

Перспективы применения гопантеновой кислоты в психиатрической практике

Ю.В.Быков^{✉1}, Р.А.Беккер²

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

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

✉yubykov@gmail.com

Гопантеновая кислота – это вещество, соединяющее в себе нейрохимические и фармакологические свойства одновременно γ-аминомасляной кислоты (ГАМК) и пантотеновой кислоты и являющееся их прекурсором и аналогом, но, в отличие от обоих веществ, хорошо проникающим через гематоэнцефалический барьер. Благодаря этому гопантеновая кислота оказывает влияние как на ГАМКергические системы мозга, так и на системы, зависящие от участия пантотената и его производных (коэнзима А и ацетил-КоА), в частности, все основные нейромедиаторные системы (дофаминергическую, норадренергическую, серотонинергическую, холинергическую, глутаматергическую), на обмен холестерина и фосфолипидов и др. Гопантеновая кислота обладает широким спектром терапевтической активности, особенно нейтропротективным, нейротрофическим, нейрометаболическим, ноотропным (прокогнитивным), антидепрессивным, анксиолитическим, умеренным антипсихотическим, антинегативным и анальгетическим эффектами, способностью уменьшать экстрапирамидные побочные эффекты антипсихотиков. В данной статье мы подробно рассматриваем доказательную базу для применения гопантеновой кислоты при различных психических заболеваниях как у взрослых, так и в детской и подростковой, а также геронтопсихиатрии. Во взрослой психиатрической практике препараты гопантеновой кислоты успешно применяются при таких патологиях, как: астенические расстройства, когнитивные нарушения, тревожные и депрессивные расстройства, а также при шизофрении, коррекции побочных эффектов психофармакотерапии. В детской психиатрической практике препараты гопантеновой кислоты применяются при синдроме дефицита внимания с гиперактивностью и без, расстройствах аутистического спектра, задержке психического развития. Одним из наиболее часто применяемых в практике препаратов гопантеновой кислоты является Пантокальцин производства АО «Валента Фарм».

Ключевые слова: гопантеновая кислота, гопантенат кальция, Пантокальцин, пантотеновая кислота, γ-аминомасляная кислота, коэнзим А, ацетил-КоА, тревожные расстройства, депрессивные расстройства, когнитивные нарушения, астенические состояния, шизофрения, экстрапирамидный синдром, поздние дискинезии, синдром дефицита внимания, расстройства аутистического спектра.

Для цитирования: Быков Ю.В., Беккер Р.А. Перспективы применения гопантеновой кислоты в психиатрической практике. Consilium Medicum. 2018; 20 (2): 112–123. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.2.112-123

Review

Hopantenic acid: perspectives for its use in psychiatry

Yu.V.Bykov^{✉1}, R.A.Bekker²

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

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

✉yubykov@gmail.com

Abstract

Hopantenic acid is a substance that combines the neurochemical and pharmacological properties of both GABA and pantothenic acid. It acts as a precursor and analogue of both of them. But in contrast to both GABA and pantothenic acid, hopantenic acid readily crosses the blood-brain barrier. Due to that, it affects both the GABAergic systems of the brain and the systems that depend on the participation of pantothenate and its derivatives (coenzyme A and acetyl-CoA). Through its action on coenzyme A and acetyl-CoA system, it influences all the main neurotransmitter systems (dopaminergic, noradrenergic, serotonergic, cholinergic, glutamatergic), the metabolism of cholesterol and phospholipids, antioxidant systems and alike. Hopantenic acid has a wide spectrum of therapeutic activity. It has neuroprotective, neurotrophic, neurometabolic, nootropic (procognitive), antidepressant, anxiolytic, moderate antipsychotic, antinegative and analgesic effects, and also has the ability to reduce the extrapyramidal side effects of antipsychotics. In this article, we consider in detail the evidence base for the use of hopantenic acid in various mental illnesses, both in adults and in children and adolescents and in geriatric psychiatry. In adult psychiatric practice drugs hopantenic acid have been successfully used under such conditions as asthenic disorders, cognitive disorders, anxiety and depressive disorders, schizophrenia, correction of side effects of pharmacotherapy. In child psychiatric practice hopantenic acid drugs used in attention deficit disorder with and without hyperactivity, autism spectrum disorders, delay of mental development. One of the most commonly used in the practice of drugs hopantenic acid is Pantocalcin production of Valenta Pharm.

Key words: hopantenic acid, calcium hopantenate, Pantocalcin, pantothenic acid, GABA, coenzyme A, acetyl-CoA, anxiety disorders, depressive disorders, cognitive problems, asthenia, schizophrenia, EPS, tardive dyskinesia, ADHD, autistic spectrum disorders.

For citation: Bykov Yu.V., Bekker R.A. Hopantenic acid: perspectives for its use in psychiatry. Consilium Medicum. 2018; 20 (2): 112–123. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.2.112-123

В данной статье подробно рассмотрена доказательная база, дающая основания к широкому использованию гопантеновой кислоты у групп пациентов: с астеническими расстройствами различного генеза (органического, невротического, смешанного), когнитивными нарушениями (КН) различной степени тяжести (при цереброваскулярной патологии, сахарном диабете – СД), тревожной и депрессивной патологией, расстройствами шизофренического спектра (РШС). Отдельно показана эффективность препаратов гопантеновой кислоты у детей и подростков.

Освещена доказательная база гопантеновой кислоты при таких психических патологиях детского возраста, как: синдром дефицита внимания с гиперактивностью и без, расстройства аутистического спектра (РАС), КН различного генеза, задержка психического развития. Одним из наиболее известных и широко применяемых в медицинской практике препаратов гопантеновой кислоты является Пантокальцин производства АО «Валента Фарм», выпускаемый в таблетках в дозировках 250 и 500 мг в упаковках по 50 таблеток.

Введение

Исторические сведения

С конца 1950-х годов, когда стало известно о роли γ -аминомасляной кислоты (ГАМК) в центральной нервной системе (ЦНС) в качестве основного тормозящего нейромедиатора, о ее противотревожных, нейропротективных, антидепрессивных, ноотропных (прокогнитивных), противосудорожных, снотворно-седативных, миорелаксирующих и других ценных терапевтических свойствах, ученые и врачи-практики стали предпринимать попытки ее практического применения. Однако при этом оказалось, что сама ГАМК при приеме внутрь или введении в вену довольно плохо проникает сквозь гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и поэтому оказывает достаточно слабый лечебный эффект (S.Stahl, 2013).

Это вынудило специалистов искать пути доставки ГАМК в мозг в виде пролекарств, метаболизирующихся в ГАМК непосредственно в ЦНС, или же пути непрямого влияния на ГАМКергическую нейротрансдукцию при помощи препаратов, имитирующих воздействие ГАМК на ГАМК-рецепторы (ГАМК_A или ГАМК_B). Так появились интересные и терапевтически ценные ГАМКергические препараты – γ -оксимасляная кислота, Пикамилон (никотиноил-ГАМК), фенибут (фенил-ГАМК) и баклофен (хлорфенил-ГАМК) [S.Stahl, 2013], а также габапентин и затем прегабалин (S.Stahl, 2013) и являющаяся предметом рассмотрения в настоящем обзоре гопантеновая кислота (соединение ГАМК с пантотеновой кислотой) [В.И.Бородин, Е.В.Джинчарадзе, 2006; О.А.Громова и соавт., 2015].

С другой стороны, также было достаточно давно известно о потенциальной терапевтической ценности для психиатрической практики пантотеновой кислоты, которая является необходимым для организма витамином В₅ и прекурсором коэнзима А (КоА) и ацетил-КоА. Она оказывает мощное антиоксидантное и нейропротективное действие при введении в желудочки мозга экспериментальных животных. Это действие, как предполагается, лежит в основе ее прокогнитивного (ноотропного), антидепрессивного и анксиолитического эффекта. Опять-таки, одним из важных недостатков пантотеновой кислоты является ее слабое проникновение через ГЭБ при приеме внутрь, внутримышечном или внутривенном введении. Ряд производных пантотеновой кислоты, соединенных с аминокислотами и лучше проникающих через ГЭБ, например пантетин (соединение пантотеновой кислоты с цистеамином), оказывают выраженное антидепрессивное, анксиолитическое и прокогнитивное (ноотропное) действие и в экспериментах на животных, и в клинической практике (L.Vécsei и соавт., 2014).

Все сказанное создало теоретические предпосылки для того, чтобы попытаться соединить в одной молекуле потенциальные терапевтические преимущества аналогов ГАМК и пантотеновой кислоты в надежде создать препарат, который будет хорошо проникать через ГЭБ и оказывать комплексное положительное действие как на ГАМКергическую систему мозга, так и на те биохимические системы, на которые воздействует пантотеновая кислота. Именно это и было осуществлено в 1969 г. советскими учеными В.М.Копелевичем и В.И.Гунаром, впервые синтезировавшими кальциевую соль D(+)-пантотенил-ГАМК, или, иначе говоря, кальциевую соль D(+)-гомопантотеновой кислоты (В.И.Бородин, Е.В.Джинчарадзе, 2006; О.А.Громова и соавт., 2015). Это соединение обладает сходными одновременно и с ГАМК, и с пантотеновой кислотой нейротропными свойствами, но, в отличие от обеих, хорошо проходит ГЭБ (В.И.Бородин, Е.В.Джинчарадзе, 2006; О.А.Громова и соавт., 2015).

Механизм действия

Показано, что антидепрессивное, анксиолитическое и прокогнитивное действие проникающих через ГЭБ анало-

гов пантотеновой кислоты основывается на (L.Vécsei и соавт., 2014):

- снижении биосинтеза стрессового нейропептида соматостатина;
- торможении кинуренинового пути катаболизма L-триптофана и уменьшении образования нейротоксичных метаболитов кинуренинового пути, таких как кинуреновая кислота;
- уменьшении вызванной кинурениновыми метаболитами NMDA-опосредованной эксайтотоксичности и оксидативного стресса;
- нейропротективном, антиоксидантном и противовоспалительном действии в ЦНС.

Аналоги пантотеновой кислоты также оказывают выраженное положительное влияние на биосинтез и катаболизм моноаминов. Это приводит к повышению содержания в ЦНС дофамина, норадреналина и серотонина. Данные свойства могут лежать в основе антидепрессивного и анксиолитического действия аналогов пантотеновой кислоты по аналогии с моноаминергическими антидепрессантами (АД). Они дозозависимы и усиливаются при длительном приеме (L.Vécsei и соавт., 1989, а; b; c; 1990, а; b).

Кроме того, проникающие через ГЭБ аналоги пантотеновой кислоты повышают содержание в ЦНС КоА и ацетил-КоА, а также образование мозгового нейротрофического фактора (brain-derived neurotrophic factor – BDNF). Предполагается, что это тоже является одним из важных механизмов их антидепрессивного, анксиолитического, нейропротективного и прокогнитивного (ноотропного) действия (S.Tsai, 2006; C.Shieh и соавт., 2008). Аналоги пантотеновой кислоты снижают секрецию пролактина и вазопрессина (тоже являющихся стрессовыми гормонами и способных оказывать депрессогенное и анксиогенное действие) и повышают секрецию окситоцина, оказывающего анксиолитическое, антидепрессивное и антистрессовое воздействие (G.Ong и соавт., 1990). Показано также, что аналоги пантотеновой кислоты повышают содержание в крови соматотропного гормона (гормона роста), а их влияние на уровень адренокортикотропного гормона и кортизола в крови зависит от предшествующего функционального состояния коры надпочечников: повышения секреции при истощении надпочечникового резерва, снижения при гиперкортизолемии. Это тоже может лежать в основе их антидепрессивного и анксиолитического действия (M.Sellini и соавт., 1987).

Определенное значение в механизмах нейропротективного, прокогнитивного (ноотропного) и антидепрессивного действия аналогов пантотеновой кислоты имеет также их способность нормализовывать липидный спектр крови, понижать общий уровень холестерина и триглицеридов в крови, снижать содержание цистина и гомоцистеина, улучшать метаболизм глюкозы и чувствительность ЦНС и периферических тканей к инсулину. Между тем гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия и дислипидемия, а также гипергомоцистеинемия, нарушение чувствительности ЦНС и периферических тканей к инсулину часто встречаются при психических заболеваниях, в частности депрессиях, тревожных состояниях, шизофрении. Важна также способность аналогов пантотеновой кислоты тормозить перекисное окисление липидов, изменять соотношение холестерина/фосфолипиды в мембранах клеток и липидных рафтах рецепторов в пользу фосфолипидов. Это приводит к повышению пластичности и текучести мембран клеток и их устойчивости к вредным воздействиям (S.Stahl, 2013).

По своей химической структуре гопантеновая кислота может рассматриваться как высший гомолог D(+)-пантотеновой кислоты (дополненный одной группой CH₂), соединенный с остатком ГАМК (В.И.Бородин, Е.В.Джинчарадзе, 2006; К.В.Воронкова, А.С.Петрухин, 2011; О.А.Громова и соавт., 2015).

Основной механизм действия гопантеновой кислоты связывают с прямым ее воздействием на ГАМК-рецептор и связанный с ним канал для ионов хлора и усилением под ее влиянием ГАМКергических тормозных процессов (В.И.Бородин, Е.В.Джинчарадзе, 2006). Благодаря наличию остатка D(+)-пантотеновой кислоты, гопантеновая кислота также воздействует и на другие ведущие нейромедиаторные системы мозга: дофаминергическую, норадренергическую, серотонинергическую, холинергическую, а также глутаматергическую (В.И.Бородин, Е.В.Джинчарадзе, 2006). Гопантеновая кислота повышает биосинтез РНК и белков, эффективность утилизации глюкозы и синтеза аденозинтрифосфата (АТФ). Кроме того, гопантеновая кислота оказывает гипохолестеринемическое и гиполипидемическое действие (снижает уровень холестерина, β -липопротеидов и триглицеридов в крови, способствует улучшению соотношения липидных фракций крови) [В.И.Бородин, Е.В.Джинчарадзе, 2006].

Нейропротекторные, нейротрофические и прокогнитивные свойства гопантеновой кислоты обусловлены ее нейрометаболическим и антиоксидантным действием, повышением устойчивости ЦНС к гипоксии, способностью увеличивать секрецию BDNF, а также умеренным седативным и анксиолитическим действием. Кроме того, гопантеновая кислота оказывает умеренное антипсихотическое, противосудорожное, антидепрессивное, антиагрессивное и анальгезирующее действие (В.И.Бородин, Е.В.Джинчарадзе, 2006; К.В.Воронкова, А.С.Петрухин, 2011; О.А.Громова и соавт., 2015).

Седативное, анксиолитическое и миорелаксирующее действие гопантеновой кислоты в экспериментах на животных проявляется снижением спонтанной двигательной активности, уменьшением вызванной амфетамином гиперактивности, в расслаблении мышц и снижении уровня тревожности экспериментальных животных в тестах на тревогу (plus maze test, open field test), а также в пролонгации действия барбитуратов (В.И.Бородин, Е.В.Джинчарадзе, 2006; К.В.Воронкова, А.С.Петрухин, 2011).

Благодаря своему косвенному дофаминергическому и норадренергическому действию гопантеновая кислота оказывает положительное действие при синдроме дефицита внимания с гиперактивностью или без нее (СДВ/СДВГ): уменьшает двигательную гиперактивность, способствует упорядочению поведения, улучшению концентрации внимания. Кроме того, благодаря этим же свойствам гопантеновая кислота одновременно с седативным проявляет мягкое стимулирующее, психоэнергизирующее действие, положительно влияет на умственную и физическую работоспособность, не вызывая при этом чрезмерной активации ЦНС (Л.Ю.Моргунов, 2014).

Гопантеновая кислота увеличивает биосинтез ацетилхолина и его содержание в ЦНС. Значительнее всего повышается его содержание в коре больших полушарий. Одновременно гопантеновая кислота повышает содержание в ЦНС дофамина, преимущественно в базальных ганглиях (Н.Н.Заваденко, Н.Ю.Суворонова, 2004). Благодаря этому гопантеновая кислота оказывает положительное влияние на различные когнитивные функции, такие как концентрация внимания, память, развитие речи, тонкая координация движений, управляющие и исполнительные функции, самоконтроль поведения (Н.Ю.Суворонова, 2017). Ниже мы подробно рассмотрим имеющуюся доказательную базу для применения препаратов гопантеновой кислоты в психиатрической практике, отдельно у взрослых и в детской, а также подростковой психиатрии.

Гопантеновая кислота в психиатрии у взрослых **Астенические расстройства различного генеза**

Астения – это неспецифический синдром или симптомокомплекс. Она может являться симптомом множества

различных заболеваний, как психических (например, часто наблюдается при депрессивных, тревожных состояниях, РШС), так и соматических. Астения может также наблюдаться в период реконвалесценции (выздоровления) от различных интеркуррентных соматических заболеваний или может быть остаточным проявлением депрессивного, психотического или тревожного состояния после купирования основных его симптомов (S.Stahl, 2013).

Возникновение психической и физической астении связывают с истощением энергетических резервов ЦНС и скелетных мышц, снижением или истощением функциональных резервов коры и мозгового слоя надпочечников, уменьшением содержания в ЦНС ряда нейромедиаторов (прежде всего таких в наибольшей степени ответственных за уровень бодрствования, энергии, сил, концентрацию внимания, мотивацию, как дофамин и норадреналин, в меньшей мере серотонин, гистамин, ацетилхолин) в результате длительного истощающего воздействия физиологического или психоэмоционального стресса, тревоги, депрессии, возбуждения при психозе и др. Астению связывают также с иммунологическими нарушениями, в частности с хроническим вялотекущим, низкоинтенсивным воспалением и повышенным уровнем воспалительных цитокинов в крови. В связи с этим для лечения астенических состояний пытаются с различным успехом применять препараты ноотропного и нейрометаболического действия, адаптогенные препараты, витамины и микроэлементы, иммуномодуляторы, противовоспалительные препараты (например, ингибиторы циклооксигеназы типа 2, миноциклин), пробиотики, психостимуляторы (ПС). С учетом того, что в основе патогенеза астенических состояний чаще всего лежат длительный стресс, депрессия или тревога либо их остаточные явления, пытаются применять также АД или анксиолитики (S.Stahl, 2013).

В свете всего сказанного неудивительно, что внимание специалистов, занимающихся лечением астенических состояний различного генеза, привлекла гопантеновая кислота как препарат, обладающий одновременно ноотропными, нейрометаболическими, активирующими (психоэнергизирующими) и легкими антидепрессивными и противотревожными свойствами, а также адаптогеноподобным нормализующим действием на функцию коры надпочечников, обусловленным остатком пантотеновой кислоты.

Так, в частности, в российском рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) 2009 г. изучали эффективность гопантената кальция в сопоставлении с плацебо у больных с астеническими состояниями органического, невротического (тревожного или субдепрессивного) или смешанного генеза. Исследование проводилось в течение 6 нед. Гопантенат кальция применялся в гибких дозах – от 900 до 2100 мг/сут. Авторы показали, что гопантенат кальция статистически достоверно превосходит плацебо по эффективности устранения симптомов астении. Помимо уменьшения астенической симптоматики под влиянием гопантената кальция авторы также наблюдали снижение общего уровня тревожности, уменьшение вегетативных проявлений тревоги (анксиолитическое и вегетостабилизирующее действие), повышение уровня энергии, активности (активирующее, психоэнергизирующее действие), субъективное и объективное улучшение сна и когнитивного функционирования, памяти, концентрации внимания больных по сравнению с плацебо (Л.С.Канаева и соавт., 2009). Авторы отметили, что терапевтический эффект гопантената кальция наступал быстро: отличия от плацебо становились статистически значимыми спустя 2 нед от начала терапии (Л.С.Канаева и соавт., 2009).

В другом российском РКИ 2012 г. по изучению эффективности гопантената кальция в сравнении с плацебо у больных с психогенными (невротическими), органическими или смешанного генеза астеническими состояниями

также было показано, что гопантенат кальция как в D-форме, так и в форме рацемата оказывает достоверно более выраженный антиастенический, анксиолитический, вегетостабилизирующий, активизирующий (психоэнергизирующий) и прокогнитивный (ноотропный) эффект у этих больных по сравнению с плацебо. Авторами также было отмечено, что как D-гопантенат кальция, так и рацемат (D,L-гопантенат) уменьшает раздражительность и импульсивность астенизированных больных, что приводит к улучшению межличностных отношений. Вместе с повышением работоспособности и общего уровня активности, улучшением памяти, концентрации внимания и когнитивного функционирования, снижением тревожности это способствует улучшению социальной адаптации больных с астеническими состояниями (Г.М.Дюкова, 2012).

В другом открытом исследовании российских авторов показано, что гопантенат кальция может быть эффективным и безопасным средством лечения астенических состояний у больных с эпилепсией. При этом гопантенат кальция в отличие от некоторых других средств, применяемых для лечения астенических состояний, не снижает порога судорожной готовности, не уменьшает эффективности противосудорожной терапии, а, напротив, повышает ее, улучшает, а не ухудшает качество ремиссии эпилепсии. Гопантенат кальция хорошо переносится больными с эпилепсией и попутно с устранением или уменьшением астенической симптоматики устраняет или уменьшает также свойственные эпилепсии специфические КН (Т.А.Рогачева, Л.А.Краснослободцева, 2011).

Когнитивные нарушения

Прокогнитивное (ноотропное) действие как ГАМК, так и пантотеновой кислоты и, соответственно, гопантеновой кислоты как проникающего через ГЭБ прекурсора и аналога их обеих уже описывалось ранее, в разделе о механизмах действия гопантеновой кислоты. Это дало основание попытаться применить гопантеновую кислоту в качестве средства коррекции КН различного генеза.

Так, в частности, в российском открытом исследовании 2009 г. изучали эффективность и безопасность гопантената кальция в высоких дозах (1000 мг 3 раза в сутки, или 3000 мг/сут) при КН легкой, умеренной или средней степени выраженности, возникающих на фоне различной церебральной сосудистой патологии (атеросклероз сосудов головного мозга, гипертензивная энцефалопатия). Исследование проводилось в течение 8 нед. Авторы сделали вывод, что гопантенат кальция в указанных дозах эффективен и безопасен в коррекции КН сосудистого генеза, по крайней мере при их небольшой или умеренной выраженности, и способствует улучшению концентрации внимания и памяти, процессов запоминания и воспроизведения, как по субъективным оценкам больных, так и по объективным психометрическим тестам (Н.А.Михайлова и соавт., 2009).

В другом российском открытом сравнительном исследовании 2010 г. изучали эффективность и безопасность гопантената кальция в сопоставлении с другими ноотропами при КН легкой, умеренной и средней степени выраженности, возникающих на фоне СД и связанных с ним метаболических поражений ЦНС (диабетической энцефалопатии) или церебральных сосудов (диабетической церебральной ангиопатии). В этом исследовании гопантенат кальция оказался эффективнее других ноотропов в качестве средства коррекции КН на фоне СД, как в отношении редукции собственно КН, так и в отношении редукции сопутствующих астенических, тревожных и легких субдепрессивных проявлений (В.В.Собенникова и соавт., 2010).

Эти данные подтвердились в другом, более позднем (2014 г.), открытом российском исследовании, также посвященном изучению эффективности гопантената каль-

ция при КН на фоне СД и связанных с СД диабетической энцефалопатии и/или диабетической церебральной ангиопатии. Автор констатировал, что гопантенат кальция благодаря своим выраженным прокогнитивным (ноотропным), нейрометаболическим, нейропротективным и нейротрофическим свойствам высокоэффективен в коррекции КН, возникающих на фоне СД и его церебральных осложнений (Л.Ю.Моргунов, 2014).

В другом открытом российском исследовании 2016 г. изучали эффективность гопантената кальция при КН на фоне артериальной гипертензии (АГ) и связанной с ней гипертензивной энцефалопатии. Авторы показали, что под влиянием препарата Пантокальцин у больных АГ и гипертензивной энцефалопатией улучшаются способность к обучению, память (запоминание и воспроизведение информации), концентрация внимания, умственная продуктивность, реже возникают головные боли. Кроме того, авторы отметили одновременное мягкое активирующее (психоэнергизирующее) и мягкое анксиолитическое действие препарата Пантокальцин, притом без выраженного седативного эффекта (А.К.Кайрбеков, 2016).

Тревожные расстройства

Анксиолитическое действие гопантеновой кислоты как производного ГАМК дает основания применять ее в составе комплексной терапии различных тревожных расстройств. Так, в частности, в российском открытом проспективном исследовании 2010 г. изучали эффективность гопантената кальция в средней дозе 900 мг/сут в комплексной терапии посттравматического стрессового расстройства умеренной, средней или тяжелой степени у ветеранов боевых действий, перенесших закрытые черепно-мозговые травмы и страдающих вследствие этого хроническими болевыми синдромами различной локализации, преимущественно хроническими головными болями напряжения. Авторы показали, что применение гопантената кальция приводит к снижению уровня тревожности, уменьшению таких проявлений посттравматического стрессового расстройства, как ночные кошмары, нарушения сна, гипервозбудимость ЦНС, раздражительность. Одновременно наблюдались улучшение памяти, концентрации внимания, когнитивных функций, снижение проявлений хронических болевых синдромов и, в частности, хронических головных болей напряжения, улучшение общего качества жизни больных по сравнению с пациентами, получавшими только стандартную терапию (А.И.Пальцев и соавт., 2010).

Депрессивные и тревожно-депрессивные расстройства

Как уже упоминалось в разделе о механизмах действия гопантеновой кислоты, она повышает содержание КоА и ацетил-КоА в ЦНС, обладает антиоксидантными, антигипоксическими, нейропротективными и нейротрофическими свойствами, повышает содержание в ЦНС ряда нейромедиаторов, в частности дофамина, серотонина, норадреналина и ацетилхолина, повышает биосинтез и секрецию BDNF, NGF и других факторов роста нервных клеток и оказывает антидепрессивное и противотревожное действие как в экспериментах на животных, так и в клинике. С другой стороны, известно, что депрессивные и тревожно-депрессивные состояния сопровождаются также снижением концентрации ГАМК в ЦНС и плазме крови, а также нарушениями в работе ГАМКергической системы, а некоторые ГАМКергические препараты могут оказывать наряду с противотревожным и нейропротективным отчетливое антидепрессивное действие (Ю.В.Быков и соавт., 2013). Это делает применение гопантеновой кислоты в составе комплексной терапии депрессивных и тревожно-депрессивных состояний патогенетически обоснованным как со стороны влияния на биохимические процессы, в которых уча-

ствуется пантотенат, так и со стороны влияния на ГАМКергические системы мозга (Ю.В.Быков и соавт., 2013).

Действительно, в ряде клинических исследований, проведенных в России с 2009 по 2016 г., показаны эффективность и безопасность применения гопантената кальция в качестве адъювантного препарата в составе комплексной терапии депрессивных и тревожно-депрессивных состояний и его способность потенцировать АД при совместном с ними назначении (В.Э.Медведев и соавт., 2009; Л.С.Канаева и соавт., 2009; С.Н.Дума, 2010; Е.А.Катунина и соавт., 2010; И.Е.Повереннова и соавт., 2010; В.Н.Шишкова, Л.И.Зотова, 2015; А.П.Баранов и соавт., 2016). Весьма важны также хорошая переносимость гопантената кальция, малое количество побочных эффектов (ПЭ) у этого препарата, в том числе отсутствие у него кардиологических ПЭ, свойственных, например, трициклическим АД или АД группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина, а также его способность корректировать некоторые ПЭ от АД, такие как вялость, апатия, утомляемость. Это позволяет широко применять гопантенат кальция при депрессивных и тревожно-депрессивных состояниях в общесоматической практике, например в кардиологии (В.Э.Медведев и соавт., 2009; Л.С.Канаева и соавт., 2009; С.Н.Дума, 2010; Е.А.Катунина и соавт., 2010; И.Е.Повереннова и соавт., 2010; В.Н.Шишкова, Л.И.Зотова, 2015; А.П.Баранов и соавт., 2016).

Так, в частности, в открытом проспективном исследовании российских авторов 2011 г. изучали эффективность и безопасность гопантената кальция в составе комплексной терапии у больных АГ, страдающих астеническими (соматогенная астения или неврастения), тревожными, депрессивными или смешанными тревожно-депрессивными расстройствами, развившимися на фоне АГ. Авторами показано, что гопантенат кальция в этой группе больных оказывает выраженное антиастеническое, активирующее (психоэнергизирующее), противотревожное и умеренное антидепрессивное действие. Терапевтический эффект в этом исследовании наступал быстро, уже к концу 1-й недели лечения. Кроме того, авторами отмечены выраженное вегетостабилизирующее действие гопантената кальция, тенденция к нормализации артериального давления и показателей церебральной гемодинамики под его влиянием (А.В.Епифанов, В.Э.Медведев, 2011). Препарат хорошо переносился и был безопасен у больных АГ (А.В.Епифанов, В.Э.Медведев, 2011).

В другом открытом проспективном исследовании 2012 г. группа российских авторов изучала эффективность и безопасность гопантената кальция в комплексном лечении или профилактике возникновения тревожных и депрессивных расстройств у больных, страдающих ишемической болезнью сердца (ИБС) и перенесших острый коронарный синдром в виде острого инфаркта миокарда или обострения ИБС (нестабильной стенокардии), в сравнении с пациентами, получающими только стандартную терапию. В группу активного лечения вошел 61 пациент с ИБС, из них 31 – с сопутствующими тревожными, депрессивными и/или соматоформными расстройствами и 30 – без таковых. В контрольную же группу вошли 32 пациента с ИБС. Авторами показано, что применение гопантената кальция эффективно и безопасно как в профилактике развития (в средней терапевтической дозе 1200 мг/сут), так и в составе комплексного лечения (в более высоких дозах, в среднем 1800 мг/сут) при различных тревожных, депрессивных, смешанных тревожно-депрессивных и соматоформных расстройствах у больных с ИБС, перенесших острый коронарный синдром (В.Э.Медведев и соавт., 2012).

В 2014 г. тот же коллектив авторов провел открытое сравнительное исследование эффективности и безопасности гопантената кальция в сопоставлении с фонтурецетамом (Фенотропилом) при легких невротических (тревож-

ных), соматоформных, депрессивных и тревожно-депрессивных расстройствах на фоне различных сердечно-сосудистых заболеваний. При этом авторами получены данные о статистически достоверном преимуществе гопантената кальция по всем изучаемым параметрам (анксиолитическое, антидепрессивное, антиастеническое и психостимулирующее, энергизирующее действие) над фонтурецетамом. Кроме того, авторы отметили, что терапевтический эффект гопантената кальция имеет накопительный, кумулятивный характер и по мере продолжения терапии усиливается. В то же время терапевтический эффект фонтурецетама имеет большее сходство с эффектом допинга или ПС и после 4–8 нед терапии ощутимо снижается в связи с развитием толерантности (В.Э.Медведев и соавт., 2014). Другими авторами отмечено, что назначение гопантената кальция в составе комплексной терапии у больных СД и диабетической энцефалопатией и/или диабетической церебральной ангиопатией приводит не только к улучшению когнитивного функционирования, но и к снижению уровней тревожности и депрессии, т.е. к развитию наряду с когнитотропным также антидепрессивного и анксиолитического эффекта (Л.Ю.Моргунов, 2014).

В другом исследовании 2015 г. изучали эффективность и безопасность гопантената кальция в гибких суточных дозах (от 600 до 1200 мг/сут) в комплексном лечении депрессивных, тревожных, смешанных тревожно-депрессивных нарушений и КН у пациентов с АГ. В этом исследовании участвовали 80 человек. Из них 50 больных составили основную группу (группу активного лечения), а 30 пациентов – группу контроля. Длительность исследования составляла 28 дней. Авторами показано, что при добавлении гопантената кальция к стандартной терапии происходит достаточно быстрая (начиная с 1-й недели терапии) редукция депрессивных, тревожных и когнитивных расстройств, развившихся на фоне АГ. Препарат хорошо переносился этими больными (А.Б.Смулевич и соавт., 2015).

В еще одной, более свежей, работе 2016 г. коллектив российских авторов изучал эффективность и безопасность адъювантного назначения гопантената кальция в составе длительной (12-месячной) комплексной кардиологической и психотропной терапии у 98 пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и/или АГ с сопутствующим депрессивным, тревожным или тревожно-депрессивным синдромом. Авторам удалось показать, что включение в терапию гопантената кальция ассоциируется со значительным снижением уровней тревоги и депрессии, улучшением сна, вегетативной регуляции функции сердца, снижением частоты экстрасистол, более выраженной тенденцией к стабилизации артериального давления, повышением толерантности к физической нагрузке по сравнению с пациентами, получавшими только стандартную терапию (А.В.Струтынский и соавт., 2016). Препарат и в этом исследовании показал высокую безопасность и хорошую переносимость (А.В.Струтынский и соавт., 2016).

В другом исследовании, также 2016 г., еще один коллектив российских авторов изучал эффективность и безопасность адъювантного назначения гопантената кальция в составе комплексной терапии астенических, депрессивных, тревожных и тревожно-депрессивных расстройств у больных с ХСН II–III функционального класса по шкале NYHA, а также влияние этого препарата на показатели функции сердца. При этом авторами было показано, что гопантенат кальция у больных с ХСН не только оказывает выраженное антиастеническое, психоэнергизирующее, анксиолитическое и умеренное антидепрессивное действие, но и улучшает энергетический обмен в миокарде, способствует уменьшению аритмий сердца при суточном мониторировании по Холтеру, снижению вариабельности сердечного ритма, улучшению гемодинамических показателей, повышению толерантности пациентов к физической нагрузке (В.В.Те-

нюков и соавт., 2016). Препарат хорошо переносился и был безопасен у больных с ХСН (В.В.Тенюков и соавт., 2016).

В еще одном свежем российском исследовании 2016 г. изучали эффективность и безопасность гопантената кальция в составе комплексной кардиологической и психотропной терапии у больных с такими сердечно-сосудистыми заболеваниями, как ХСН и/или АГ, и сопутствующими астеническими, тревожными, депрессивными или смешанными тревожно-депрессивными расстройствами. В исследовании участвовали 94 пациента. Авторами показано, что добавление гопантената кальция в средней дозе 1800 мг/сут в течение 8 нед к стандартной терапии приводит не только к более полному купированию тревожных, депрессивных и астенических проявлений по сравнению с только стандартной терапией, но и к повышению толерантности пациентов к физической нагрузке, уменьшению частоты экстрасистол, наджелудочковых и желудочковых аритмий, стабилизации артериального давления, улучшению вегетативной регуляции функций сердечно-сосудистой системы, улучшению качества сна и общего качества жизни (А.П.Баранов и соавт., 2016).

В другом исследовании российских авторов, также 2016 г., изучали безопасность и эффективность гопантената кальция в составе комплексной терапии тревожных, депрессивных и тревожно-депрессивных расстройств, возникающих на фоне дисциркуляторной энцефалопатии и/или хронической ишемии головного мозга. В исследовании приняли участие 50 пациентов. Все они получали стандартную терапию АД, но в терапию пациентов основной группы (группы активного лечения) был дополнительно включен гопантенат кальция в средней дозе 1200 мг/сут, в то время как контрольная группа получала только АД. Авторы показали, что добавление гопантената кальция к стандартной терапии АД у больных с дисциркуляторной энцефалопатией и/или хронической ишемией мозга приводит к повышению анксиолитического и антидепрессивного эффекта терапии, а также к улучшению когнитивного функционирования и общего соматического самочувствия больных (А.Б.Гехт и соавт., 2016). Препарат хорошо переносился и был безопасен у этой категории больных (А.Б.Гехт и соавт., 2016).

И, наконец, в самом свежем (2017 г.) исследовании еще один коллектив российских авторов показал, что гопантенат кальция в средней дозе 900 мг/сут при длительном курсовом лечении (не менее 2 мес) эффективен в терапии постинсультных тревожных состояний (в большей степени), постинсультных депрессий (в меньшей степени) и постинсультных КН. Авторы исследования обращают внимание также на то, что в связи с хорошей переносимостью и малым количеством ПЭ гопантенат кальция у постинсультных больных может быть особенно актуален, так как не все из них хорошо переносят и имеют возможность принимать АД и/или транквилизаторы (Н.Г.Незнамов и соавт., 2017).

Расстройства шизофренического спектра

Современные теории патогенеза шизофрении и других РПС отводят центральное место в патогенетических механизмах развития этих расстройств нарушениям баланса дофаминергических и серотонинергических систем мозга. Так, в частности, продуктивную симптоматику РПС (бред, галлюцинации) традиционно связывают с повышенным уровнем дофамина в мезолимбической системе, а негативную (апатическую, уплощение эмоций и др.), когнитивную и депрессивную – с пониженным уровнем дофамина в мезокортикальной системе, префронтальной коре и эмоциональных центрах лимбической системы. Соответственно, для лечения этих симптомов традиционно применяют антипсихотики (АП), блокирующие дофаминовые и серотониновые рецепторы и способствующие частично-му устранению этого дисбаланса (S.Stahl, 2013).

Однако современные теории патогенеза РПС предполагают, что нарушения в дофаминергических и серотонинергических системах мозга, наблюдаемые при РПС и являющиеся непосредственной причиной фиксируемых при этих расстройствах позитивных и негативных симптомов, не являются ядром расстройства, а представляют собой вторичное следствие нарушений в работе глутаматергических (в частности, NMDA) и ГАМКергических систем (J.Lieberman, 2005; L.Alphs, 2006; S.Stahl, 2013).

Действительно, при РПС с высокой частотой наблюдаются нарушения морфогенеза парвальбуминсодержащих ГАМК-нейронов коры, а также определенные генетические полиморфизмы в генах ГАМК- и глутаматергических систем, таких как GATA1 (белок обратного захвата ГАМК). В свете этих данных, а также того, что часть больных с РПС не отвечают или в недостаточной степени отвечают на терапию АП, для лечения РПС пытались и пытаются применять различные глутаматергические (ламотриджин, мемантин, топирамат и др.) и ГАМКергические (вальпроаты, габапентин, прегабалин, бензодиазепины и пр.) препараты, которые, согласно этой теории, воздействуют на более близкие к «ядру» патогенеза заболевания нарушения. Оказалось, что результаты применения этих агентов в монотерапии (т.е. взамен АП) при РПС скорее разочаровывают. В то же время адъювантное их применение часто приводит к улучшению эффекта АП и даже становлению ремиссии у резистентных к монотерапии АП больных (S.Stahl, 2013).

С другой стороны, известно, что РПС сопровождаются повышением уровня окислительного стресса в нейронах, снижением секреции BDNF, угнетением нейрогенеза и синаптогенеза, повышенной гибелью нервных клеток от апоптоза, снижением содержания КоА, ацетил-КоА и других эндогенных антиоксидантов в нейронах, повышением секреции воспалительных цитокинов и воспалительной активацией нейтроглии (S.Stahl, 2013).

В свете этого применение гопантевой кислоты как препарата одновременно и ГАМКергического, и являющегося прекурсором и аналогом пантотеновой кислоты (а значит, и КоА, и ацетил-КоА), и оказывающего мощное антиоксидантное, нейротрофическое и нейропротективное действие, при РПС патогенетически обосновано как со стороны вмешательства в ГАМК-систему мозга, так и со стороны влияния на биохимические процессы, в которых участвует пантотенат или КоА (Н.П.Джуга и соавт., 2012; М.Ю.Попов, 2012; В.Э.Медведев и соавт., 2015). Показано также, что L-изомер гопантевой кислоты, в отличие от D-изомера, в дополнение к ГАМКергическим свойствам, обусловленным взаимодействием с ГАМК_A- и ГАМК_B-рецепторами, взаимодействует также с дофаминовыми D₂-рецепторами мозга (В.Э.Медведев и соавт., 2015).

Так, в исследовании российских авторов 2013 г. было показано, что адъювантное применение гопантената кальция в дополнение к современным атипичным АП (ААП) при РПС приводит к повышению общей эффективности АП-терапии, улучшению когнитивного функционирования больных с РПС, более раннему и полному купированию психоза, становлению более качественных ремиссий, а также к коррекции экстрапирамидного синдрома (ЭПС) и вторичных (обусловленных АП-терапией) КН, негативных и депрессивных расстройств (В.Э.Медведев и соавт., 2013).

В более позднем исследовании тех же авторов 2015 г. изучались эффективность и безопасность адъювантного назначения гопантената кальция в дополнение к тем или иным типичным АП (ТАП) – перфеназину, галоперидолу, зуклопентиксоду или промазину при РПС. В этом исследовании участвовали 70 больных с РПС, которые были разделены на основную и контрольную группы по 35 человек каждая. В основной группе в дополнение к ТАП в ка-

честве потенцирующего агента назначался гопантенат кальция в дозе 1200–1800 мг/сут. Контрольная группа получала только ТАП. Авторами было показано, что адъювантное назначение гопантената кальция в дополнение к ТАП при РШС улучшает антипсихотический эффект АП и позволяет достичь ремиссии в более ранние сроки (к 8-й неделе лечения по сравнению с 16-й неделей в группе контроля). Кроме того, авторы обнаружили также, что адъювантное назначение гопантената кальция в дополнение к ТАП способствует уменьшению частоты и выраженности проявлений ЭПС, КН, вторичных негативных и депрессивных расстройств, связанных с ПЭ от АП (В.Э.Медведев и соавт., 2015).

В другом интересном исследовании М.Ю.Попов и соавт. изучали возможности потенцирования терапии АП с помощью воздействия на такие разные предполагаемые звенья патогенеза РШС, как дигидропиридин-чувствительные кальциевые каналы L-типа (с помощью нифедипина), ГАМК-система и система КоА (с помощью гопантената кальция), глутаматергическая NMDA-система (с помощью глицина, являющегося негативным аллостерическим модулятором глицинового сайта NMDA-рецептора), в сравнении с монотерапией ТАП галоперидолом или ААП кветиапином. В исследовании участвовали 105 пациентов с РШС (преимущественно с параноидной шизофренией). Все они были рандомизированы к получению одной из 5 терапевтических схем:

- 1) монотерапия галоперидолом (20 мг/сут);
- 2) комбинация галоперидола (20 мг/сут) с нифедипином (60 мг/сут);
- 3) комбинация галоперидола (20 мг/сут) с гопантенатом кальция (1500 мг/сут);
- 4) комбинация галоперидола (20 мг/сут) с глицином (600 мг/сут);
- 5) монотерапия кветиапином (600 мг/сут).

Авторам этого исследования удалось показать, что адъювантное применение как гопантената кальция, так и нифедипина приводит к повышению общей эффективности терапии АП как в отношении позитивных, так и в отношении негативных и аффективных симптомов РШС, а также к уменьшению выраженности ЭПС и вторичных, вызванных терапией АП негативных симптомов. Кроме того, авторами установлено положительное влияние гопантената кальция на проявления КН при РШС (М.Ю.Попов, В.Л.Козловский, 2012; М.Ю.Попов, 2014). Они сделали вывод, что адъювантное применение гопантената кальция при купировании обострений психозов в рамках РШС является клинически и патогенетически обоснованным и способствует приближению профиля действия ТАП к ААП, уменьшению ЭПС и вторичных негативных явлений одновременно с усилением основного антипсихотического эффекта (М.Ю.Попов, В.Л.Козловский, 2012; М.Ю.Попов, 2014).

Коррекция ПЭ психофармакотерапии

Как известно, ГАМКергические препараты могут быть эффективны в коррекции проявлений ЭПС (лекарственного паркинсонизма, острых дистоний), а также акатизии, профилактики и лечения поздних дискинезий – ПД (S.Stahl, 2013). Это дает теоретические основания для применения в этих целях в том числе гопантенатной кислоты (В.А.Концевой, 2007; Е.А.Катунина и соавт., 2010).

Так, в зарубежном исследовании 1985 г. кальция гопантенат использовали для лечения ПД, возникшей на фоне длительной терапии АП, у 9 пациентов. При этом было показано значительное уменьшение проявлений ПД после 4–8 нед лечения. Авторы предположили, что эффективность кальция гопантената при ПД обусловлена как его центральным ГАМКергическим действием, так и антиоксидантными и нейропротективными свойствами, свя-

занными с вмешательством в систему КоА (K.Kashihara и соавт., 1985).

В российском исследовании 2007 г. участвовали 50 пациентов с различными психическими патологиями, получавших лечение ТАП или ААП. Им был адъювантно назначен гопантенат кальция в дозе от 750 до 3000 мг/сут. При этом было показано, что назначение гопантената кальция ассоциируется с уменьшением проявлений ЭПС и акатизии, а также с развитием мягкого седативного эффекта, уменьшением частоты возникновения нейролептической дисфории (неспецифической тревоги, беспокойства, раздражительности на фоне применения АП), уменьшением выраженности вызванных АП вторичных КН и негативной симптоматики. Учитывая хорошую переносимость препарата, малое количество ПЭ при его применении и отсутствие у него, в отличие от холинолитических корректоров, склонности вызывать тахикардию и сердечные аритмии, задержку мочи, запоры, КН, делирий, обострение глаукомы, его применение для коррекции ЭПС и других ПЭ при терапии АП является оправданным у лиц разного возраста, но особенно у лиц пожилого возраста с плохой переносимостью АП и проявлениями ЭПС, так как они более чувствительны к указанным ПЭ холинолитиков (В.А.Концевой и соавт., 2007).

В другом исследовании российских авторов 2010 г. изучалась эффективность гопантената кальция в лечении таких тяжелых форм ПД, как спастическая кривошея, блефароспазм, орофациальная и оромандибулярная дистония, у больных на длительной терапии АП. Длительность заболевания ПД у всех включенных в исследование больных превышала 6 мес на момент начала исследования. В него вошли 37 пациентов (25 женщин, 12 мужчин) с различными формами ПД. Длительность лечения гопантенатом кальция в процессе исследования составляла 12 нед. Применялись гибкие дозы от 900 до 1800 мг/сут. Авторам удалось показать, что добавление гопантената кальция к базисной терапии ПД приводит к постепенному уменьшению тяжести ПД в среднем через 2–2,5 мес от начала терапии. Кроме того, авторы отметили также, что у некоторых пациентов добавление гопантената кальция позволило повысить дозу других препаратов ГАМКергического ряда, применяемых для лечения ПД (клоназепам, баклофен, вальпроаты или габапентин) за счет улучшения их переносимости, снижения выраженности ПЭ (Е.А.Катунина и соавт., 2010).

В самом свежем сравнительном РКИ 2017 г. А.С.Тиганова и соавт., посвященном изучению эффективности гопантената кальция в качестве корректора ПЭ при терапии АП, приняли участие 80 больных с РШС с острыми психотическими состояниями. Средний возраст пациентов составил 33 года. Исследование длилось 28 дней. Все участники получали либо ТАП, либо ААП, но с различными корректорами. Пациенты были рандомизированы к получению либо холинолитического корректора тригексифенидила в дозах от 2 до 12 мг/сут, либо гопантената кальция в дозе 900 мг/сут. При этом авторам удалось показать, что последний способствует уменьшению проявлений ЭПС и акатизии при терапии АП с эффективностью, сопоставимой с таковой у тригексифенидила, но в отличие от него не ухудшает, а улучшает когнитивное функционирование пациентов. Авторы сделали вывод, что гопантенат кальция может быть средством выбора для профилактики и коррекции ПЭ при терапии АП, в частности ЭПС и акатизии, что он улучшает переносимость АП и повышает общее качество жизни больных с РШС, получающих терапию АП (А.Тиганов и соавт., 2017).

Гопантенатная кислота в детской и подростковой психиатрии

Синдром дефицита внимания с гиперактивностью или без

Как принято считать, в основе патогенеза СДВ/СДВГ лежит дефицит дофаминергической и/или норадренергиче-

ской, в меньшей степени холинергической нейромедиации в определенных областях коры больших полушарий, прежде всего в префронтальной коре (S.Stahl, 2013). В связи с этим для лечения СДВ/СДВГ традиционно применяют препараты, повышающие дофаминергическую и/или норадренергическую нейротрансдукцию в ЦНС, такие как ПС (метилфенидат, амфетамин), бупропион, атомoksetин, некоторые трициклические АД, например имипрамин, дезипрамин, нортриптилин, а также АД группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина, особенно венлафаксин. В дополнение часто применяют препараты, положительно влияющие на холинергическую нейротрансдукцию, – прекурсоры ацетилхолина (к примеру, холина альфосцерат), ингибиторы холинэстеразы (S.Stahl, 2013).

Однако применение всех упомянутых препаратов сопряжено с рядом проблем. Прежде всего часть пациентов с СДВ/СДВГ не отвечают или в недостаточной степени положительно отвечают на терапию препаратами 1-й линии либо не переносят или плохо переносят их (S.Stahl, 2013). Во-вторых, некоторые наиболее эффективные при СДВ/СДВГ препараты, например ПС, не зарегистрированы в ряде стран, включая Российскую Федерацию, либо их выписка сопряжена со значительными регулятивными трудностями и ограничениями, связанными с риском возникновения патологического привыкания и пристрастия (S.Stahl, 2013). Все это вынуждает специалистов, занимающихся лечением СДВ/СДВГ, искать альтернативные подходы к терапии этого состояния, в том числе с помощью косвенного, непрямого воздействия на дофаминергическую, норадренергическую и холинергическую нейротрансдукцию (S.Stahl, 2013).

В частности, перспективным в этом отношении выглядит применение препаратов пантотеновой кислоты и ее производных как веществ, повышающих указанные виды нейротрансдукции благодаря своему вмешательству в биохимические процессы мозга, образование ацетил-КоА и обмен моноаминов (L.Arnold и соавт., 1978; A.Brenner, 1982; R.Haslam и соавт., 1984). Так, было показано, что назначение высоких доз (1200 мг/сут) пантотената кальция приводит к значительному уменьшению симптоматики СДВ/СДВГ у более чем 80% из участвовавших в исследовании 41 ребенка или подростка в возрасте от 7 до 15 лет по сравнению с плацебо (R.Haslam и соавт., 1984).

С другой стороны, накапливается все больше данных о том, что в патогенезе СДВ/СДВГ наряду с нарушениями в уже упоминавшихся дофаминергической, норадренергической и холинергической системе нейротрансдукции участвуют также и нарушения в работе ГАМК-систем мозга. В частности, показано, что в экспериментальной модели СДВГ на животных наблюдается выраженное снижение уровня ГАМК и степени тонического ингибирования в таких областях мозга, как таламус, мозжечок, что и приводит к развитию двигательной гиперактивности и нарушениям концентрации внимания (Y.Kim и соавт., 2017). Обнаружены сильные корреляции между определенными генетическими полиморфизмами в гене ГАМК_A-рецептора GABA3, гене ГАМК-аминотрансферазы (фермента, разрушающего ГАМК), гене глутамат-декарбоксилазы GAD1 (фермента, синтезирующего ГАМК), гене белка обратного захвата ГАМК GABT и наличием СДВ/СДВГ у человека (E.Bruxel и соавт., 2016; H.Kwon и соавт., 2017; J.Naaijen и соавт., 2017). Более того, показано, что у однояйцевых близнецов, дискордантных по наличию СДВ/СДВГ, различие заключается, в частности, в наличии/отсутствии эпигенетической активации определенных генов, кодирующих работу ГАМК-системы (Y.Chen и соавт., 2017).

Важно также и то, что ГАМК оказывает нейротрофическое и нейротрофическое воздействие, вызывает повышение концентрации BDNF и других факторов роста нерв-

ных клеток, повышение пластичности синаптических связей, усиление нейрогенеза (Y.Ben-Ari и соавт., 2007). Интересно также, что лечение таким стандартным для СДВ/СДВГ препаратом, как метилфенидат, приводит к вторичной, причем длительной и стойкой, сохраняющейся и после отмены метилфенидата активизации работы ГАМК-системы, предположительно при участии s-рецепторов мозга (M.Solleveld и соавт., 2017).

Таким образом, применение гопантеновой кислоты для лечения СДВ/СДВГ выглядит патогенетически обоснованным как со стороны ее прямого влияния на ГАМКергическую систему мозга, так и со стороны обусловленного остатком пантотеновой кислоты влияния на обмен КоА и ацетил-КоА и косвенно – на дофаминергическую, норадренергическую и холинергическую систему мозга, которые играют основную роль в патогенезе СДВ/СДВГ.

В 2006 г. Н.М.Мусатовой было проведено ретроспективное изучение историй болезни детей с СДВ/СДВГ, получавших различную ноотропную терапию. Всего было исследовано 56 историй болезни детей с СДВ/СДВГ. Из них 28 детей получали в качестве ноотропной терапии Пантокальцин, следующие 28 (контрольная группа) – какие-либо другие ноотропы. Пантокальцин у исследованных детей применялся в дозах 0,25–0,5 г 3 раза в день. Продолжительность курса лечения до момента анализа и оценки результатов как в основной, так и в контрольной группе составляла от 2 до 4 мес. По окончании курса лечения в группе, получавшей Пантокальцин, положительные результаты терапии в отношении симптоматики СДВ/СДВГ наблюдались у 42% детей, в то время как в контрольной группе – у 22%. Автор сделала вывод о более высокой эффективности Пантокальцина по сравнению с другими ноотропами при лечении СДВ/СДВГ у детей (Н.М.Мусатова, 2006).

В том же 2006 г. А.Ф.Тумашенко ретроспективно обследовал 112 детей с различными формами СДВ/СДВГ, прошедших 3 курса лечения Пантокальцином в течение последнего года. Каждый курс составлял 50 дней, интервал между курсами – 2 мес. Суточная доза Пантокальцина варьировала автором исследования в зависимости от типа СДВГ: 40–50 мг/кг – при СДВГ с преобладанием невнимательности и 75 мг/кг – при СДВГ с преобладанием гиперактивности и/или импульсивности либо комбинированном типе. При СДВГ с преобладанием невнимательности эффект гопантеноата кальция был особенно выраженным и наблюдался во всех возрастных группах детей в различной степени. Частота получения положительного ответа на терапию препаратом Пантокальцин при этой форме СДВГ составляла от 85,7 до 92,9% в разных возрастных группах. При форме СДВГ с преобладанием гиперактивности и/или импульсивности или смешанной форме эффект Пантокальцина был менее выраженным, но также значительным, особенно у детей дошкольного возраста, у которых частота положительного ответа составила 80% (А.Ф.Тумашенко, 2006).

В российском исследовании 2010 г. группой авторов показано, что Пантокальцин, применяемый в дозе 0,25 г 3 раза в сутки на протяжении 30 дней стационарного лечения с продолжением затем терапии им же в амбулаторном режиме в тех же дозах в течение еще 1–3 мес, уменьшает не только проявления ядерной симптоматики СДВ/СДВГ (гиперактивность, импульсивность, нарушения концентрации внимания), но и сопутствующие КН, улучшает память детей, их поведение, познавательные процессы, способствует снижению уровня сопутствующей депрессии и тревожности (О.И.Мяковская и соавт., 2010).

В том же 2010 г. другая группа российских авторов провела открытое проспективное натуральное исследование эффективности монотерапии гопантеном кальция в дозах 500–1000 мг/сут (что соответствует 20–30 мг/кг/сут)

при длительном (4–8 мес) приеме у детей с СДВ/СДВГ. В этом исследовании участвовали 18 детей – 14 мальчиков и 4 девочки – в возрасте от 7 до 11 лет. Авторами исследования отмечается, что положительное влияние гопантената кальция на основную, ядерную симптоматику СДВ/СДВГ, такую как гиперактивность, импульсивность, раздражительность, пониженный самоконтроль, нарушения концентрации внимания, приводит к улучшению социализации страдающих СДВ/СДВГ детей, улучшению их поведения, уменьшению функциональных нарушений в таких областях, как взаимодействие с членами семьи, друзьями, окружающим обществом, учеба в школе, и как следствие – к нормализации заниженной самооценки детей (Н.Н.Заваденко, Н.Ю.Суворова, 2010).

Самое свежее, датированное 2017 г. исследование, посвященное изучению эффективности гопантената кальция в монотерапии при длительном лечении СДВ/СДВГ у детей, провела Н.Ю.Суворова. В ее исследовании участвовали 32 ребенка обоего пола (23 мальчика и 9 девочек) в возрасте от 6 до 12 лет. По окончании исследования у 21 (65,6%) из 32 пациентов был достигнут положительный эффект, выразившийся в более чем 25% снижении показателей тяжести СДВ/СДВГ по шкале СДВГ-DSM-IV. Авторы этой работы рекомендуют при расчете доз гопантената кальция для лечения СДВ/СДВГ исходить из оценки приблизительно 30 мг/кг массы тела в сутки, а при определении минимальной длительности курса перед тем, как оценивать его эффективность или неэффективность и принимать решение о целесообразности его продолжения, исходить из необходимости длительного лечения (не менее 2 мес), так как эффект гопантената кальция при СДВ/СДВГ наступает медленно и у разных детей проявляется в разные сроки (от 2 нед до 4–6 мес от начала терапии) [Н.Ю.Суворова, 2017].

Расстройства аутистического спектра

Известно, что в патогенезе РАС принимают большое участие врожденные нарушения ГАМКергической нейротрансмиссии (А.Ujjainwala и соавт., 2017). Такие разные по механизмам действия ГАМКергические препараты, как диазепам и другие бензодиазепины (А.Ujjainwala и соавт., 2017), рацемический баклофен и его R-энантиомер арбаклофен (J.Veenstra-Vander Weele и соавт., 2017), габапентин и прегабалин (T.Wang и соавт., 2016), вальпроаты (K.Takuma и соавт., 2014), обладают способностью улучшать социальное взаимодействие и когнитивное функционирование как в экспериментальных моделях РАС на животных, так и в клинической практике. В то же время пренатальное воздействие вальпроевой кислоты является самой изученной и хорошо известной моделью РАС на животных и одним из факторов риска развития РАС у человека (K.Anshu и соавт., 2017).

С другой же стороны, показано, что при РАС часто наблюдаются дефицит пантотеновой кислоты если не в пище и биологических жидкостях организма (крови, моче), то в ликворе (а значит, и в ЦНС), а также врожденные нарушения обмена пантотената и связанные с этим нарушения образования КоА и ацетил-КоА, антиоксидантной защиты клеток, обмена L-триптофана со снижением образования серотонина и мелатонина и повышенным образованием нейротоксичных метаболитов кинуренинового пути, обмена пуринов со снижением аденозинергической и АТФергической нейротрансмиссии (P.Stewart и соавт., 2015; F.Gevi и соавт., 2016).

Все это послужило теоретической основой для изучения эффективности и безопасности гопантената кальция как проникающего через ГЭБ прекурсора и аналога одновременно и ГАМК, и пантотената при РАС. В частности, в российском исследовании изучали эффективность и безопасность Пантокальцина в составе комплексной тера-

пии РАС различного генеза как на фоне органических повреждений ЦНС, так и без таковых. Авторы данного исследования показали, что терапия препаратом Пантокальцин приводит к заметному улучшению поведения и когнитивного функционирования детей с РАС, в частности, таких его параметров, как запоминание, воспроизведение, продуктивность мышления. Переносимость препарата была очень хорошей, ПЭ наблюдались редко, обычно только в начале терапии, и проходили самостоятельно при продолжении лечения по мере адаптации к препарату. Авторы сделали вывод, что Пантокальцин является эффективным и безопасным средством улучшения когнитивного функционирования и поведения детей с РАС (Н.В.Филиппова и соавт., 2014).

Когнитивные нарушения различного генеза

Прокогнитивное (ноотропное) действие как ГАМК, так и пантотеновой кислоты и, соответственно, гопантената кислоты как проникающего через ГЭБ прекурсора и аналога их обеих уже описывалось нами ранее, в разделе о механизмах действия гопантената кислоты. Это дало основание попытаться применять последнюю в качестве средства коррекции КН различного генеза у детей и подростков. Обзор литературы 2010 г. продемонстрировал эффективность и безопасность ее в этом отношении (П.М.Королев, А.Г.Мойсеев, 2010).

В открытом проспективном исследовании 2004 г. группа российских авторов изучала эффективность и безопасность применения гопантената кальция в виде 10% сиропа у детей 7–8 лет с КН, возникшими вследствие различных патологических состояний (психических или соматических). В этом исследовании участвовали 59 детей указанного возраста обоего пола. Авторами было показано статистически достоверное положительное влияние гопантената кальция на параметры когнитивного функционирования детей, особенно на функцию памяти (О.И.Маслова и соавт., 2004).

В еще одном, более свежем (2015 г.), открытом проспективном исследовании эффективности и безопасности гопантената кальция в коррекции КН различного генеза у детей и подростков участвовали 28 детей и подростков обоего пола в возрасте от 7 до 15 лет. Все они получили по 3 краткосрочных курса лечения гопантенатом кальция в возрастных дозировках. Каждый курс длился не менее 1,5 мес. Авторы пришли к выводу, что курсовое применение гопантената кальция в этой возрастной группе ассоциируется с улучшением ряда основных показателей когнитивного функционирования, уменьшением степени выраженности КН. В частности, улучшались усвоение учебного материала, запоминание и воспроизведение его, повышались концентрация внимания, мотивация к учебе. Это приводило к улучшению академического успеха детей и подростков с КН. Препарат оказался не только эффективным в коррекции КН у детей и подростков, но и безопасным, хорошо переносился в этой когорте больных (Т.Ю.Гамаюнова, В.А.Куташов, 2015).

Задержка психического развития

Задержка психического развития (ЗПР) рассматривается как особая разновидность КН, наблюдаемая у детей раннего возраста. В связи с этим при ЗПР пытаются применять различные препараты с прокогнитивным (ноотропным) действием. Изучалась в этом отношении и эффективность гопантената кальция.

В открытом проспективном российском исследовании, посвященном изучению эффективности гопантената кальция, приняли участие 60 детей с ЗПР различного генеза. При этом была показана высокая терапевтическая эффективность препарата. Улучшение параметров когнитивного функционирования, уменьшение или устранение задерж-

ки психомоторного и речевого развития наблюдались у 65% пролеченных детей. Клиническое и нейропсихологическое (по тестам) улучшение сопровождалось также нормализацией или улучшением параметров электроэнцефалографии. По наблюдению авторов, наилучший эффект гопантенат кальция оказывал при лечении цереброастенической формы ЗПР (улучшение наблюдалось у 73,3% пролеченных детей) [Л.С.Чутко и соавт., 2014].

Заключение

Как видно из приведенных данных литературы, гопанте-новая кислота, соединяя в себе нейрохимические свойства одновременно ГАМК и пантотеновой кислоты и служа средством облегчения проникновения через ГЭБ и повышения уровня в ЦНС их обеих, обладает широким потенциалом для терапевтического применения в психиатрии как детской и подростковой, так и взрослой, а также геронтопсихиатрии. В частности, гопанте-новая кислота может быть эффективна в монотерапии или в составе комплексной терапии ЗПР у детей раннего возраста, в терапии СДВ/СДВГ, РАС, КН разного генеза у детей, а у взрослых – в составе комплексной терапии тревожных, депрессивных и тревожно-депрессивных расстройств, РШС, КН различного генеза, астенических расстройств различного генеза, а также в качестве корректора ПЭ от психофармакотерапии.

Литература/References

1. Баранов А.П., Струтинский А.В., Горбачева Е.В., Голубев Ю.Ю. Клинический эффект курсового применения D,L-гопанте-новой кислоты у больных с хронической сердечной недостаточностью и артериальной гипертензией с тревожно-депрессивными расстройствами. *Лечебное дело*. 2016; 3: 69–77. / Baranov A.P., Strutynskii A.V., Gorbacheva E.V., Golubev Yu.Yu. Klinicheskii effekt kursovogo primeneniia D,L-gopantenovoi kisloty u bol'nykh s khronicheskoi serdechnoi nedostatochnost'iu i arterial'noi gipertoni- ei s trevozno-depressivnymi rasstroistvami. *Lechebnoe delo*. 2016; 3: 69–77. [in Russian]
2. Баранов А.П., Струтинский А.В., Ойоткинова О.Ш. и др. Возможности терапии тревожно-депрессивных расстройств у больных с хронической сердечной недостаточностью. *РМЖ. Кардиология*. 2016; 1: 572–8. / Baranov A.P., Strutynskii A.V., Oinotkinova O.Sh. i dr. Vozmozhnosti terapii trevozno-depressivnykh rasstroistv u bol'nykh s khronicheskoi serdechnoi nedostatochnost'iu. *RMZh. Kardiologiya*. 2016; 1: 572–8. [in Russian]
3. Баранов А.П., Струтинский А.В., Ойоткинова О.Ш. и др. Эффективность лечения ноотропным препаратом Пантогам актив пациентов с хронической сердечной недостаточностью и депрессивными расстройствами. *Архив внутренней медицины*. 2016; 1 (27): 54–62. / Baranov A.P., Strutynskii A.V., Oinotkinova O.Sh. i dr. Effektivnost' lecheniia nootropnym preparatom Pantogam aktiv patsientov s khronicheskoi serdechnoi nedostatochnost'iu i depressivnymi rasstroistvami. *Arkhiv' vnutrennei meditsiny*. 2016; 1 (27): 54–62. [in Russian]
4. Бородин В.И., Джинчарадзе Е.В. Гопанте-новая кислота в гериатрии и геронтопси-хиатрии. *Consilium Medicum*. 2006; 12 (8): 79–82. / Borodin V.I., Dzincharadze E.V. Gopantenovaia kislota v geriatrii i gerontopsikhiatrii. *Consilium Medicum*. 2006; 12 (8): 79–82. [in Russian]
5. Быков Ю.В., Беккер Р.А., Резников М.К. Депрессии и резистентность. *Практическое руководство*. М.: РИОР: ИНФРА-М, 2013. / Bykov Yu.V., Bekker R.A., Reznikov M.K. *Depressii i rezistentnost'.* *Prakticheskoe rukovodstvo*. M.: RIOR: INFRA-M, 2013. [in Russian]
6. Воронкова К.В., Петрухин А.С. Нарушения когнитивных функций у больных с эпилепсией, возможности профилактики и коррекции: современное состояние проблемы. *Эффективная фармакотерапия*. 2011; 20: 46–51. / Voronkova K.V., Petrukhin A.S. *Naruseniia kognitivnykh funktsii u bol'nykh s epilepsiei, vozmozhnosti profilaktiki i korrektsii: sovremennoe sostoianie problemy.* *Effektivnaia farmakoterapiia*. 2011; 20: 46–51. [in Russian]
7. Гамаюнова Т.Ю., Кутапов В.А. Пантогам в лечении когнитивных расстройств у детей. *Молодой ученый*. 2015; 22: 244–6. / Gamaiunova T.Yu., Kutashov V.A. *Pantogam v lechenii kognitivnykh rasstroistv u detei.* *Molodoi uchenyi*. 2015; 22: 244–6. [in Russian]
8. Гехт А.Б., Канаева Л.С., Аведисова А.С. и др. Возможности применения рац-гопанте-новой кислоты в комплексном лечении тревожно-депрессивных расстройств у больных с хронической ишемией головного мозга. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2016; 11 (116): 45–57. / Gekht A.B., Kanaeva L.S., Avedisova A.S. i dr. Vozmozhnosti primeneniia rats-gopantenovoi kisloty v kompleksnom lechenii trevozno-depressivnykh rasstroistv u bol'nykh s khronicheskoi ishemiei golovno- go mozga. *Zhurn. nevrologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova*. 2016; 11 (116): 45–57. [in Russian]
9. Джуга Н.П. и др. Влияние гопанте-новой кислоты и глицина на эффективность гало-перидола при терапии пациентов с параноидной шизофренией. *Психиатрия и пси-хофармакотерапия*. 2012; 2: 23–9. / Dzhuga N.P. i dr. Vliianie gopantenovoi kisloty i glit-sina na effektivnost' galoperidola pri terapii patsientov s paranoidnoi shizofreniei. *Psikhiat-riia i psikhofarmakoterapiia*. 2012; 2: 23–9. [in Russian]
10. Дума С.Н. Оценка клинической эффективности нейропротекторов, влияющих на систему гамма-аминомасляной кислоты, при лечении когнитивных расстройств у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией I–II ст. *Фарматека*. 2010; 15: 96–100. / Duma S.N. *Otsenka klinicheskoi effektivnosti neiroprotektorov, vliiaushchikh na sistemu gamma-aminomaslianoi kisloty, pri lechenii kognitivnykh rasstroistv u patsientov s distsirkuliatornoii entsfalopatiei I–II st.* *Farimateka*. 2010; 15: 96–100. [in Russian]
11. Дэвис Дж.М. Шизофрения: выбор антипсихотической терапии. *Соц. и клин. психи-атрия*. 2006; 3: 77–80. / Davis Dzh.M. *Shizofreniia: vybor antipsikhoticheskoi terapii.* *Sots. i klin. psikhiatriia*. 2006; 3: 77–80. [in Russian]
12. Дюкова Г.М. Астенический синдром: проблемы диагностики и терапии. *Эффектив-ная фармакотерапия*. 2012; 1: 40–5. / Dyukova G.M. *Astenicheskii sindrom: problemy di-agnostiki i terapii.* *Effektivnaia farmakoterapiia*. 2012; 1: 40–5. [in Russian]
13. Елифанов А.В., Медведев В.Э. Терапия невротических, связанных со стрессом и соматоформных расстройств у пациентов с гипертонической болезнью. *Рос. психи-атрич. журн.* 2011; 1: 46–54. / Epifanov A.V., Medvedev V.E. *Terapiia nevroticheskikh, sviazannykh so stressom i somatoformnykh rasstroistv u patsientov s gipertonicheskoi bo- lezn'iu.* *Ros. psikhiatrich. zhurn.* 2011; 1: 46–54. [in Russian]
14. Заваденко Н.Н., Суворинова Н.Ю. Синдром дефицита внимания с гиперактив-ностью: поиск оптимальных подходов к диагностике и лечению. *Эффективная фармакотерапия*. 2010; 18: 34–9. / Zavadenko N.N., Suvorinova N.Yu. *Sindrom defitsita vnimaniia s giperaktivnost'iu: poisk optimal'nykh podkhodov k diagnostike i lecheniiu.* *Ef- fektivnaia farmakoterapiia*. 2010; 18: 34–9. [in Russian]
15. Зыков В.П., Амиханова Д.Ю., Новикова Е.Б. и др. Пантокальцин в лечении хрони-ческих тиков у детей. *Рос. журн. детской неврологии*. 2010; 1: 3–9. / Zykov V.P., Amirhanova D.Yu., Novikova E.B. i dr. *Pantokaltsin v lechenii khronicheskikh tikov u de- tei.* *Ros. zhurn. detskoi nevrologii*. 2010; 1: 3–9. [in Russian]
16. Кайрбеков А.К., Нургожаев Е.С., Избасарова А.Ш. и др. Нейропротекторная тера-пия при когнитивных нарушениях на фоне артериальной гипертензии. *Вестн. Ка-захского Национального мед. ун-та*. 2016; 3: 46–8. / Kairbekov A.K., Nurgozhaev E.S., Izbasarova A.Sh. i dr. *Neuroprotektornaia terapiia pri kognitivnykh narusheniakh na fone arterial'noi gipertenzii.* *Vestn. Kazakhskogo Natsional'nogo med. un-ta*. 2016; 3: 46–8. [in Russian]
17. Канаева Л.С., Ястребова В.В., Вазагаева Т.И. Перспективы применения препарата Пантогам актив у больных с астеническими расстройствами. *Психиатрия и психо-фармакотерапия*. 2009; 11 (6): 34–9. / Kanaeva L.S., Iastrebova V.V., Vazagaeva T.I. *Perspektivy primeneniia preparata Pantogam aktiv u bol'nykh s astenicheskimi rasstrois- tvami.* *Psychiatry and Psychopharmacotherapy*. 2009; 11 (6): 34–9. [in Russian]
18. Катунина Е.А., Малихина Е.А., Аванесова О.В. Применение пантогама актив в ком-плексном лечении дистонических гиперкинезов. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2010; 11 (2): 57–61. / Katunina E.A., Malykhina E.A., Avanesova O.V. *Primenenie pantogama aktiv v kompleksnom lechenii distonicheskikh giperkinezov.* *Zhurn. nevrologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova*. 2010; 11 (2): 57–61. [in Russian]
19. Концевой В.А., Ротштейн В.Г., Богдан М.Н., Ряховский В.В. Пантогам в повседнев-ной психиатрической практике. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2007; 12 (107): 34–40. / Kontsevoi V.A., Rotshtein V.G., Bogdan M.N., Riakhovskii V.V. *Pantogam v povsednevnoi psikiatricheskoi praktike.* *Zhurn. nevrologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova*. 2007; 12 (107): 34–40. [in Russian]
20. Королев П.М., Мойсеенок А.Г. Применение препарата пантогам для коррекции ког-нитивных расстройств у детей (обзор литературы). *Психиатрия, психотерапия и клин. психология*. 2010; 2: 66–72. / Korolev P.M., Moiseenok A.G. *Primenenie preparata pantogam dlia korrektsii kognitivnykh rasstroistv u detei (obzor literatury).* *Psikhiatriia, psikhoterapiia i klin. psikhologiya*. 2010; 2: 66–72. [in Russian]
21. Маслова О.И., Студеникин В.М., Чибисов И.В. Эффективность применения препа-рата пантогам сироп 10% (гопанте-новая кислота) в коррекции когнитивных рас-стройств у детей. *Вопр. совр. педиатрии*. 2004; 4 (3): 52–7. / Maslova O.I., Studenikin V.M., Chibisov I.V. *Effektivnost' primeneniia preparata pantogam sirop 10% (gopante- novaia kislota) v korrektsii kognitivnykh rasstroistv u detei.* *Vopr. sovr. pediatrii*. 2004; 4 (3): 52–7. [in Russian]
22. Медведев В.Э., Албантова К.А. Пантогам актив при лечении невротических, свя-занных со стрессом и соматоформных расстройств у больных кардиологического стационара. *Психические расстройства в общей медицине*. 2009; 2: 40–3. / Medve- dev V.E., Albantova K.A. *Pantogam aktiv pri lechenii nevroticheskikh, sviazannykh so stressom i somatoformnykh rasstroistv u bol'nykh kardiologicheskogo statsionara.* *Psichicheskie rasstroistva v obshchii meditsine*. 2009; 2: 40–3. [in Russian]

- stressom i somatofornnykh rasstroistv u bol'nykh kardiologicheskogo statsionara. *Mental Disorders in General Medicine*. 2009; 2: 40–3. [in Russian]
23. Медведев В.Э., Епифанов А.В., Зверев К.В. Профилактическая и купирующая терапия психических расстройств у пациентов, перенесших острый коронарный синдром. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2012; 4: 42–8. / Medvedev V.E., Epifanov A.V., Zverev K.V. Profilakticheskaia i kupiruiushchaia terapiia psikhicheskikh rasstroistv u patsientov, perenesshikh ostryi koronarnyi sindrom. *Zhurn. neurologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova*. 2012; 4: 42–8. [in Russian]
 24. Медведев В.Э., Израелия А.Ю., Гушанская Е.В., Фролова В.И. Оптимизация терапии негативных расстройств при шизофрении рацематом гопантеновой кислоты. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2013; 6 (15): 630–7. / Medvedev V.E., Israeli-an A.Iu., Gushanskaia E.V., Frolova V.I. Optimizatsiia terapii negativnykh rasstroistv pri shizofrenii ratsematom gopantenovoi kisloty. *Psychiatry and Psychopharmacotherapy*. 2013; 6 (15): 630–7. [in Russian]
 25. Медведев В.Э., Фролова В.И., Гушанская Е.В., Терисраелия А.Ю. Аугментация антипсихотической терапии при шизофрении рацематом гопантеновой кислоты. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2015; 8 (115): 28–34. / Medvedev V.E., Frolova V.I., Gushanskaia E.V., Terisraelian A.Iu. Augmentatsiia antipsikhoticheskoi terapii pri shizofrenii ratsematom gopantenovoi kisloty. *Zhurn. neurologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova*. 2015; 8 (115): 28–34. [in Russian]
 26. Медведев В.Э., Фролова В.И., Епифанов А.В. Новые возможности фармакотерапии психических расстройств у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2014; 9 (114): 30–7. / Medvedev V.E., Frolova V.I., Epifanov A.V. Novye vozmozhnosti farmakoterapii psikhicheskikh rasstroistv u patsientov s serdechno-sosudistymi zabolevaniyami. *Zhurn. neurologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova*. 2014; 9 (114): 30–7. [in Russian]
 27. Михайлова Н.А., Иващенко Р.А., Мурашина И.В., Камчатнов П.Р. Результаты применения Пантогама у больных с умеренными когнитивными нарушениями сосудистого генеза. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2009; 2: 47–50. / Mikhailova N.A., Ivashchenko R.A., Murashina I.V., Kamchatnov P.R. Rezul'taty primeneniia Pantogama u bol'nykh s umerennymi kognitivnymi narusheniyami sosudistogo geneza. *Zhurn. neurologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova*. 2009; 2: 47–50. [in Russian]
 28. Моргунов Л.Ю. Диабетическая энцефалопатия. *Доктор.Ру*. 2014; 5 (9): 40–4. / Morgunov L.Iu. Diabeticheskaiia entshefalopatiia. *Doktor.Ru*. 2014; 5 (9): 40–4. [in Russian]
 29. Морозова М.А., Бениашвили А.Г., Бурминский Д.С. Шизофренический дефект как терапевтическая мишень. *Психиатрия*. 2008; 3: 13–20. / Morozova M.A., Beniashvili A.G., Burminskii D.S. Shizofrenicheskii defekt kak terapevticheskaiia mishaen'. *Psikiatriia*. 2008; 3: 13–20. [in Russian]
 30. Мусатова Н.М. Пантокальцин в лечении синдрома гиперактивности и дефицита внимания. *Трудный пациент*. 2006; 6: 41–4. / Musatova N.M. Pantokal'tsin v lechenii sindroma giperaktivnosti i defitsita vnimaniia. *Trudnyi patsient*. 2006; 6: 41–4. [in Russian]
 31. Мяковская О.И., Мяковский В.А., Нурова Ш.Т. и др. Пантокальцин в комплексной терапии у гиперактивных детей с явлениями дефицита внимания. *Вестн. Алматинского гос. ин-та усовершенствования врачей*. 2010; 1 (9): 63–4. / Miarkovskii O.I., Miarkovskii V.A., Nurova Sh.T. i dr. Pantokal'tsin v kompleksnoi terapii u giperaktivnykh detei s iavleniyami defitsita vnimaniia. *Vestn. Almatinskogo gos. in-ta usovershenstvovaniia vrachei*. 2010; 1 (9): 63–4. [in Russian]
 32. Незнанов Н.Г., Михайлов В.А., Лукина Л.В., Сафонова Н.Ю. Перспективы применения рац-гопантеновой/ d, l-гопантеновой кислоты (препарат пантогам актив) в лечении аффективных постинсультных нарушений. *Обзор психиатрии и мед. психологии им. В.М.Бехтерева*. 2017; 2: 91–8. / Neznanov N.G., Mikhailov V.A., Lukina L.V., Safonova N.Iu. Perspektivy primeneniia rats-gopantenovoi/ d, l-gopantenovoi kisloty (preparat pantogam aktiv) v lechenii affektivnykh postinsul'tnykh narushenii. *Obozrenie psikiatrii i med. psikhologii im. V.M.Bekhtereva*. 2017; 2: 91–8. [in Russian]
 33. Пальцев А.И., Торгашов М.Н., Воронова Ю.С. и др. Роль боевого стресса в формировании хронического болевого синдрома у участников боевых действий и его лечение препаратом пантогам актив. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2010; 110 (9): 43–6. / Pal'tsev A.I., Torgashov M.N., Voronova Iu.S. i dr. Rol' boevogo stressa v formirovani i khronicheskogo bolevogo sindroma u uchastnikov boevykh deistvii i ego lechenie preparatom pantogam aktiv. *Zhurn. neurologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova*. 2010; 110 (9): 43–6. [in Russian]
 34. Повереннова И.Е., Якунина А.В., Якунин В.А., Савельева Н.Н. Эффективность и переносимость пантогама актив у больных парциальной эпилепсией. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2010; 111: 54–8. / Poverennova I.E., Iakunina A.V., Iakunin V.A., Savel'eva N.N. Effektivnost' i perenosimost' pantogama aktiv u bol'nykh partial'noi epilepsiei. *Zhurn. neurologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova*. 2010; 111: 54–8. [in Russian]
 35. Попов М.Ю., Козловский В.Л. Стратегии фармакологической коррекции когнитивных нарушений у пациентов с параноидной шизофренией, принимающих галоперидол. *Соц. и клин. психиатрия*. 2012; 3 (22): 81–8. / Popov M.Iu., Kozlovskii V.L. Strategii farmakologicheskoi korrektsii kognitivnykh narushenii u patsientov s paranoidnoi shizofreniei, primaiushchikh galoperidol. *Sots. i klin. psikiatriia*. 2012; 3 (22): 81–8. [in Russian]
 36. Попов М.Ю. Адъювантная терапия параноидной шизофрении: оптимизация клинического действия галоперидола. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2012. / Popov M.Iu. Ad'ivantnaia terapiia paranoidnoi shizofrenii: optimizatsiia klinicheskogo deistviia galoperidola. *Avtooref. dis. ... d-ra med. nauk. SPb.*, 2012. [in Russian]
 37. Попов М.Ю. Применение адъювантных средств для оптимизации клинического действия галоперидола. *Обзор психиатрии и мед. психологии им. В.М.Бехтерева*. 2014; 1: 77–83. / Popov M.Iu. Primenenie ad'ivantnykh sredstv dlia optimizatsii klinicheskogo deistviia galoperidola. *Obozrenie psikiatrii i med. psikhologii im. V.M.Bekhtereva*. 2014; 1: 77–83. [in Russian]
 38. Рогачева Т.А., Краснослободцева Л.А. Применение препарата Пантогам актив в коррекции когнитивных и астенических расстройств у больных эпилепсией. *Доктор.ру*. 2011; 4 (63): 38–42. / Rogacheva T.A., Krasnoslobodtseva L.A. Primenenie preparata Pantogam aktiv v korrektsii kognitivnykh i astenicheskikh rasstroistv u bol'nykh epilepsiei. *Doktor.ru*. 2011; 4 (63): 38–42. [in Russian]
 39. Смуглевич А.Б., Волель Б.А., Тернова Е.С., Никитина Ю.М. Применение препарата пантогам актив (D-, L-гопантеновая кислота) в терапии когнитивных и тревожных расстройств у пациентов с артериальной гипертензией. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2015; 12: 40–9. / Smulevich A.B., Volel' B.A., Ternovaia E.S., Nikitina Iu.M. Primenenie preparata pantogam aktiv (D-, L-gopantenovaiia kislota) v terapii kognitivnykh i trevozhnykh rasstroistv u patsientov s arterial'noi gipertenziei. *Zhurn. neurologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova*. 2015; 12: 40–9. [in Russian]
 40. Собенникова В.В., Читняев Г.Г., Савватеев В.В. Сравнительная оценка эффективности препарата Пантогам актив в терапии когнитивных расстройств. *Психиатрия*. 2010; 6 (48): 41–6. / Sobennikova V.V., Chitniaev G.G., Savvateev V.V. Sravnitel'naia otsenka effektivnosti preparata Pantogam aktiv v terapii kognitivnykh rasstroistv. *Psikiatriia*. 2010; 6 (48): 41–6. [in Russian]
 41. Струтынский А.В., Баранов А.П., Ойноткинова О.Ш. и др. Результаты длительной комбинированной терапии больных хронической сердечной недостаточностью и артериальной гипертензией с тревожно-депрессивными расстройствами. *Вестн. новых мед. технологий*. 2016; 4 (10): 83–191. / Strutynskii A.V., Baranov A.P., Oinotkinova O.Sh. i dr. Rezul'taty dliatel'noi kombinirovannoi terapii bol'nykh khronicheskoi serdechnoi nedostatochnost'iu i arterial'noi gipertenziei s trevozhno-depressivnymi rasstroistvami. *Vestn. novykh med. tekhnologii*. 2016; 4 (10): 83–191. [in Russian]
 42. Суворина Н.Ю. Синдром дефицита внимания с гиперактивностью у детей: возможности современной терапии. *Практика педиатра*. 2017; 4: 57–66. / Suvorinova N.Iu. Sindrom defitsita vnimaniia s giperaktivnost'iu u detei: vozmozhnosti sovremennoi terapii. *Praktika pediatrii*. 2017; 4: 57–66. [in Russian]
 43. Тенюков В.В., Ойноткинова О.Ш., Баранов А.П., Струтынский А.В. Оценка эффективности терапии ноотропными препаратами депрессивных расстройств у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Актуальные направления научных исследований: от теории к практике*. 2016; 1 (7): 79–84. / Tenuikov V.V., Oinotkinova O.Sh., Baranov A.P., Strutynskii A.V. Otsenka effektivnosti terapii nootropnymi preparatami depressivnykh rasstroistv u patsientov s khronicheskoi serdechnoi nedostatochnost'iu. *Aktual'nye napravleniia nauchnykh issledovani i ot teorii k praktike*. 2016; 1 (7): 79–84. [in Russian]
 44. Тумашенко А.Ф. Эффективность пантокальцина в лечении синдрома дефицита внимания с гиперактивностью у детей и подростков. *Педиатрия (Прил. к журн. Consilium Medicum)*. 2006; 2: 56–8. / Tumashenko A.F. Effektivnost' pantokal'tsina v lechenii sindroma defitsita vnimaniia s giperaktivnost'iu u detei i podrostkov. *Pediatrics (Suppl. Consilium Medicum)*. 2006; 2: 56–8. [in Russian]
 45. Филиппова Н.В., Алешина Н.В., Барыльник Ю.Б. Эффективность и безопасность пантокальцина в комплексной терапии раннего детского аутизма органического и процессуального генеза. *Психическое здоровье*. 2014; 12 (103): 47–51. / Filippova N.V., Aleshina N.V., Baryl'nik Iu.B. Effektivnost' i bezopasnost' pantokal'tsina v kompleksnoi terapii rannego detskogo autizma organicheskogo i protsessual'nogo geneza. *Psikhicheskoe zdorov'e*. 2014; 12 (103): 47–51. [in Russian]
 46. Чутко Л.С., Сурушкина С.Ю., Яковенко Е.А. и др. Задержки психического развития: клинко-электроэнцефалографические особенности и оценка эффективности применения препарата гопантеновой кислоты для лечения когнитивных и тревожных расстройств у женщин с хронической ишемией головного мозга и климактерическим синдромом. *РМЖ*. 2015; 24: 1470–5. / Shishkova V.N., Zotova L.I. Primenenie D,L-ratsematata gopantenovoi kisloty dlia lecheniia kognitivnykh i trevozhnykh narushenii u zhenshchin s khronicheskoi ishemiei golovnogo mozga i klimaktericheskim sindromom. *RMZh*. 2015; 24: 1470–5. [in Russian]

48. Alphs L. An industry perspective on the NIMH consensus statement on negative symptoms. *Schizophr Bull* 2006; 32: 225–30.
49. Anshu K, Nair AK, Kumaresan UD et al. Altered attentional processing in male and female rats in a prenatal valproic acid exposure model of autism spectrum disorder. *Autism Res* 2017.
50. Arnold LE, Christopher J, Huestis RD, Smeltzer DJ. Megavitamins for minimal brain dysfunction. A placebo-controlled study. *JAMA* 1978; 240 (24): 2642–3.
51. Ben-Ari Y, Gaiarsa JL, Tyzio R, Khazipov R. GABA: a pioneer transmitter that excites immature neurons and generates primitive oscillations. *Physiol Rev* 2007; 87: 1215–84.
52. Brenner A. The effects of megadoses of selected B complex vitamins on children with hyperkinesia: controlled studies with long-term follow-up. *J Learn Disabil* 1982; 15 (5): 258–64.
53. Bruxel EM, Akutagava-Martins GC, Salatino-Oliveira A et al. GAD1 gene polymorphisms are associated with hyperactivity in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2016; 171 (8): 1099–104.
54. Chen YC, Sudre G, Sharp W et al. Neuroanatomic, epigenetic and genetic differences in monozygotic twins discordant for attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry* 2017.
55. Gevi F, Zolla L, Gabriele S, Persico AM. Urinary metabolomics of young Italian autistic children supports abnormal tryptophan and purine metabolism. *Mol Autism* 2016; 7: 47.
56. Gromova OA, Troshin IY, Limanova OA et al. Neurotropic, anti-inflammatory and antitumor properties of hopantenic acid: a chemoinformatic analysis of its molecule. Article in Russian. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S.S.Korsakova*. 2015; 115 (5 Pt 2): 61–71.
57. Haslam RH, Dalby JT, Rademaker AW. Effects of megavitamin therapy on children with attention deficit disorders. *Pediatrics* 1984; 74 (1): 103–11.
58. Kashiwara K, Ebara T, Yamamoto M et al. Clinical and biochemical effects of calcium-hopantenate on neuroleptics-induced tardive dyskinesia. *Folia Psychiatr Neurol Jpn* 1985; 39 (2): 147–53.
59. Kim YS, Woo J, Lee CJ, Yoon BE. Decreased Glial GABA and Tonic Inhibition in Cerebellum of Mouse Model for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). *Exp Neurobiol* 2017; 26 (4): 206–12.
60. Kwon HJ, Kim W, Lim MH. Association between GABA3 Gene Polymorphisms and Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Korean Children. *Psychiatry Investig* 2017; 14 (5): 693–7.
61. Lieberman JA. Dopamine partial agonists: a new class of antipsychotic. *CNS Drugs* 2005; 18 (4): 251–67.
62. Naaijen J, Bralten J, Poelmans G et al. Glutamatergic and GABAergic gene sets in attention-deficit/hyperactivity disorder: association to overlapping traits in ADHD and autism. *Transl Psychiatry* 2017; 7 (1): e999.
63. Ong GL, Miaskowski C, Haldar J. Changes in oxytocin and vasopressin content in posterior pituitary and hypothalamus following pantethine treatment. *Life Sci* 1990; 47 (6): 503–6.
64. Sellini M, Sartori MP, Baccarini S, Bassi R. Various hormonal parameters (ACTH, cortisol, somatotrophic hormone and prolactin) following administration of a single high dose of pantethine in healthy subjects. *Boll Soc Ital Biol Sper* 1987; 63 (2): 143–5.
65. Shieh CH, Hong CJ, Huang YH, Tsai SJ. Potential antidepressant properties of cysteamine on hippocampal BDNF levels and behavioral despair in mice. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008; 32 (6): 1590–4.
66. Solleveld MM, Schranter A, Puts NAJ et al. Age-dependent, lasting effects of methylphenidate on the GABAergic system of ADHD patients. *Neuroimage Clin* 2017; 15: 812–8.
67. Stahl SM. *Stahl's Essential Psychopharmacology. Neuroscientific Basis and Practical Application*. Cambridge University Press, 4th Ed. 2013.
68. Stewart PA, Hyman SL, Schmidt BL et al. Dietary Supplementation in Children with Autism Spectrum Disorders: Common, Insufficient, and Excessive. *J Acad Nutr Diet* 2015; 115 (8): 1237–48.
69. Takuma K, Hara Y, Kataoka S et al. Chronic treatment with valproic acid or sodium butyrate attenuates novel object recognition deficits and hippocampal dendritic spine loss in a mouse model of autism. *Pharmacol Biochem Behav* 2014; 126: 43–9.
70. Tiganov AS, Panteleeva GP, Abramova LI et al. A differential approach to the improvement of prevention and correction of neuroleptic side extrapyramidal disorders with pantogam active in patients with schizophrenia. Article in Russian. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S.S.Korsakova*. 2017; 117 (2): 72–80.
71. Tsai SJ. Cysteamine-related agents could be potential antidepressants through increasing central BDNF levels. *Med Hypotheses* 2006; 67 (5): 1185–8.
72. Ujjainwala AL, Courtney CD, Rhoads SG et al. Genetic loss of diazepam binding inhibitor in mice impairs social interest. *Genes Brain Behav* 2017.
73. Vécsei L, Alling C, Heilig M, Widerlöv E. Effects of cysteamine and pantethine on open-field behavior, hypothalamic catecholamine concentrations, and somatostatin-induced barrel rotation in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1989; 32 (3): 629–35.
74. Vécsei L, Alling C, Widerlöv E. Comparative studies of intracerebroventricularly administered cysteamine and pantethine in different behavioral tests and on brain catecholamines in rats. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1990; 305: 140–51.
75. Vécsei L, Horváth Z, Tuka B. Old and new neuroendocrine molecules: somatostatin, cysteamine, pantethine and kynurenine. *Ideggyogy Sz* 2014; 67 (3–4): 107–12.
76. Vécsei L, Widerlöv E, Alling C. Effects of pantethine, cysteamine and pantothenic acid on open-field behavior and brain catecholamines in rats. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1989; 300: 14–21.
77. Vécsei L, Widerlöv E, Ekman R, Alling C. Cysteamine and pantethine effects on passive avoidance behavior, shuttle box learning, open-field activity, striatal catecholamines and somatostatin. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1989; 299: 14–27.
78. Vécsei L, Widerlöv E, Ekman R, Alling C. Dose- and time-response effects of pantethine on open-field behavior, and on central neurotransmission in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1990; 35 (1): 165–70.
79. Veenstra-Vander Weele J, Cook EH, King BH et al. Arbaclofen in Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorder: A Randomized, Controlled, Phase 2 Trial. *Neuropsychopharmacology* 2017; 42 (7): 1390–8.
80. Wang T, Jones RT, Whippen JM, Davis GW. a2s-3 Is Required for Rapid Transsynaptic Homeostatic Signaling. *Cell Rep* 2016; 16 (11): 2875–88.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Быков Юрий Витальевич – ФГБОУ ВО СГГМУ. E-mail: yubykov@gmail.com

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