

Оптимизация терапии негативных расстройств при шизофрении рацематом гопантенной кислоты

В.Э.Медведев¹, А.Ю.Израелян^{1,2}, Е.В.Гушанская^{1,2}, В.И.Фролова¹

¹Кафедра психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии РУДН

²Психиатрическая больница №13 г. Москвы

Резюме. В ходе проведенного натуралистического сравнительного исследования установлено, что включение рацемата гопантенной кислоты (Пантогам актив) в комплексную (наряду с атипичными антипсихотиками) длительную терапию шизофрении, протекающей с преобладанием негативных расстройств, статистически достоверно способствует уменьшению тяжести большинства синдромов первичных негативных расстройств, а также значимому уменьшению вероятности возникновения и выраженности вторичных негативных расстройств. Повышение эффективности и переносимости комбинированной терапии позволяет достичь достоверно более значимого улучшения качества жизни больных.

Ключевые слова: шизофрения, негативные расстройства, Пантогам актив.

Optimization of the treatment of negative symptoms in schizophrenia with hopantenic acid racemate

V.E.Medvedev¹, A.U.Israelyan^{1,2}, E.V.Gushanskaya^{1,2}, V.I.Frolova¹

¹Chair of Psychiatry, Psychotherapy and Psychosomatic pathology, People's Friendship University of Russia

²Psychiatric Hospital №13, Moscow

Summary. The results of naturalistic comparative study show that hopantenic acid racemate (Pantogam active) in the complex therapy of schizophrenia with predominant negative symptoms (in addition to atypical antipsychotics) significantly reduces most of the primary negative symptoms. The probability of secondary negative symptoms manifestation and its intensity also decrease. Effectiveness and tolerability of combined therapy allow achieving statistically more significant quality of life improvement.

Key words: schizophrenia, negative symptoms, Pantogam active.

Для лечения различных форм и стадий шизофрении используются антипсихотические препараты (нейролептики). Эффективность этой группы лекарственных средств при купировании и профилактике продуктивной симптоматики подтверждается результатами многочисленных исследований разной степени доказательности [20, 26, 32, 34].

В большинстве исследований также регистрируется благоприятное влияние антипсихотиков последних поколений на выраженность негативных расстройств у больных шизофренией. Последнее обстоятельство имеет не только важное теоретическое, но и практическое значение, поскольку в настоящий момент степень выраженности негативных симптомов (и когнитивной дисфункции) рассматривается в качестве основного предиктора исхода заболевания, детерминирующего семейный и профессиональный прогноз, а также степень социальной адаптации больных шизофренией [1–3, 13, 24].

В то же время остается дискуссионным вопрос о механизмах действия и клинических мишенях атипичных антипсихотиков – их влиянии на первичные и/или вторичные негативные расстройства [11, 16, 20, 27]. Многие авторы связывают эффективность атипичных антипсихотических препаратов с редукцией первичной (базисной, «необратимой») негативной симптоматики и нарушений мышления [25, 28, 37]. Другие исследователи, напротив, указывают на тот факт, что применение атипичных антипсихотиков позволяет снизить риск развития вторичной негативной симптоматики, развивающейся, например, в рамках постпсихотической или акинетической депрессии [21, 36], нейролептического паркинсонизма [21, 23].

На этом фоне эффективность антипсихотической терапии негативных расстройств при шизофрении на данном этапе развития психофармакотерапии оценивается большинством авторов как недостаточная [29, 30, 35, 38], что обуславливает поиск ле-

Таблица 1. Социодемографические и клинико-динамические характеристики пациентов 2 групп

	Основная группа		Контрольная группа	
	абс.	%	абс.	%
Мужчины	22	62,9	20	57,1
Женщины	13	37,1	10	42,9
Средний возраст, лет	32,4±2,7		33,5±4,1	
Средняя длительность заболевания с момента первого обращения, лет	10,3±2,5		8,7±1,1	
Среднее количество госпитализаций	6,3±1,4		6,5±1,6	

Таблица 2. Психофармакотерапия в исследуемых группах

		Рisperидон	Кветиапин	Оланзапин	Амисульприд	Сертиндол	Арипипразол	Пантогам актив
Основная группа	Число пациентов (n), %	(16) 45,7%	(7) 20%	(7) 20%	(4) 11,4%	0	(1) 2,9%	(35) 100%
	Диапазон доз, мг	2–6	100–600	5–20	400–800	0	5–15	600–1800
	Средняя доза, мг	4,8	465,5	8,3	350	0	7,8	1500
	Число пациентов, снижавших дозу из-за НЯ (n), %	(7) 20%						
Контрольная группа	Число пациентов (n), %	(15) 42,9%	(7) 20%	(7) 20%	(3) 8,6%	(1) 2,9%	(2) 5,7%	
	Диапазон доз, мг	2–6	100–600	5–20	400–800	4–16	5–15	
	Средняя доза	4,8	450	9,5	350	14,5	7,5	
	Число пациентов, снижавших дозу из-за НЯ (n), %	(14) 40%						

Рис. 1. Динамика тяжести состояния пациентов по CGI.



Рис. 2. Динамика общего среднего балла по шкале PANSS.



Рис. 3. Динамика среднего балла по подшкале позитивных синдромов PANSS.

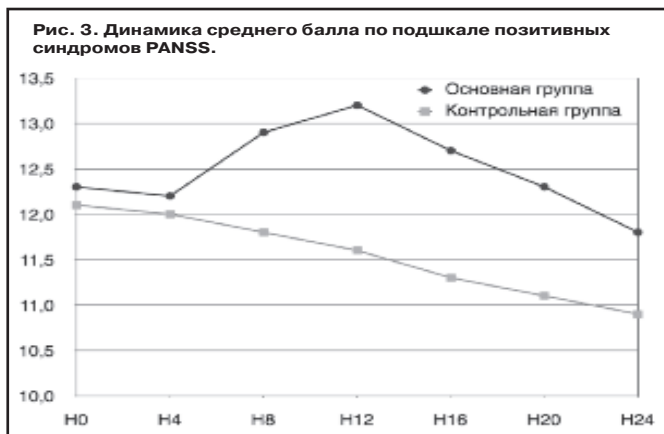


Рис. 4. Динамика среднего балла по подшкале негативных синдромов PANSS.



карственных препаратов или их комбинаций, направленных на повышение переносимости и эффективности антипсихотиков.

Одной из ключевых нейробиологических гипотез развития негативных симптомов при шизофрении является концепция нарушений функционирования ГАМКергической системы, которая регулируется дофаминовыми рецепторами [22, 33]. В пользу этой гипотезы свидетельствуют результаты психофармакотерапии негативных расстройств препаратами, блокирующими дофаминовые рецепторы, а также средствами холинотропного ряда [4, 14, 19].

В этой связи заслуживают внимание данные о применении гопантеновой кислоты и ее рацемической формы в качестве не только корректора экстрапирамидных расстройств (ЭПР) [8, 10], но и дополнительного препарата для лечения шизофрении [5, 15]. Клинико-экспериментальные данные о наличии у рацемата гопантеновой кислоты тимолептического [12, 18], антиастенического [7], нейротрофического [6, 17] эффектов указывают на возможность его применения в качестве адьювантной терапии негативных шизофренических расстройств различного генеза.

Цель натуралистического сравнительного исследования, проведенного в 2012–2013 гг. на кафедре психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии факультета повышения квалификации медицинских работников РУДН, – изучение терапевтической эффективности в отношении негативных расстройств и переносимости рацемата гопантеновой кислоты (препарат Пантогам актив) в дозе до 1800 мг/сут при лечении больных шизофренией, протекающей с негативными расстройствами.

Материалы и методы

В исследование включались пациенты обоего пола в возрасте старше 18 лет, обратившиеся за консультацией или госпитализированные в ГПБ №13 (или ее филиалы) г. Москвы (главный врач – кандидат медицинских наук А.Ю.Израельян), не получавшие антипсихотическую терапию на протяжении предшествующих 6 мес и давшие информированное согласие на участие в исследовании. С целью снижения вероятности наличия латентной или манифестирующей сопутствующей соматической, неврологической и эндокринологической патологии предельный возраст участия в исследовании был ограничен 45 годами. Психиатрический

диагноз больных, установленный не менее 5 лет назад, соответствовал диагностическим критериям Международной классификации болезней 10-го пересмотра для шизофрении (F20) и шизотипического расстройства (F21.3–F21.5) с преобладанием негативных расстройств. Также критериями включения являлись результаты скрининговой оценки: не менее 50 баллов по шкале негативных симптомов BPRS, не менее 21 балла по подшкале негативных расстройств шкалы PANSS, не менее 4 баллов по шкале CGI.

Не включались в исследование пациенты с явлениями индивидуальной непереносимости гопантеновой кислоты в анамнезе, страдающие иными, не указанными в критериях включения психопатологическими расстройствами и заболеваниями (в том числе верифицированными по шкале HDRS-21 депрессиями или психотическими расстройствами (более 14 баллов по подшкале позитивных расстройств PANSS [31]), зависимые от психоактивных веществ, беременные и лактирующие. Также ограничениями для включения являлись органическое поражение центральной нервной системы (эпилепсия, деменция, новообразование, рассеянный склероз), пролактинзависимые опухоли гипофиза и молочной железы, феохромоцитомы, тяжелая хроническая почечная недостаточность (креатинкиназа менее 10 мл/мин) и другая тяжелая декомпенсированная соматическая патология.

Из включенных в исследование пациентов были сформированы 2 группы (табл. 1). В основной группе Пантогам актив (в максимальной дозе 1800 мг/сут) назначался в комплексе с одним из атипичных антипсихотиков (табл. 2). В группе сравнения монотерапия шизофрении с негативными расстройствами осуществлялась атипичными антипсихотиками без назначения препарата Пантогам актив.

При возникновении ЭПР предусматривалось дополнительное в течение не более 7 дней назначение корректора (бипериден). При сохранении ЭПР предполагалось снижение дозы антипсихотика до индивидуально переносимой вплоть до смены антипсихотической терапии.

Эффективность терапии оценивалась на плановых визитах: Н (нед) 0, Н2, Н4, Н8, Н12, Н16, Н20, Н24. Инструментами сравнения и основными критериями эффективности препарата в отношении первичных негативных расстройств наряду с клинической оценкой являлась редукция симптоматики по сравнению с исходными баллами шкал BPRS, PANSS, CGI. Для

Таблица 3. Динамика психопатологических симптомокомплексов по шкале PANSS в 2 группах

	Основная группа							Контрольная группа							Динамика		
	Н0	Н4	Н8	Н12	Н16	Н20	Н24	Н0	Н4	Н8	Н12	Н16	Н20	Н24	%	%	p
Шкала позитивных синдромов																	
Бред	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	НД
Расстройства мышления	5,9	5,7	5,6	5,4	5,2	4,8	4,4	5,9	5,8	5,6	5,5	5,2	5,1	4,9	-25,4	-16,9	<0,01
Галлюцинации	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	Н.д.
Идеи величия	1,2	1,2	1,2	1,2	1,1	1,1	1,1	1,2	1,2	1,2	1,1	1,1	1	1	-8,3	-16,6	НД
Возбуждение	1	1,1	1,9	2,4	2,3	2,3	2,2	1	1	1	1	1	1	1	+120	0	<0,01
Подозрительность, идеи преследования	1,2	1,2	1,2	1,2	1,1	1,1	1,1	1	1	1	1	1	1	1	-8,3	0	НД
Враждебность	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	НД
Сумма баллов по шкале позитивных синдромов	12,3	12,2	12,9	13,2	12,7	12,3	11,8	12,1	12,0	11,8	11,6	11,3	11,1	10,9	-4,1	-9,9	<0,05
Шкала негативных синдромов																	
Притупленный аффект	5,6	5,9	5,5	5,1	4,7	4,1	3,6	5,5	5,9	6,1	6,3	6,5	6,5	6,4	-35,7	+16,4	<0,01
Эмоциональная отгороженность	5,8	5,6	5,4	5,3	5,0	4,4	4,1	5,7	5,6	5,5	5,5	5,3	5,2	5,0	-29,3	-12,3	<0,01
Некоммуникабельность	4,9	4,8	4,4	4,3	4,1	3,9	3,2	4,7	4,7	4,6	4,5	4,3	4,0	3,9	-34,7	-17	<0,01
Пассивно-апатическая социальная отгороженность	4,8	5,0	4,8	4,5	4,3	4,0	3,1	4,9	5,0	4,7	4,6	4,5	4,3	4,2	-35,4	-14,3	<0,01
Нарушение абстрактного мышления	6,0	6,0	5,9	5,8	5,6	5,0	4,5	5,6	5,8	5,7	5,6	5,6	5,5	5,2	-25	-7,1	<0,01
Нарушение спонтанности и плавности речи	4,8	4,8	4,7	4,8	4,5	4,0	3,6	4,9	4,9	4,7	4,6	4,4	4,2	4,1	-25	-16,3	<0,05
Стереотипное мышление	3,9	3,9	3,7	3,5	3,4	3,1	2,4	4,0	4,0	3,9	3,9	3,6	3,5	3,4	-38,5	-15	<0,01
Сумма баллов по шкале негативных синдромов	35,8	36	34,4	33,1	31,4	28,3	24,3	35,3	35,9	35,2	34,6	33,8	32,8	26,5	-32,1	-24,9	<0,05
Шкала общих психопатологических синдромов																	
Соматическая озабоченность	2,5	2,6	2,5	2,4	2,6	2,0	1,6	2,3	2,4	2,6	3,1	3,5	3,8	3,9	-36	+69,6	<0,01
Тревога	2,1	2,4	2,4	2,2	2,1	2,0	1,6	1,9	1,3	1,1	1,2	1,4	1,4	1,1	-23,8	-42,1	<0,01
Чувство вины	1,2	1,4	1,3	1,1	0,8	1,1	1,0	1,3	1,4	1,0	1,0	1,3	1,3	1,1	-16,7	-15,4	НД
Напряженность	1,8	1,4	1,6	1,4	1,2	1,4	1,1	1,9	1,3	1,2	1,5	1,4	1,3	1,1	-38,9	-42,1	НД
Манерность и позирование	5,1	5,1	4,8	4,7	4,4	4,0	3,7	5,3	5,4	5,2	5,1	4,8	4,5	4,1	-27,5	-22,6	НД
Депрессия	2,1	1,7	1,1	1	1	1	1	2,2	2,4	2,6	2,7	2,9	3,1	3,0	-52,4	+36,4	<0,01
Моторная заторможенность	4,1	4,1	4,0	3,8	3,6	3,4	3,2	4,2	4,3	4,5	4,6	4,7	4,6	4,1	-22	-2,4	<0,01
Малообщительность	1,6	1,5	1,1	1,2	1,3	1,2	1,1	1,5	1,4	1,3	1,1	1,3	1,4	1,1	-32,3	-26,7	НД
Необычное содержание мыслей	3,3	3,6	3,4	3,1	3,0	2,9	3,0	2,6	2,5	2,4	2,4	2,4	2,3	2,1	-9,1	-19,2	<0,05
Дезориентированность	4,2	4,1	3,7	3,6	3,2	2,9	2,6	4,4	4,3	4,5	4,1	3,8	3,4	2,9	-38,1	-34,1	НД
Нарушение внимания	4,8	4,6	4,3	4,1	3,8	3,7	3,3	4,7	4,9	5,0	4,9	5,1	4,7	4,2	-31,3	-10,6	<0,01
Снижение критичности к своему состоянию	1,1	1,1	1,2	1,2	1,1	1,1	1,1	1,2	1,1	1,1	1,2	1,1	1,1	1,1	0	-8,3	НД
Расстройство воли	5,3	5,3	5,2	5,0	4,8	4,5	4,0	5,6	5,7	5,3	5,1	4,5	3,8	3,1	-24,5	-44,6	<0,01
Агрессивность	1	1,1	1,1	1,1	1	1	1	1,1	1,1	1	1	1	1	1	0	-9,1	НД
Загруженность психическими переживаниями	4,1	4,0	3,9	3,7	3,8	3,5	3,2	4,0	4,1	3,9	3,8	3,8	3,1	2,9	-22	-27,5	НД
Активная социальная устранимость	1,1	1,2	1,2	1,1	1,1	1,1	1,0	1,1	1,1	1,1	1,1	1,2	1,1	1,1	-9,1	0	НД
Сумма баллов по шкале общих психопатологических синдромов	45,4	44,9	42,5	40,4	38,5	36,5	33,1	45,3	44,7	43,8	44,1	44,0	41,6	37,7	-27,9	-16,8	<0,05
Общая сумма баллов	93,5	93,4	90,1	87,2	83,1	77,6	69,8	92,7	92,6	90,8	90,5	89,7	83,6	75,1	-25,3	-20	<0,05

определения динамики когнитивных нарушений использовалась батарея тестов: беглости речевых ответов, Струпа, ассоциативные ряды. Для оценки влияния препарата на вторичные негативные расстройства применялись шкалы HDRS-21 (для выявления нейрорептической депрессии), ESRs (для выявления нейрорептической заторможенности и паркинсонизма).

Оценка качества жизни больных проводилась по общей шкале функционального (GAF) и опроснику SF-36.

Безопасность и переносимость терапии оценивались на основании спонтанных жалоб больного, шкалы побочных эффектов (UKU) и данных клинических и параклинических соматических исследований, включавших регистрацию частоты сердечных сокращений, систолического и диастолического артериального давления в положении сидя, ортостатическую пробу, клинический и биохимический анализы крови, стандартную 12-канальную электрокардиографию в покое.

Дополнительно оценивалась приверженность терапии по показателю соблюдения режима и дозировки назначенного препарата.

Полученный материал обрабатывался с помощью программы Statistica (StatSoft Inc., США). Достоверность различий рассчитывалась при помощи теста Колмогорова – Смирнова.

Результаты исследования

В исследование были включены 70 пациентов (по 35 в основную и контрольную группы). Сходные социодемографические (пол, средний возраст) и клинико-динамические (длительность заболевания, число госпитализаций) характеристики пациентов 2 групп (см. табл. 1) позволяют рассчитывать на валидность полученных результатов.

Основная антипсихотическая терапия, назначаемая пациентам с учетом преобладания в клинической картине заболевания негативных расстройств, включала атипичные антипсихотики последних поколений (см. табл. 2).

Доза Пантогама актив в основной группе достигала максимально допустимой 1800 мг/сут у 12 пациентов. Средняя доза (округляя до целого) – 1500 г/сут.

Согласно шкале CGI-S уменьшение тяжести состояния больных в 2 группах отмечается на 8-й неделе терапии и продолжается в течение 24 нед лечения. В то же время в основной группе статистически значимое уменьшение выраженности психопатологических расстройств фиксируется на 16-й неделе, в то время как в контрольной группе – на 20-й неделе терапии. В целом к окончанию терапии показатель уменьшения тяжести состояния больного в основной группе досто-

Рис. 5. Динамика среднего балла по подшкале общих психопатологических синдромов PANSS.

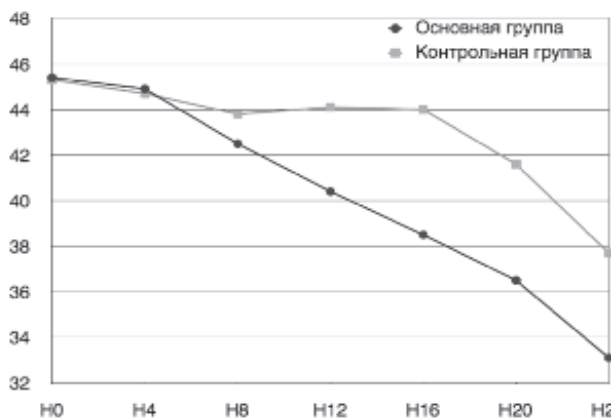


Рис. 6. Влияние комплексной терапии, включающей Пантогам актив, на эффективность редуцирования психопатологических расстройств по PANSS.



Рис. 7. Влияние комплексной терапии, включающей Пантогам актив, на эффективность редуцирования психопатологических расстройств по BPRS.



Рис. 8. Динамика состояния пациентов по тесту беглости речевых ответов.

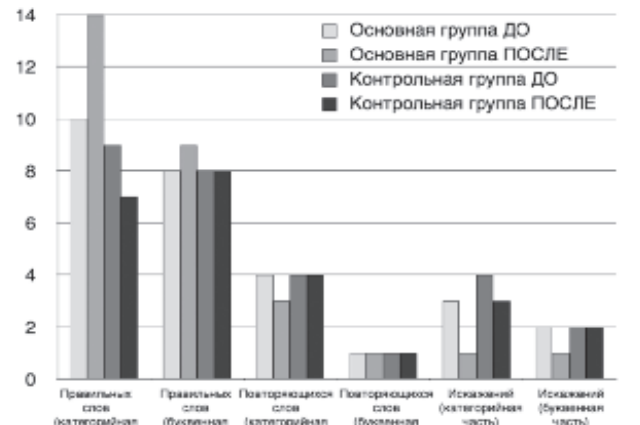


Рис. 9. Динамика состояния пациентов по тесту Струпа.

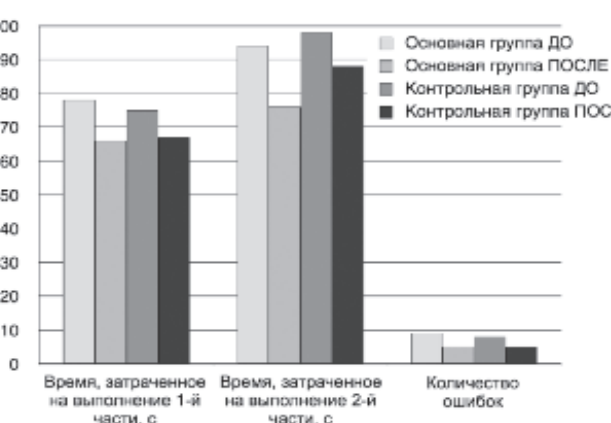
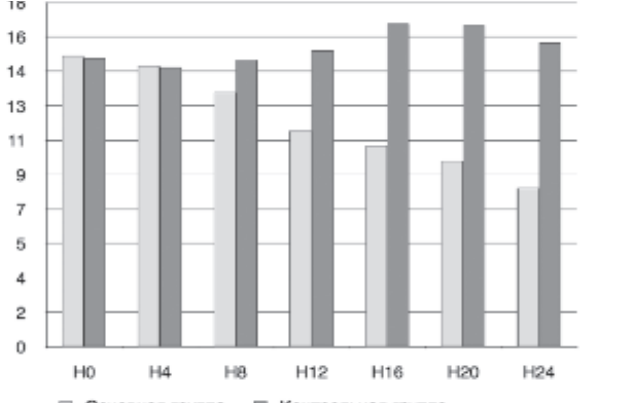


Рис. 10. Динамика среднего балла по шкале HDRS в основной и контрольной группах.



верно превосходит таковой в контрольной (-13,7% vs -9,6%; $p < 0,05$); **рис. 1.**

Число больных в тяжелом состоянии в основной группе к окончанию исследования снижается достоверно более значимо, чем в контрольной группе (-93,8% vs -58,1%; $p < 0,01$).

Согласно шкале CGI-I с первых месяцев терапии в основной и контрольных группах отмечаются разнонаправленные тенденции: в основной группе уже с первых недель регистрируется «небольшое улучшение» у части больных, в то время как в контрольной группе, напротив, первые 8 нед у части больных (6 на N4 и 3 на N8) фиксируется «небольшое ухудшение» состояния, по-видимому, обусловленное нежелательными явлениями (НЯ) антипсихотической терапии.

По шкале PANSS общая редукция баллов в основной группе была статистически более значима, чем в контрольной (-25,3% vs -20%; $p < 0,05$); **табл. 3, рис. 2.** При этом в основной

группе терапевтический эффект лечения начинал появляться раньше (к 16-й неделе), чем в контрольной, и продолжался на всем протяжении исследования. В контрольной группе снижение общего балла по шкале достигало достоверных значений только к 20-й неделе терапии. Более того, в течение первых 12 нед по отдельным пунктам шкалы (притупленный аффект, пассивно-апатическая социальная отгороженность, нарушение абстрактного мышления, соматическая озабоченность, депрессия, моторная заторможенность, нарушение внимания) регистрировалась отрицательная динамика, обусловленная, по-видимому, развитием вторичных негативных расстройств.

Наибольшая положительная динамика, достоверно превосходящая таковую в контрольной группе, отмечена по подшкалам негативных синдромов (-32,1% vs -24,9%; $p < 0,05$) и общих психопатологических (-27,9% vs 16,8%; $p < 0,05$) синдромов, начиная с 12-й недели лечения (**рис. 4, 5**).

Рис. 11. Динамика среднего балла паркинсонизма, дистонии и дискинезии по шкале ESRS.

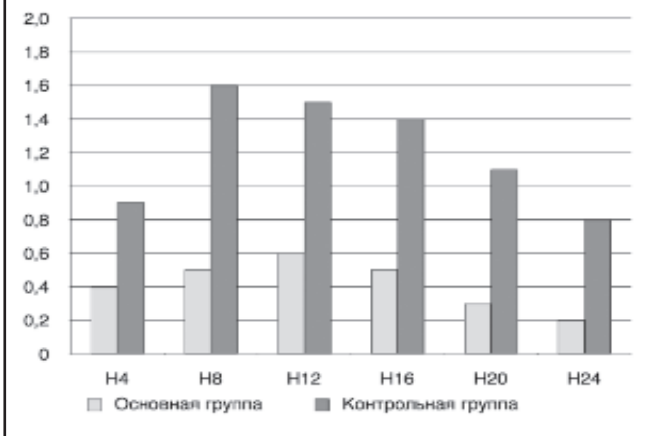


Рис. 12. Спектр и выраженность основных НЯ на момент окончания исследования по шкале UKU.



Рис. 13. Динамика ИМТ в исследуемых группах.

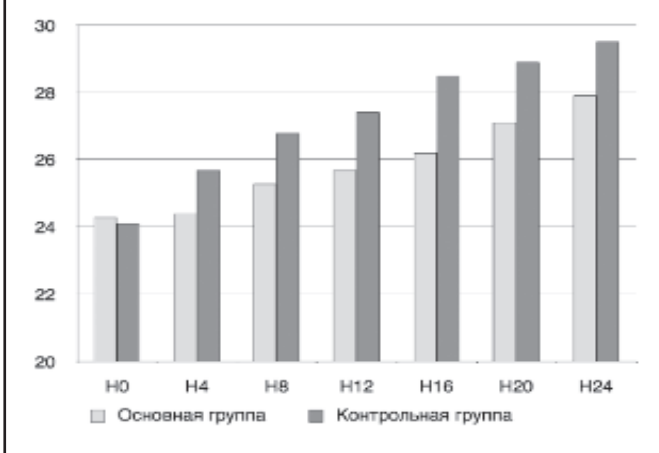
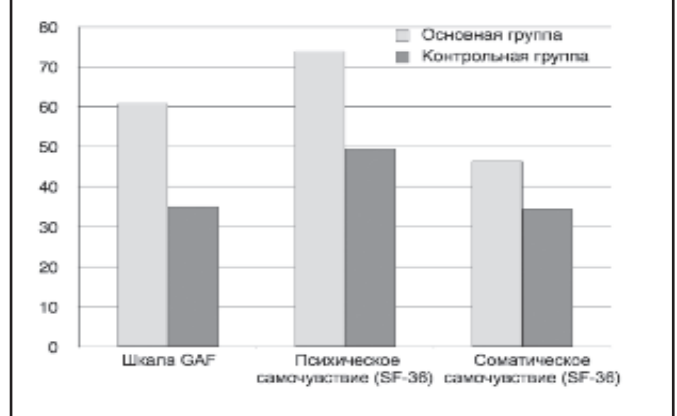


Рис. 14. Динамика качества жизни и повседневного функционирования пациентов от исходного на момент завершения исследования.



По шкале позитивных синдромов, напротив, в основной группе в течение 8–20 нед терапии отмечается достоверное увеличение среднего балла (рис. 3), обусловленное, очевидно, активирующим/психостимулирующим эффектом Пантогама актив (пункт «возбуждение»); см. табл. 3.

Особо следует обратить внимание на разнонаправленность тенденций динамики таких психопатологических синдромов, как притупленный аффект, соматическая озабоченность и депрессия, статистически достоверно уменьшающиеся в основной группе и, напротив, увеличивающиеся в контрольной. Последнее можно также объяснить развитием более выраженных НЯ, что подтверждается психометрической оценкой переносимости терапии.

Таким образом, присоединение к антипсихотической терапии Пантогама актив потенцирует терапевтическое влияние нейролептиков на основные проявления первичных негативных расстройств (аналогичные данные получены при анализе результатов оценки состояния пациентов по шкале BPRS; рис. 6, 7), а также уменьшает вероятность возникновения и выраженность вторичных негативных расстройств (нейролептической депрессии, когнитивных нарушений – пункты «бедность экспрессивных жестов», «снижение либидо», «дефицит внимания» и др.). О нейролептическом генезе последних свидетельствуют результаты оценки состояния больных по шкалам HDRS, ESRS, UKU и когнитивных тестов.

Динамика когнитивных функций у пациентов 2 групп свидетельствует о более выраженном положительном эффекте терапии с применением Пантогама актив (рис. 8, 9). Монотерапия антипсихотиками на уровне тенденции (но достоверно) улучшает когнитивные функции либо, напротив, незначительно ухудшает их.

Переносимость терапии

В ходе исследования получены достоверные данные о способности Пантогама актив предупреждать развитие и нивелировать симптомы нейролептической депрессии

(рис. 10): средний балл по шкале HDRS в основной группе уменьшается на 45,4% по сравнению с увеличением на 5,3% – в контрольной.

Аналогичным образом включение Пантогама актив в схему терапии негативных шизофренических расстройств позволяет достоверно снизить выраженность развивающихся ЭПР (рис. 11). Особо следует подчеркнуть, что в ходе терапии удалось избежать назначения корректоров ЭПР в 2 группах. Однако число пациентов, которым потребовалась коррекция дозировки антипсихотика в основной группе, оказалось в 2 раза меньше, чем в контрольной (7 наблюдений vs 14 наблюдений).

Спектр НЯ в 2 группах был сходен (рис. 12). При этом выраженность их в основной группе на всем протяжении исследования и на момент его окончания была достоверно меньшей ($p < 0,01$). В основной группе транзиторно наблюдалось в первые 4–8 нед терапии лишь одно НЯ (уменьшение продолжительности сна), не отмечавшееся в контрольной группе.

Соматическое состояние и основные гемодинамические показатели пациентов оставались стабильными (за исключением индекса массы тела – ИМТ и уровня глюкозы в крови), однако к концу терапии наметилась тенденция к меньшему влиянию терапии в основной группе на эти параметры (рис. 13).

Качество жизни

Оценка качества повседневного функционирования больного со стороны врача (шкала GAF) и самооценка качества жизни пациента (опросник SF-36) достоверно свидетельствуют о превосходстве комбинированной терапии атипичными антипсихотиками с Пантогамом актив над монотерапией атипичными нейролептиками (рис. 14). Повседневное функционирование пациентов в основной группе улучшается на 60,8% от исходного по сравнению с 35% в контрольной группе ($p < 0,01$), психическое самочувствие по оценке больного – на 73,9% по сравнению с 49,5% ($p < 0,01$), соматическое – на 46,4% по сравнению с 34,4%.

Заключение

Результаты исследования позволяют оптимизировать современные схемы¹ терапии шизофрении, протекающей с негативной симптоматикой.

1. Проведенное натуралистическое сравнительное исследование выявило статистически достоверные изменения, подтверждающие, что применение в качестве адьювантного препарата Пантогам актив (МНН: рац-гопантенная кислота, D,L-гопантенная кислота) при длительной терапии атипичными антипсихотиками шизофрении, протекающей с преобладанием негативных расстройств, способствует повышению эффективности лечения, о чем свидетельствуют следующие данные:
 - Более выраженное, чем в группе сравнения, уменьшение тяжести большинства синдромов негативных расстройств (как первичных, так и вторичных) и улучшение когнитивных функций у пациентов ($p < 0,05$).
 - Более быстрое развитие терапевтического эффекта (в основной группе достоверное снижение тяжести психопатологических симптомокомплексов фиксировалось на 16-й неделе, в то время как в контрольной группе – на 20-й неделе терапии, $p < 0,05$).
 - Достоверный профилактический эффект в отношении вторичных негативных (нейролептическая депрессия) и экстрапирамидных расстройств ($p < 0,05$).
 - Лучшая переносимость терапии атипичными антипсихотиками по оценке врача и пациента и снижение частоты случаев необходимости коррекции дозировки антипсихотика на фоне приема Пантогама актив в составе комплексной терапии ($p < 0,01$).
 2. Результаты данного исследования позволяют предположить, что действие препарата рац-гопантенной кислоты (Пантогам актив) реализуется не только через ГАМК-ергические механизмы за счет D-изомера гопантенной кислоты, но и путем блокирования D₂-дофаминовых рецепторов L-изомером гопантенной кислоты [9].
- Таким образом, препарат Пантогам актив в средней суточной дозе 1500 мг/сут может быть рекомендован в качестве адьювантного средства, позволяющего повысить эффективность и переносимость терапии шизофрении с негативной симптоматикой при длительном (не менее 24 нед) лечении.

Список использованной литературы

1. Белоусов Ю.Б., Зырянов С.К., Белоусов Д.Ю. Фармакоэкономическая эффективность атипичных антипсихотиков у больных шизофренией. *Качественная клин. практика*. 2011; 1: 51–7.
2. Бомов П.О. Дефицитарные расстройства у больных шизофренией с дебютом в позднем возрасте (клинико-нейропсихологический и реабилитационный аспекты). Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Оренбург, 2007.
3. Воробьев В.Ю. Шизофренический дефект (на модели шизофрении, протекающей с преобладанием негативных расстройств). Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1988.
4. Дэвис Дж.М. Шизофрения: выбор антипсихотической терапии. *Соц. и клин. психиатрия*. 2006; 3: 77–80.
5. Джуга Н.П. и др. Влияние гопантенной кислоты и глицина на эффективность галоперидола при терапии пациентов с параноидной шизофренией. *Психиатр. и психофармакотер.* 2012; 2: 23–9.
6. Дума С.Н. Оценка клинической эффективности нейропротекторов, влияющих на систему γ-аминомасляной кислоты, при лечении когнитивных расстройств у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией I–II стадии. *Фарматека*. 2010; 15: 96–100.
7. Канцева Л.С., Вазгаева Т.И., Ястребова В.В. Перспективы применения препарата Пантогам актив у больных с астеническими расстройствами. *Психиатр. и психофармакотер.* 2009; 6: 34–9.
8. Катунина Е.А., Мальхина Е.А., Аванесова О.В. и др. Применение Пантогама актив в комплексном лечении дистонических гиперкинезов. *Журн. неврол. и психиатр.* 2010; 11: 2.
9. Ковалев Г.И., Старикова Н.А. Пантогам актив: механизм фармакологического действия. *РМЖ*. 2010; 21: 2–4.

10. Концевой В.А., Ротштейн В.Г., Богдан М.Н. и др. Пантогам в повседневной психиатрической практике. *Журн. неврол. и психиатр. им. С.С.Корсакова*. 2007; 12: 34–9.
11. Медведев В.Э. Негативные расстройства: понятие и терапия. *Психиатр. и психофармакотер.* 2011; 6: 16–21.
12. Медведев В.Э., Епифанов А.В. Терапия невротических, связанных со стрессом и соматоформных расстройств у пациентов с гипертонической болезнью препаратом Пантогам актив. *Рос. психиатр. журн.* 2011; 1: 55–61.
13. Мелехов Д.Е. К проблеме резидуальных и дефектных состояний при шизофрении (в связи с задачами клинического и социально-трудового прогноза). *Журн. невропатол. и психиатр.* 1981; 1: 128–38.
14. Морозова М.А., Бенишвили А.Г., Бурминский Дыф.С. Шизофренический дефект как терапевтическая мишень. *Психиатрия*. 2008; 3: 13–20.
15. Попов М.Ю. Адьювантная терапия параноидной шизофрении: оптимизация клинического действия галоперидола. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб, 2012.
16. Снедков Е.В. Атипичные антипсихотики: поиск решения старых и новых проблем. *Психиатр. и психофармакотер.* 2006; 4: 45–50.
17. Собенишвили В.В. и др. Сравнительная оценка эффективности препарата Пантогам актив в терапии когнитивных расстройств. *Психиатрия*. 2010; 5: 41–6.
18. Сухотина Н.К. Пантогам как средство лечения пограничных нервно-психических расстройств. *Медлайн экспресс*. 2006; 4 (187): 44–5.
19. Сыропятов О.Г. Современное лечение шизофрении. *Нейронауки (UA)*. 2007; 2.
20. Цыганков Б.Д., Агасарян Э.Т. Анализ эффективности и безопасности современных и классических антипсихотических препаратов. *Журн. неврол. и психиатр.* 2010; 9: 64–70.
21. Шток В.Н., Иванова-Смоленская И.А., Левин О.С. Экстрапирамидные расстройства. М., 2002.
22. Alphs L. An industry perspective on the NIMH consensus statement on negative symptoms. *Schizophr Bull* 2006; 32: 225–30.
23. Ananib J, Parameswaran S, Gunatilake S et al. Neuroleptic malignant syndrome and atypical antipsychotic drugs. *J Clin Psychol* 2004; 65 (4): 464–70.
24. Andreasen NC, Carpenter WT, Kane JM et al. Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus. *Am J Psychiat* 2005; 162: 441–9.
25. Arango C, Buchanan RW, Kirkpatrick B, Carpenter WT. The deficit syndrome in schizophrenia: implications for the treatment of negative symptoms. *Eur Psychiat* 2004; 19: 21–6.
26. Bodkin JA, Siris SG, Bermanzobn PC et al. Double-blind, placebo-controlled, multicenter trial of selegiline augmentation of antipsychotic medication to treat negative symptoms in outpatients with schizophrenia. *Am J Psychiat* 2005; 162: 388–90.
27. Buchanan RW. Persistent Negative Symptoms in Schizophrenia: An Overview. *Schizophr Bull* 2007; 4: 1013–22.
28. Goldberg SC. Negative and deficit symptoms in schizophrenia do respond to neuroleptics. *Schizophr Bull* 1985; 11: 453–6.
29. Narrow MJ, Joffe TH. Factors involved in outcome and recovery in schizophrenia patients not on antipsychotic medications: a 15-year multifollow-up study. *J Nerv Ment Dis* 2007; 195 (5): 404–6.
30. Kabinoff GS, Toalson PA, Healey KM et al. Вопросы метаболизма, связанные с применением в психиатрии атипичными нейролептиками: мифы и факты. *Психиатр. и психофармакотер.* 2003; 3.
31. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987; 13: 261–76.
32. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005; 353 (12): 1209–23.
33. Lieberman JA. Dopamine partial agonists: a new class of antipsychotic. *CNS Drugs* 2005; 18 (4): 251–67.
34. Meisenzahl EM, Scheuerecker J, Zipse M et al. Effects of treatment with the atypical neuroleptic quetiapine on working memory function: a functional MRI follow-up investigation. *Eur Arch Psychiat Clin Neur* 2006; 256 (8): 522–31.
35. Murphy BP et al. Pharmacological treatment of primary negative symptoms in schizophrenia: a systematic review. *Schizophr Res* 2006; 88: 5–25.
36. Rosenbeck RA. Effectiveness vs efficacy of second-generation antipsychotics: haloperidol without anticholinergics as a comparator. *Psychiat Serv* 2005; 56: 85–92.
37. Stip E. Cognition, schizophrenia and the effect of antipsychotics. *Encephale* 2006; 32 (3 Pt. 1): 341–50.
38. Taylor DM, McAskill R. Atypical antipsychotics and weight gain: a systematic review. *Acta Psychiat Scand* 2000; 101: 416–32.

¹Ограничением настоящего исследования можно считать использование в качестве основной терапии гетерогенных по фармакодинамическим и фармакокинетическим свойствам атипичных антипсихотиков, а не одного препарата сравнения.

Сведения об авторах

В.Э.Медведев – канд. мед. наук, доц. каф. психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии ФПКМР РУДН.

E-mail: melkorcord@mail.ru

А.Ю.Израелян – канд. мед. наук, глав. врач психиатрической больницы №13 г. Москвы, доц. каф. психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии ФПКМР РУДН

Е.В.Гушанская – канд. мед. наук, зав. отд-нием психиатрической больницы №13 г. Москвы, доц. каф. психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии ФПКМР РУДН

В.И.Фролова – канд. мед. наук, доц. каф. психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии ФПКМР РУДН