических аспектов и патогенетических механизмов формирования. Установлено, что экстрапирамидная симптоматика, представленная двигательными нарушениями, приводит, в свою очередь, и к иным неблагоприятным явлениям.

Имеющиеся в литературе данные о распространенности нейролептических ЭПР и составляющих их симптомов значительно различаются, что связано с разными условиями их выявления и проведения исследований (выборочное, наблюдательное, эпидемиологическое).

Так, согласно данным Д.И. Малина и соавт. [24], ЭПР в виде нейролептического паркинсонизма развиваются более чем в 50% случаев, острые дистонии — в 25–75% в первые 7–10 дней терапии, поздние дискинезии — у 20–30% больных, постоянно принимающих классические нейролептики. Эти показатели распространенности ЭПР согласуются с данными других авторов [25, 26]. В последние годы в рамках выполнения наблюдательной программы АНКОРПСИ показано, что у 98,2% пациентов в качестве побочных нежелательных эффек-

тов антипсихотической терапии наблюдалась экстрапирамидная симптоматика разной степени выраженности [27].

В поисках способов предупреждения, коррекции или полного устранения возникающих в ходе психофармакотерапии ЭПР изучались патогенетические механизмы их развития. Исследования, проведенные еще в прошлом столетии, позволили установить, что особенности клинического действия нейролептиков (антипсихотиков) обусловлены их нейрохимическими свойствами, а именно способностью избирательно блокировать D2-дофаминовые рецепторы подкорковых структур головного мозга [28, 29].

Знание патогенетических механизмов развития ЭПР привели к поиску средств для их терапии и профилактики, обладающих специфическим влиянием на нейромедиаторные взаимодействия, тем самым устраняя экстрапирамидную симптоматику. Как показал анализ результатов, полученных в последние годы в рамках указанной выше обсервационной программы АНКОРПСИ, проведенной в стационарах и ПНД Москвы и Чебоксар, такая коррекционная терапия ЭПР назначается более чем $\frac{3}{4}$ больных и проводится с использованием не только одного препарата, но иногда и в комбинации с другими корректорами [27].

Дальнейшие исследования, направленные на уточнение патогенеза ЭПР, позволили расширить представление о механизмах их возникновения. Было установлено, что развитие ЭПР обусловлено не только блокадой постсинаптических дофаминовых рецепторов, но важнейшая роль в патогенезе экстрапирамидного синдрома принадлежит глутаматергической системе. Блокада дофаминовых рецепторов усиливает высвобождение глутамата, который оказывает повреждающее действие на ГАМК-ергические нейроны.

Для оптимизации корригирующей терапии нейролептических ЭПР, исходя из гипотезы о нарушении функционирования ГАМК-ергической системы, которая регулирует синтез дофамина, выбор пал на препараты ноотропного ряда. Как уже отмечалось, первый и основной представитель этого класса соединений ноотропил, будучи близким по химической структуре к ГАМК, усиливает синтез дофамина и за счет активизации корково-подкорковых связей повышает устойчивость тканей головного мозга к токсическим воздействиям (в том числе нейролептиков), что обусловило его применение при плохой переносимости психотропных средств. Уже первые клинические исследования ноотропила показали, что введение его в схему терапии различными нейролептическими средствами больных с психическими заболеваниями значительно улучшает переносимость психотропных средств, позволяет избежать их побочных эффектов и осложнений, в том числе и стойких неврологических (экстрапирамидных) нарушений, вплоть до их полного купирования [7–10].

В последующем аналогичные свойства, корригирующие ЭПР, были обнаружены у ноотропного препарата Пантогам, относящегося к классу производных гопантеновой кислоты. По химической структуре активное

вещество Пантогама представляет собой кальциевую соль D-пантоил-гамма-аминомасляной кислоты и по своим фармакологическим эффектам сходно с ГАМК и пантотеновой кислотой. Это обосновало показания к его применению в качестве корректора побочных эффектов антипсихотической терапии у больных шизофренией, а так же как профилактического средства при подкорковых гиперкинезах, лекарственном паркинсонизме, треморе и нейролептическом синдроме с ЭПР [11, 30].

В поисках новых средств купирования ЭПР как нежелательных побочных эффектов антипсихотических средств внимание исследователей было привлечено к отечественному инновационному препарату Пантогам актив (рацемат гопантеновой кислоты).

ПАНТОГАМ АКТИВ — КОРРЕКТОР ЭКСТРАПИРАМИДНЫХ РАССТРОЙСТВ

Применению Пантогама актив в психиатрической практике предшествовало исследование 2010 г. по оценке его терапевтического действия при дистонических гиперкинезах у больных с органической патологией ЦНС, в котором были получены положительные результаты [31]. Авторы отметили, что назначение Пантогама актив в дополнение к базисной терапии способствовало уменьшению тяжести дистонических гиперкинезов в среднем через 2–2,5 мес. от начала лечения Пантогамом актив.

В работах В.Э. Медведева и соавт. [20, 21], о которых речь шла выше, наряду с решением других задач была проведена оценка эффективности Пантогама актив в коррекции экстрапирамидной симптоматики, возникающей при нейролептической терапии шизофренических психозов. С использованием международной шкалы экстрапирамидных симптомов (ESRS) авторами было обнаружено, что за период наблюдения (6 мес.) средний балл тяжести экстрапирамидной симптоматики, развившейся на лечении атипичными нейролептиками, был достоверно ниже у пациентов основной группы, получавших дополнительно Пантогам актив, чем в контрольной, особенно по таким симптомам, как паркинсонизм, дистония, дискинезия. Оказалось, что присоединение Пантогама актив к антипсихотической терапии атипичными нейролептиками в основной группе позволило снизить тяжесть среднего балла ЭПР в 4 раза в сравнении с выраженностью ЭПР в контрольной группе больных ($p < 0,01$) [20]. В более позднем исследовании тех же авторов, проведенном в 2015 г. [21] с использованием шкалы ESRS, также проанализирована выраженность ЭПР в двух группах больных: основной (получали типичный нейролептик + Пантогам актив в дозе 1200–1800 мг/день) и контрольной (получали только типичный нейролептик). В динамике курсовой терапии в основной группе больных, где типичный нейролептик сочетался с Пантогамом актив, выраженность ЭПР была ниже в 3,6 раза ($p < 0,01$), чем в контрольной группе с применением только типичного нейролептика.

Результаты проведенных исследований позволили авторам заключить, что Пантогам актив снижает выраженность экстрапирамидных нарушений, вызванных приемом как типичных, так и атипичных нейролептиков.

Коллективом сотрудников Научного центра психического здоровья в 2016 г. было предпринято специальное исследование, направленное на оценку эффективности Пантогама актив в коррекции и предупреждении неврологических побочных расстройств (ЭПР) при курсовой нейролептической терапии больных с эндогенными психозами [32].

80 больных обследовались в период лечения в стационаре по поводу острого психотического состояния (параноидного, кататоно-галлюцинаторно-бредового, аффективно-бредового) в рамках приступообразной шизофрении (28 пациентов), экзацербации параноидной шизофрении (23 пациента) и шизоаффективного психоза (29 пациентов), кодированные по МКБ-10 как F20.x(1–2); F20.x0 и F25.(0–1–2). При проведении исследования использованы метод клинического наблюдения и психометрический метод с оценкой по международной шкале PANSS, шкале побочных эффектов UKU, которая проводилась в 0-й, 14-й и 28-й дни лечения. Средний суммарный балл по шкале PANSS при включении в исследование составил 82,4, что соответствовало средней степени тяжести психотического состояния. Все больные в течение 28 дней получали лечение типичными (ТН), атипичными нейролептиками (АТН) или их сочетанием.

Проспективное натуралистическое сравнительное исследование включало две группы больных по 40 человек, сопоставимых по основным социально-демографическим и клиническим параметрам. Группы больных были сформированы в зависимости от введения в схему нейролептической терапии средств, корректирующих ЭПР. В обеих группах все больные с первого дня исследования и до его окончания дополнительно к нейролептической терапии получали для профилактики и коррекции побочных ЭПР только традиционный корректор тригексифенидил (ТГФ), который назначался с суточной дозы 2 мг в первый же день лечения с постепенным повышением ее в случае развития ЭПР до оптимальной купирующей для больного дозы (максимально до 12 мг). В 1-й группе больных схема проводимого лечения ограничивалась ведением только ТГФ как корректора ЭПР. Во 2-й группе все больные в период курсовой нейролептической терапии начиная с первого дня лечения также получали корректор ТГФ по указанной выше схеме, но в сочетании с 900 мг Пантогама актив ежедневно. Суточная доза Пантогама актив оставалась постоянной, независимо от изменений суточных доз ТГФ в процессе экспериментального курсового лечения.

Установлено, что в 1-й группе больных, получавших с корректирующей целью только ТГФ, ЭПР имели место у 87,5% больных, во 2-й группе, где ТГФ назначался ежедневно в сочетании с 900 мг Пантогама актив, ЭПР развивались реже — у 65% пациентов ($p = 0,05$). Кроме того, в 1-й группе в процессе курсового лечения у 40% больных имели место повторные эпизоды ЭПР, во 2-й группе рецидивы ЭПР наблюдались реже — всего у 30,8% боль-

ных. Важно отметить, что в процессе нейролептической и корректирующей терапии побочные ЭПР не развивались у 12,5 и 35% больных 1-й и 2-й групп соответственно, т.е. почти в три раза чаще они отсутствовали у больных 2-й группы, получавших Пантогам актив.

В 1-й группе больных за весь период курсового лечения в сумме обнаружено 150 признаков ЭПР, а в среднем на одного больного приходилось по 4,6 их симптома. Во 2-й группе эти показатели соответственно составляли 74 признака и в среднем 2,8 симптома в пересчете на одного больного, т.е. их было в 2 и 1,5 раза меньше, чем в 1-й группе. На 28-й день лечения частота признаков ЭПР в 1-й группе более чем в два раза превышала эти показатели во 2-й группе, при этом во 2-й группе с 25-го дня курсового лечения ЭПР не наблюдались вовсе.

Для определения динамики ЭПР в период лечения использовался показатель среднего числа пациентов с ЭПР на один день терапии. Показатель среднего числа пациентов с ЭПР на один день терапии в 1-й и 2-й группах соответственно был равен 3,9 и 2,9 человек, т.е. указанные значения показателей во 2-й группе больных почти в 1,5 раза были меньше, чем в 1-й группе. При введении Пантогама актив в схему лечения общее число симптомов ЭПР, развивающихся за весь период курсового лечения нейролептиками, сократилось в два раза, а среднее количество признаков ЭПР у одного больного за один день уменьшилось более чем в 1,5 раза. Доля больных с ЭПР в динамике курсового лечения в 1-й группе последовательно возрастала и к 3-му и 7-му дням оценки становилась более чем в 5,5 раза выше по сравнению с 1-м днем (до 70%), а затем медленно уменьшалась к 28-му дню, оставаясь на большем, чем в первый день, уровне — 22,5%. Во 2-й группе число больных с ЭПР начиная с 3-го дня оценки также неуклонно увеличивалось, но с меньшими показателями частоты, чем в 1-й группе; максимальной частоты они достигали лишь к 21-му дню лечения (всего до 57,5%), и по показателям на этот день приравнивались к показателям 1-й группы больных. Следует отметить, что после 21-го дня число больных с ЭПР во 2-й группе резко снижалось к 28-му дню оценки (до 10%), а практически уже с 25-го дня терапии признаков ЭПР у больных 2-й группы не наблюдалось совсем (различия по дням оценки достоверны на 5 и 0,1%). Кроме того, в 1-й группе больных при использовании в качестве корректора только ТГФ ЭПР чаще развивались уже в 1-й день назначения еще минимальных начальных суточных доз нейролептиков, тогда как во 2-й группе больных, получавших ТГФ в сочетании с ПА, развитие ЭПР происходило позднее (с 3-го дня лечения), в условиях приема уже более высоких, по сравнению с начальными, суточных доз антипсихотиков и при их наращивании в последующие дни. Важно, что эти тенденции больше представлены у больных 2-й группы, леченных ТН, как известно, вызывающих большее число побочных ЭПР, чем АТН (статистически достоверных различий по этим показателям в группах не было). Во 2-й группе больных, у которых в схеме лечения преобладали типичные нейролептики, обнаруживалась тенденция к большей частоте клинически более тяжелых признаков ЭПР, свойственных ТН, таких как акатизия, мышечная ди-

стения ($p = 0,05$), но терапевтическая динамика указанных симптомов во 2-й группе больных была более благоприятной, чем в 1-й группе.

Результаты проведенного исследования позволили заключить, что введение 900 мг Пантогам актив в схему корригирующего лечения ТГФ неврологических побочных эффектов нейролептической терапии ЭПР (по сравнению с монотерапией ТГФ) позволило в 1,5 раза сократить частоту развития нейролептических ЭПР у больных острыми психозами и в 3 раза чаще удавалось полностью избежать их развития.

Авторы исследования пришли к выводу, что Пантогам актив, назначаемый дополнительно к ТГФ в схеме лечения острых эндогенных психозов, способствует лучшей переносимости нейролептической терапии в целом и обеспечивает более высокую коррекцию нейролептических побочных неврологических эффектов. Пантогам актив при сочетанном применении с ТГФ не только усиливает корригирующее воздействие на нейролептические ЭПР, снижая их частоту, степень тяжести и длительность, в 1,7 раза сокращает частоту иных, кроме неврологических, нежелательных явлений, а также, что очень важно, позволяет сократить суточную потребность в традиционном корректоре.

Дополнительной интересной находкой явился факт снижения суточной дозы ТГФ, требовавшейся для профилактики или купирования ЭПР: в группе Пантогам актив на одного больного в течение курса лечения потребовалось 113,2 мг ТГФ, а без Пантогам актив — 136,7 мг ТГФ. Суммарная курсовая доза ТГФ в группе контроля составила 4786 мг, а в группе Пантогам актив — 2942 мг.

По мнению авторов, Пантогам актив обладает выраженным нейропротекторным воздействием на сам факт формирования ЭПР и на их клинические проявления. Он может быть рекомендован как препарат выбора для усовершенствования методов коррекции и профилактики побочных эффектов нейролептиков, способствуя их лучшей переносимости в ходе курсового лечения.

В исследованиях В.Э. Медведева и соавт. [20, 21] было установлено, что повседневное функционирование пациентов, получавших Пантогам актив в сочетании с АТН, улучшалось по шкале общей оценки функционирования (Global Assessment of Functioning Scale, GAF) на 60,8% от начального уровня по сравнению с 35% в контрольной группе на монотерапии АТН ($p < 0,01$), а качество жизни по самооценке больного по опроснику SF-36 улучшалось на 73,9% по сравнению с 49,5% в контрольной группе ($p < 0,01$). При терапии больных шизофренией типичными антипсихотиками в сочетании с Пантогамом актив повседневное функционирование пациентов в основной группе улучшилось на 60,5% от начального уровня против 40,7% в контрольной группе, получавших монотерапию только ТП ($p < 0,01$), по самооценке больных качество жизни улучшалось у них на 56,3 против 51,6% соответственно ($p < 0,05$).

На основании приведенного обзора данных литературы можно констатировать, что Пантогам актив при терапии больных шизофренией в комплексе с типичными и атипичными антипсихотиками может рассматриваться в качестве препарата выбора при проведении антипсихотической терапии у больных шизофренией. Пантогам актив позволяет повысить антипсихотический эффект нейролептиков, редуцирует симптомы вторичной негативной симптоматики и когнитивных нарушений, обнаруживает высокую активность в коррекции и профилактике побочных эффектов нейролептиков, в том числе неврологических, что позволяет в целом повысить качество жизни пациентов.

Учитывая аспекты клинического действия, Пантогам актив может быть рекомендован для широкого внедрения в практику антипсихотического лечения больных шизофренией для повышения его переносимости при курсовой терапии и улучшения качества жизни пациентов.

Авторы информируют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Delay Y., Deniker P. Methodes chimiotherapeutiques en Psychiatrie. Paris: Masson, 1961.
2. Авруцкий Г.Я., Гурович И.Я., Громова В. Фармакотерапия психических заболеваний М.: Медицина, 1974.
3. Авруцкий Г.Я., Бовин Р.Я., Личко А.Е., Смудевич А.Б. Биологическая терапия психических заболеваний. Л.: Медицина, 1975.
4. Мосолов С.Н. Современная антипсихотическая фармакотерапия шизофрении. *Русский медицинский журнал. Психиатрия*. 2004;12(10):646–652.
5. Данилов Д.С. Современные классификации антипсихотических средств и их значение для клинической практики (современное состояние вопроса и его перспективы). *Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2010;3:36–42.
- Delay Y., Deniker P. Methodes chimiotherapeutiques en Psychiatrie. Paris: Masson, 1961.
- Avrutskiy G.Ja., Gurovich I.Ja., Gromova V. Farmakoterapija psihicheskikh zabojevanij. M.: Meditsina, 1974. (In Russ.).
- Avrutskiy G.Ja., Bovin R.Ja., Lichko A.E., Smulevich A.B. Biologicheskaja terapija psihicheskikh zabojevanij. L.: Meditsina, 1975. (In Russ.).
- Mosolov S.N. Sovremennaja antipsihoticheskaja farmakoterapija shizofrenii. *Russkij meditsinskij zhurnal. Psihiatriya*. 2004;12(10):646–652. (In Russ.).
- Danilov D.S. Sovremennye klassifikatsii antipsihoticheskikh sredstv i ih znachenie dlja klinicheskoy praktiki (sovremennoe sostojanie voprosa i ego perspektivy). *Bekhterev review of psychiatry and medical psychology*. 2010;3:36–42. (In Russ.).

6. Гнургеа К. Дифференциальное экспериментальное определение ноотропных лекарств. *Материалы советско-бельгийского симпозиума «Клиническое значение препарата ноотропил»*. Москва, 5.12.1976. Cauterick, Brussele, Belgium. 1976:9–20.
7. Пантелеева Г.П., Цуцуйковская М.Я., Мазурский М.Б., Беляев Б.С., Морозов П.В. Применение пирасетама при шизофрении (в качестве лечебного средства и корректора осложнений нейролептической терапии). «Клиническое значение препарата ноотропил». *Материалы советско-бельгийского симпозиума «Клиническое значение препарата ноотропил»*. Москва, 15.12.1976. Cauterick, Brussele, Belgium. 1976:59–70.
8. Авруцкий Г.Я., Лескова Н.Б. Место пирасетама в комплексной терапии психических заболеваний. *Материалы советско-бельгийского симпозиума «Клиническое значение препарата ноотропил»*. Москва, 15.12.1976. Cauterick, Brussele, Belgium. 1976:46–53.
9. Руденко Г.М., Звездин А.В., Врублевский А.Г., Остапенко О.В. Применение препарата пирасетам при непереносимости нейролептиков и других психотропных средств. *Материалы советско-бельгийского симпозиума «Клиническое значение препарата ноотропил»*. Москва, 15.12.1976. Cauterick, Brussele, Belgium. 1976:71–78.
10. Погади Дж. Эффект ноотропила при лечении различных психиатрических синдромов. *Материалы советско-бельгийского симпозиума «Клиническое значение препарата ноотропил»*. Москва, 15.12.1976. Cauterick, Brussele, Belgium. 1976:54–58.
11. Пантелеева Г.П., Макеева В.Л. Место ноотропных препаратов в терапии нейролептического паркинсонизма. *Материалы симпозиума «Патогенез, клиника и лечение паркинсонизма»*. Тезисы докладов. М., 1978:243–246.
12. Вериги Н.Н. Применение высоких доз танакана в терапии когнитивных функций при шизофрении. *Материалы конференции молодых ученых психиатров России «Практическое здоровье населения России»*. М., 2001:168–169.
13. Концевой В.А., Ротштейн В.Г., Богдан М.Н., Ряховский В.В. Пантогам в повседневной психиатрической практике. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2007;107(12):34–40.
14. Аведисова А.С., Бородин В.И., Миронова Н.В. Эффективность Пантокальцина® в качестве корректора побочных эффектов антипсихотической терапии у больных шизофренией. *Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина*. 2011;13(2):10–14.
15. Джуга Н.П., Козловский В.Л., Попов М.Ю. Влияние гопантевой кислоты и глицина на эффективность галоперидола при терапии пациентов с параноидной шизофренией. *Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина*. 2012;14(2):23–29.
16. Дороефьева М.В., Петрова Н.Н. Нарушения когнитивных функций при шизофрении и их коррекция. *Современная терапия психических расстройств*. 2015;1:2–9.
17. Копелевич В.М. Пантогам актив — инновационный препарат на основе рацемата гомопантотеновой кислоты с ноотропным, нейропротекторным и противосудорожным действием. В кн.: *Пантогам и Пантогам актив. Клиническое применение и фундаментальные исследования*. Под ред. В.М. Копелевича. М.: Триада-фарм. 2009:96–103.
18. Ковалев Г.И. Роль рецепторного компонента в нейрохимическом механизме действия Пантогама и Пантогам актив. В кн.: *Пантогам® и Пантогам актив®. Клиническое применение и фундаментальные исследования*. Под ред. В.М. Копелевича. М.: Триада-фарм, 2009:129–139.
- Gnurgea K. Differencial'noe ehksperimental'noe opredelenie nootropnykh lekarstv. *Materialy sovetsko-bel'gijskogo simpoziuma «Klinicheskoe znachenie preparata nootropil»*. Moskva, 15.12.1976. Cauterick, Brussele, Belgium. 1976:9–20. (In Russ.).
- Panteleeva G.P., Tsutsul'kovskaya M.Ya., Mazurskii M.B., Belyaev B.S., Morozov P.V. Primenenie piratsetama pri shizofrenii (v kachestve lechebnogo sredstva i korrektera neirolepticheskoj terapii). *Materialy sovetsko-bel'gijskogo simpoziuma «Klinicheskoe znachenie preparata nootropil»*. Moskva, 15.12.1976. Cauterick, Brussele, Belgium. 1976:59–70. (In Russ.).
- Avruckij G.Ya., Leskova N.B. Mesto piracetama v kompleksnoj terapii psihicheskikh zabolevanij. *Materialy sovetsko-bel'gijskogo simpoziuma «Klinicheskoe znachenie preparata nootropil»*. Moskva, 15.12.1976. Cauterick, Brussele, Belgium. 1976:46–53. (In Russ.).
- Rudenko G.M., Zvezdin A.V., Vrublevskii A.G., Ostapenko O.V. Primenenie preparata piratsetam pri neperenosimosti neiroleptikov i drugikh psikhotropnykh sredstv. *Materialy sovetsko-bel'gijskogo simpoziuma «Klinicheskoe znachenie preparata nootropil»*. Moskva, 15.12.1976. Cauterick, Brussele, Belgium. 1976:71–78. (In Russ.).
- Pogadi Dzh. Effekt nootropila pri lechenii razlichnyh psihiatricheskikh sindromov. *Materialy sovetsko-bel'gijskogo simpoziuma «Klinicheskoe znachenie preparata nootropil»*. Moskva, 15.12.1976. Cauterick, Brussele, Belgium. 1976:54–58. (In Russ.).
- Panteleeva G.P., Makeeva V.L. Mesto nootropnykh preparatov v terapii neirolepticheskogo parkinsonizma. *Materialy simpoziuma «Patogenez, klinika i lechenie parkinsonizma»*. Tezisy dokladov. M., 1978:243–246. (In Russ.).
- Verigo N.N. Primenenie vycokih doz tanakana v terapii kognitivnyh funkcij pri shizofrenii. *Materialy konferencii molodyh uchenykh psihiatrov Rossii «Prakticheskoe zdorov'e naseleniya Rossii»*. M., 2001:168–169. (In Russ.).
- Kontsevoi V.A., Rotshtein V.G., Bogdan M.N., Ryakhovskii V.V. Pantogam in daily psychiatric practice. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2007;107(12):34–40. (In Russ.).
- Avedisova A.S., Borodin V.I., Mironova N.V. Pantocalcin's efficacy as a side-effects corrector in therapy of schizophrenia. *Psikhiiatriya i psikhofarmakoterapiya im. P.B. Gannushkina*. 2011;13(2):10–14. (In Russ.).
- Dzhuga N.P., Kozlovskij V.L., Popov M.Ju. Vlijanie gopantenovoj kisloty i glitsina na effektivnost' galoperidola pri terapii patsientov s paranoidnoj shizofreniej. *Psikhiiatriya i psihofarmakoterapiya im. P.B. Gannushkina*. 2012;14(2):23–29. (In Russ.).
- Dorofejkova M.V., Petrova N.N. Narusheniya kognitivnyh funktsij pri shizofrenii i ih korrektsija. *Sovremennaja terapiya psichicheskikh rasstrojstv*. 2015;1:2–9. (In Russ.).
- Kopelevich V.M. Pantogam aktiv — innovatsionnyi preparat na osnove ratsemata gomopantotenovoi kisloty s nootropnym, neiroprotektornym i protivosudorozhnym deistviem. V kn.: *Pantogam i Pantogam aktiv. Klinicheskoe primenenie i fundamental'nye issledovaniya*. Pod red. V.M. Kopelevicha. M.: Triada-farm. 2009:96–103. (In Russ.).
- Koval'ov G.I. Rol' retseptornogo komponenta v neirohimicheskom mehanizme dejstvija Pantogama i Pantogam aktiv. V kn.: *Pantogam® i Pantogam aktiv®. Klinicheskoe primenenie i fundamental'nye issledovaniya*. Pod red. V.M. Kopelevicha. M.: Triada-farm, 2009:129–139. (In Russ.).

19. Ковалев Г.И., Старикова Н.А. Пантогам актив®: механизм фармакологического действия. *Русский медицинский журнал. Психиатрия*. 2010;26:1538.
20. Медведев В.Э., Израелян А.Ю., Гушанская Е.В., Фролова В.И. Оптимизация терапии негативных расстройств при шизофрении рацематом гопантенной кислоты. *Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина*. 2013;15(6):30–37.
21. Медведев В.Э., Фролова В.И., Гушанская Е.В., Израелян А.Ю. Аугментация антипсихотической терапии при шизофрении D-, L-гопантенной кислотой. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;115(8):28–34. doi: 10.17116/jnevro20151158128-34
22. Breier A. Cognitive deficit in schizophrenia and its neurochemical basis. *Br. J. Psychiatry*. 1999;174(37):16–18.
23. Waldo M.C., Carey G., Myles-Worsley M., Cawthra E., Adler L.E., Nagamoto H.T., Wender P., Byerley W., Plaetke R., Freedman R. Codistribution of a sensory gating deficit and schizophrenia in multi-affected families. *Psychiatr. Res*. 1991;39:257–268.
24. Малин Д.И., Козырев В.В., Равилов Р.С. Экстрапирамидные побочные эффекты нейролептиков: классификация и современные способы лечения. *Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина*. 2001;3(6):12–21.
25. Jimenez F.J., Orti-Pareja M., Ayuso-Peralta L. Druginduced parkinsonism in a movement disorders unit: a fouryears survey. *Parkinsonism Rel. Disord*. 1996;2:145–149.
26. Sachdev P. The epidemiology of drug-induced akathisia: part 1. Acute akathisia. *Schizophr. Bull*. 1996;21:431–449.
27. Дробизhev М.Ю., Калинина Е.В., Антохин Е.В., Сорокина Е.Ю. Практика применения антипсихотиков и корректоров в психиатрии. Первые результаты программы АНКОРПСИ (АНтипсихотики и КОРректоры в ПСИхиатрии). *Социальная и клиническая психиатрия*. 2015;25(2):65–79.
28. Carlsson A. Pharmacological properties of presynaptic dopamine receptor agonists. *Psychopharmacol (Suppl)*. 1985;2:31–38.
29. Плотникова Е.В. Лекарственно-индуцированные двигательные расстройства при шизофрении. *Таврический медико-биологический вестник*. 2009;12(1)(45):192–199.
30. Левин О.С., Шиндряева Н.Н., Аникина М.А. Лекарственный паркинсонизм. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(8):76–81.
31. Катунина Е.В., Мальныхина Е.А., Аванесова О.В., Макарова А.А., Абдурахманова Е.К., Гридякин В.И. Применение Пантогама актив в комплексном лечении дистонических гиперкинезов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2010;110(11, вып. 2):57–61.
32. Тиганов А.С., Пантелеева Г.П., Абрамова Л.И., Бологов П.В., Кананович П.С., Омельченко М.А., Никифорова И.Ю. Дифференцированный подход к усовершенствованию методов предупреждения и коррекции нейролептических побочных экстрапирамидных расстройств препаратом Пантогам актив у больных шизофренией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(2):72–80. doi: 10.17116/jnevro20171172172-80
- Kovalev G.I., Starikova N.A. Pantogam aktiv®: mekhanizm farmakologicheskogo dejstviya. *Russkij meditsinskij zhurnal. Psihiatriya*. 2010;26:1538. (In Russ.).
- Medvedev V.E., Israelyan A.Yu., Gushanskaya E.V., Frolova V.I. Optimization of the treatment of negative symptoms schizophrenia with hopantenine acid racemate. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya im. P.B. Gannushkina*. 2013;15(6):30–37. (In Russ.).
- Medvedev V.E., Frolova V.I., Gushanskaya E.V., Israelyan A.Ju. Augmentatsiya antipsihoticheskoy terapii pri shizofrenii D-, L-gopantenovojkislotoj. *Zhurnal neurologii i psikiatrii. im S.S. Korsakova*. 2015;115(8):28–34. (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro20151158128-34
- Breier A. Cognitive deficit in schizophrenia and its neurochemical basis. *Br. J. Psychiatry*. 1999;174(37):16–18.
- Waldo M.C., Carey G., Myles-Worsley M., Cawthra E., Adler L.E., Nagamoto H.T., Wender P., Byerley W., Plaetke R., Freedman R. Codistribution of a sensory gating deficit and schizophrenia in multi-affected families. *Psychiatr. Res*. 1991;39:257–268.
- Malin D.I., Kozyrev V.V., Ravilov R.S. Ekstrapiramidnye pobochnye efekty nejroleptikov: klassifikatsiya i sovremennye sposoby lecheniya. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya im. P.B. Gannushkina*. 2001;3(6):12–21. (In Russ.).
- Jimenez F.J., Orti-Pareja M., Ayuso-Peralta L. Druginduced parkinsonism in a movement disorders unit: a fouryears survey. *Parkinsonism Rel. Disord*. 1996;2:145–149.
- Sachdev P. The epidemiology of drug-induced akathisia: part 1. Acute akathisia. *Schizophr. Bull*. 1996;21:431–449.
- Drobizhev M.Ju., Kalinina E.V., Antohin E.V., Sorokina E.Ju. Praktika primeneniya antipsihotikov i korrektorov v psikiatrii. Pervye rezul'taty programmy ANKORPSI (ANTipsihotiki i KORrektory v PSIhiatrii). *Sotsial'naja i klinicheskaja psikiatrija*. 2015;25(2):65–79. (In Russ.).
- Carlsson A. Pharmacological properties of presynaptic dopamine receptor agonists. *Psychopharmacol (Suppl)*. 1985;2:31–38.
- Plotnikova E.V. Lekarstvenno-indutsirovannye dvigatel'nye rasstrojstva pri shizofrenii. *Tavrisheskij mediko-biologicheskij vestnik*. 2009;12(1)(45):192–199. (In Russ.).
- Levin O.S., Shindryaeva N.N., Anikina M.A. Lekarstvennyj parkinsonizm. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2012;112(8):76–81. (In Russ.).
- Katunina E.A., Malykhina E.A., Avanesova O.V., Makarova A.A., Abdurakhmanova E.K., Gridiakin V.I. Pantogam active in the complex treatment of dystonic hyperkineses. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2010;110(11, vyp. 2):57–61. (In Russ.).
- Tiganov A.S., Panteleyeva G.P., Abramova L.I., Bologov P.V., Kananovich P.S., Omelchenko M.A., Nikiforova I.Yu. A differential approach to the improvement of prevention and correction of neuroleptic side extrapyramidal disorders with Pantogam active in patients with schizophrenia. *Zhurnal neurologii i psikiatrii. im. S.S. Korsakova*. 2017;117(2):72–80. (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro20171172172-80

Абрамова Лилия Ивановна — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, отдел по изучению эндогенных психических расстройств и аффективных состояний, ФГБНУ НЦПЗ, Москва, РФ

E-mail: L_Abramova@rambler.ru

Пантелеева Галина Петровна — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник-консультант, отдел по изучению эндогенных психических расстройств и аффективных состояний, ФГБНУ НЦПЗ, Москва, РФ

E-mail: gpanteleyeva@yandex.ru

Abramova Liliya — PhD, MD, doctor of medical sciences, leading researcher, department for the study of endogenous mental disorders and affective conditions, FSBSI MHRC, Moscow, RF

E-mail: L_Abramova@rambler.ru

Panteleyeva Galina — PhD, MD, professor, doctor of medical sciences, principal researcher associate-consultant, department for the study of endogenous mental disorders and affective conditions, FSBSI MHRC, Moscow, RF

E-mail: gpanteleyeva@yandex.ru

Дата поступления 18.05.2017

Дата принятия 20.06.2017