



# Специфическое лечение астенических состояний: в фокусе сульбутиамин

Ю.В. Быков<sup>✉1</sup>, Р.А. Беккер<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь, Россия;

<sup>2</sup>Университет им. Давида Бен-Гуриона в Негеве, Беэр-Шева, Израиль

## Аннотация

В данной статье мы постарались представить читателю в краткой и сжатой форме данные о фармакокинетики и фармакодинамике препарата сульбутиамин (Энерион<sup>®</sup>), о механизмах его антиастенического действия, проанализировать и обобщить имеющуюся доказательную базу по эффективности и безопасности применения Энериона для лечения астенических состояний, провести сравнение его с некоторыми альтернативными препаратами. Результаты нашего обзора свидетельствуют о высокой эффективности и безопасности Энериона при лечении астении, а также о наличии у него клинически значимых преимуществ перед всеми рассмотренными альтернативами.

**Ключевые слова:** сульбутиамин, тиамин, бенфотиамин, Энерион, астенические состояния

**Для цитирования:** Быков Ю.В., Беккер Р.А. Специфическое лечение астенических состояний: в фокусе сульбутиамин. Терапевтический архив. 2022;94(5):689–694. DOI: 10.26442/00403660.2022.05.201533

REVIEW

## On the specific treatment of asthenic states: focus on sulbutiamine

Yuri V. Bykov<sup>✉1</sup>, Roman A. Bekker<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia;

<sup>2</sup>David Ben-Gurion University in Negev, Be'er-Sheva, Israel

## Abstract

In this article, we try to present the available data regarding the pharmacokinetics and pharmacodynamics of sulbutiamine (Enerion<sup>®</sup>), the mechanisms of its anti-asthenic action. Then we analyze and summarize the available evidence base considering the efficacy and safety of Enerion<sup>®</sup> for the treatment of asthenic syndromes. Then we compare Enerion<sup>®</sup> with some other drugs. The results of our review indicate the high efficacy and safety of sulbutiamine in the treatment of asthenia. Our results also show that Enerion<sup>®</sup> has some clinically relevant advantages over all alternatives we reviewed there.

**Keywords:** sulbutiamine, thiamine, benfotiamine, Enerion, asthenia

**For citation:** Bykov YuV, Bekker RA. On the specific treatment of asthenic states: focus on sulbutiamine. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(5):689–694. DOI: 10.26442/00403660.2022.05.201533

## Введение

Астения – это неспецифический клинический синдром. Он проявляется в форме патологической усталости, вялости, эмоциональной лабильности, тревожности, гиперестезии, диссомнических нарушений, ощущения снижения энергии и работоспособности [1, 2]. Этот симптомокомплекс выявляется в любой возрастной группе и во всех социальных слоях общества [3].

По данным Н.В. Вахниной и соавт., опубликованным еще в 2015 г. (т.е. задолго до пандемии COVID-19), астенические состояния разной степени выраженности диагностируются у 10–45% населения Российской Федерации. Между тем до 80% реконвалесцентов, перенесших COVID-19, в ближайшие недели и месяцы, а иногда и годы после выздоровления от острой фазы заболевания предъявляют жалобы на те или иные нейропсихиатрические проявления «постковидного синдрома», причем одной из основных жалоб при этом является как раз астения. Это заставляет предполагать, что распространенность астенических состояний после пандемии COVID-19 в РФ могла значительно увеличиться, хотя более новых статистических данных по этому вопросу пока нет [3, 4].

Предполагается, что патогенез астении связан с истощением запасов энергетических веществ и нейромедиаторов в центральной нервной системе (ЦНС), прежде всего со снижением активности восходящей активирующей части ретикулярной формации, которая отвечает за поддержание состояния бодрствования организма [1, 5].

Таким образом, клинические проявления астении рассматриваются как сигнал о перегрузке восходящей активирующей части ретикулярной формации или об ее аутоинтоксикации продуктами метаболизма. В результате этого временно снижаются умственная и/или физическая активность и работоспособность [5].

В этой части ретикулярной формации преобладают холинергические нейроны. Поэтому дисфункция холинергической системы мозга играет важную роль в патофизиологии астении [1].

Для лечения астении в разное время и разными авторами были предложены более 40 различных препаратов [6]. Среди лекарств, предложенных для лечения астении, имеются как представители психофармакотерапии, в частности антидепрессанты, анксиолитики, психостимуляторы, так и неспецифические средства: витамины, микроэлементы,

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Быков Юрий Витальевич – канд. мед. наук, ассистент каф. анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи педиатрической факт-та ФГБОУ ВО СтГМУ. Тел.: +7(962)443-04-92; e-mail: yubykov@gmail.com; ORCID: 0000-0003-4705-3823

Беккер Роман Александрович – фак-т электроники и компьютерных наук Университета им. Давида Бен-Гуриона в Негеве. ORCID: 0000-0002-0773-3405

<sup>✉</sup>Yuri V. Bykov. E-mail: yubykov@gmail.com; ORCID: 0000-0003-4705-3823

Roman A. Bekker. ORCID: 0000-0002-0773-3405

**Таблица 1. Сравнительная характеристика некоторых препаратов для лечения астении****Table 1. Comparative characteristics of some drugs for the treatment of asthenia**

Свойства	Энерион® [7]	Мельдоний [8, 9]	Винпоцетин [10]	Смесь янтарной кислоты, никотинамида, рибофлавина и инозина [11]
Влияние на астению в инструкции по медицинскому применению	Доказано: в плацебо-контролируемых РКИ у человека, а также в исследованиях у человека с активным контролем были получены доказательства эффективности лекарственного препарата Энерион® при симптоматическом лечении функциональной астении	Данные отсутствуют	Данные отсутствуют	Данные отсутствуют
Фармакодинамика	Направленное действие на структуры головного мозга, ответственные за развитие астении. Проникает через ГЭБ, накапливается в клетках ретикулярной формации, гиппокампе и зубчатой извилине, а также клетках волокон Пуркинье и клубочках зернистого слоя мозжечка	Неспецифическое действие	Неспецифическое действие	Неспецифическое действие
Сбалансированное действие	Не вызывает гиперстимуляции и избыточной седации	Обладает стимулирующим действием	Нет данных	Вызывает нарушение сна, головокружения, мигрень
Противопоказания и применение с осторожностью	Не имеет специфических для лекарственных средств ограничений	Имеет специфическое для лекарственных средств противопоказание: повышение внутричерепного давления. С осторожностью применять при заболеваниях печени и почек	С осторожностью: болезни органов пищеварения [эрозии, язвы желудка и/или двенадцатиперстной кишки, гастриты и дуодениты (в стадии обострения)]; артериальная гипотензия; нефролитиаз; сопутствующая подагра; гиперурикемия	Противопоказаниями являются тяжелые формы аритмии, выраженная ишемическая болезнь сердца, лактация, беременность (ввиду отсутствия данных о безопасности)

общеукрепляющие препараты, различные средства, улучшающие кровоснабжение ЦНС и/или мозговой метаболизм (ноотропные, нейрососудистые и нейрометаболические препараты), адаптогенные средства и др. [6].

Важно понимать, что лечение любого астенического синдрома требует специфического воздействия на основную причину симптомокомплекса астении, описанную ранее.

В табл. 1 нами представлена сравнительная характеристика некоторых препаратов, предложенных в разное время и разными авторами для лечения астении. Таблица составлена на основе официальных инструкций по медицинскому применению каждого из этих препаратов, а также имеющихся в литературе данных научных исследований по каждому из этих препаратов.

Как видно из материалов этой таблицы, препарат Энерион® (сульбутиамин), в отличие от таких альтернативных препаратов, тоже предлагавшихся для лечения астении, как

мельдоний<sup>1</sup>, винпоцетин<sup>2</sup>, смесь янтарной кислоты, никотинамида, рибофлавина и инозина<sup>3</sup>, обладает специфическим, доказанным в двойных слепых плацебо-контролируемых рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) воздействием на астению, имеет астению в числе официально утвержденных показаний к применению, способен избирательно накапливаться именно в тех структурах мозга, которые, как предполагается, могут принимать участие в механизмах патогенеза астении, имеет хорошо изученную и предсказуемую фармакокинетику и фармакодинамику.

К числу важных преимуществ Энериона® перед вышеупомянутыми альтернативными препаратами для лечения астении, как видно из табл. 1, относятся также хорошая переносимость, малое количество побочных эффектов (ПЭ), отсутствие специфических противопоказаний к его применению.

<sup>1</sup>Инструкция по применению препарата Милдронат®. Режим доступа: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=6aeafeaa-558e-47cd-82b8-26847428ad54&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=6aeafeaa-558e-47cd-82b8-26847428ad54&t=). Ссылка активна на 12.04.2022.

<sup>2</sup>Инструкция по применению препарата Кавинтон®. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=&lf=&Trad eNmR=%D0%9A%D0%B0%D0%B2%D0%B8%D0%BD%D1%82%D0%BE%D0%BD&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0&isND=-1&regtype=1&pageSize=10&order=RegDate&orderType=desc&pageNum=1>. Ссылка активна на 12.04.2022.

<sup>3</sup>Инструкция по применению Цитофлавин®. Режим доступа: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=cf269c31-6e29-4fbb-9a14-c9a698cbf2ad&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=cf269c31-6e29-4fbb-9a14-c9a698cbf2ad&t=). Ссылка активна на 12.04.2022.

## Сульбутиамин: фармакодинамика и механизм действия

Сульбутиамин является высоколипофильным соединением, гораздо более липофильным, чем его родительское соединение – витамин В<sub>1</sub> (тиамин). Благодаря своей высокой липофильности сульбутиамин гораздо легче, чем тиамин, преодолевает гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). В мозговой ткани тиамин превращается в сульбутиамин, а затем — в тиаминпирофосфатные эфиры – тиаминмонофосфат (тиаминпирофосфат), тиаминдифосфат и тиаминтрифосфат [12, 13].

Было показано, что содержание в головном мозге подопытных животных как сульбутиамина и тиаминпирофосфата, так и фосфорилированных производных тиаминпирофосфата (в том числе его активной коферментной формы – тиаминдифосфата, известной как кокарбоксилаза, и его «нейромедиаторной» формы – тиаминтрифосфата) значительно повышается как после однократного, так и после хронического введения сульбутиамина. Кроме того, также обнаружено, что введение подопытным животным сульбутиамина оказывает стабилизирующее воздействие на мембраны нейронов, повышает биосинтез в нейронах холинсодержащих фосфолипидов (являющихся основными компонентами двухслойной липидной мембраны нейронов), увеличивает пластичность мембран нейронов и их устойчивость к повреждающим воздействиям [12, 13].

Еще в 1980-х годах показано, что сульбутиамин способен улучшать холинергическую нейротрансмиссию в гиппокампальной области мозга экспериментальных животных. Параллельно этому у экспериментальных животных наблюдалось улучшение показателей памяти и обучаемости. После этого Энерион® начали применять для лечения состояний умственного переутомления [14].

Также была показана способность сульбутиамина достоверно увеличивать плотность М- и Н-холинергических рецепторов в восходящей активирующей части ретикулярной формации, базальных ядрах переднего мозга, гиппокампе и других структурах головного мозга, в обеспечении нормального функционирования которых важную роль играет именно холинергическая иннервация [15].

Позднее было обнаружено, что прохолинергическое действие сульбутиамина в ЦНС в значительной своей части основывается на том, что препарат способен усиливать захват и утилизацию нейронами холина, который является необходимым прекурсором в биосинтезе как ацетилхолина, так и холинсодержащих фосфолипидов. Кроме того, с помощью иммунофлюоресцентного гистохимического анализа было показано, что сульбутиамин способен избирательно накапливаться в клетках восходящей активирующей части ретикулярной формации, базальных ядрах переднего мозга и других областях, богатых холинергическими нейронами [1].

Однако положительное действие сульбутиамина на функционирование ЦНС отнюдь не ограничивается одной лишь холинергической системой. Так, показано, что под влиянием сульбутиамина в коре больших полушарий головного мозга экспериментальных животных наблюдается повышение плотности одного из подтипов ионотропных глутаматергических рецепторов – так называемых каинатных рецепторов. При этом увеличивается связывание глутамата с этим подтипом рецепторов. Это заставляет полагать, что сульбутиамин и/или его метаболиты могут оказывать косвенное модулирующее влияние на глутаматергическую нейротрансмиссию в ЦНС [16].

В свою очередь, изменения в глутаматергической нейротрансмиссии, происходящие под влиянием сульбутиа-

мина, приводят к косвенному усилению в ЦНС 3 разновидностей моноаминергической нейротрансмиссии, прежде всего дофаминергической и норадренергической [16, 17].

Между тем дефициту норадренергической нейротрансмиссии приписывается возникновение таких симптомов, весьма сходных с симптомами астенического синдрома, как вялость, апатия, дефицит энергии, снижение работоспособности, нарушения концентрации внимания, повышенная сонливость, дефициту дофаминергической нейротрансмиссии – снижение мотивации, воли, инициативы, побуждений, интересов, дефициту серотонинергической нейротрансмиссии – возникновение таких симптомов, как тревожность, нарушения сна, эмоциональная лабильность [16, 18].

Показано также, что хроническая блокада дофаминергической нейротрансмиссии при длительном приеме антипсихотиков приводит к снижению плотности каинатных рецепторов в ЦНС. Это, в свою очередь, может способствовать косвенному ухудшению показателей работы 3 моноаминергических систем мозга. Предполагается, что именно этот механизм может лежать в основе давно известного «астенизирующего» действия высоких доз антипсихотиков, а также механизма развития вторичных «нейролептических депрессий», нейролептик-индуцированных когнитивных нарушений, нейролептик-индуцированного дефицитарного синдрома, проявляющегося, в частности, апатией, абулией, амотивацией [18, 19].

Отсюда видно, что влияние на каинатную глутаматергическую нейротрансмиссию и косвенная положительная модуляция через нее активности 3 основных моноаминергических систем мозга, прежде всего дофаминергической и норадренергической, особенно в префронтальной коре, может играть важную роль в общем механизме терапевтического действия сульбутиамина при астенических состояниях [16].

Кроме того, показано, что сульбутиамин способствует восстановлению нормальных циркадных ритмов, в частности нормального суточного паттерна секреции мелатонина и кортизола. Между тем нарушения циркадного ритма приводят к развитию астенических, тревожных и депрессивных состояний, нарушениям памяти, расстройствам концентрации внимания и обучаемости, нарушениям фазовой структуры и архитектоники сна [1].

В исследованиях как *in vitro*, так и *in vivo* показано наличие у сульбутиамина нейропротективного действия, которое реализуется, в частности, за счет повышения под его влиянием секреции ростовых факторов нейронов, таких как BDNF и NGF, что приводит к повышению жизнестойкости нейронов за счет стабилизации липидных мембран нейронов и повышения биосинтеза фосфатидилхолинов, модуляции синаптической нейротрансмиссии, а также антиоксидантного действия сульбутиамина, обусловленного наличием в его структуре дисульфидного мостика и связанной с этим защитой нейронов от вредного воздействия окислительного стресса [20, 21].

В экспериментальной модели синдрома дефицита внимания и гиперактивности у макаков-резусов было показано, что введение сульбутиамина способствует улучшению концентрации внимания, уменьшению количества ошибок при выполнении заданий, повышению вовлеченности и заинтересованности животных в ходе эксперимента, снижению их отвлекаемости, повышению бдительности (бдительности, способности тщательно отслеживать обстановку) [22].

В экспериментальных моделях депрессии на животных было показано, что сульбутиамин может также обладать антидепрессивным, противотревожным и антистрессовым действиями [23]. Он ускоряет обратную регрессию

психической и поведенческой заторможенности под влиянием антидепрессантов, уменьшает проявления у животных таких типичных поведенческих моделей, имитирующих поведенческие симптомы большого депрессивного расстройства у человека, как «выученная беспомощность» и «избегающее поведение» [24].

### **Сульбутиамин, тиамин гидробромид и бенфотиамин: есть ли разница с фармакологической точки зрения?**

Достаточно давно было показано, что введение тиамин гидробромидом или бенфотиамином в отличие от введения сульбутиамином приводит к значительному повышению содержания тиамин и его фосфорилированных форм в плазме крови, ткани печени и скелетных мышцах, но не в головном мозгу и не в ликворной жидкости [24].

Этот факт хорошо объясняет, почему лечебное действие тиамин или бенфотиамин при тяжелых формах гиповитаминоза В<sub>1</sub> (например, при болезни бери-бери или на фоне хронического алкоголизма) достаточно ограниченное и наблюдается преимущественно в периферических тканях, а не в ЦНС. Например, тиамин или бенфотиамин в такой ситуации может оказаться эффективным в отношении устранения полинейропатии и кардиомиопатии, отеков, но не в отношении устранения симптомов синдрома Корсакова-Вернике [24].

В то же время сульбутиамин, будучи высоколипофильным производным тиамин, хорошо проникает через ГЭБ, накапливается в ткани головного мозга, увеличивает в его клетках содержание тиамин и его фосфорилированных форм и эффективно устраняет все симптомы дефицита витамина В<sub>1</sub> – не только периферические, но и центральные, мозговые [24].

Чтобы добиться у экспериментальных животных с помощью введения тиамин или бенфотиамин сопоставимого с сульбутиамином лечебного эффекта в отношении поражений ЦНС (а не только поражений периферических органов), вызванных длительным дефицитом тиамин, нужны очень высокие дозы тиамин или бенфотиамин (100–200 мг/кг/сут), причем на протяжении длительного времени [25].

Поскольку такие высокие дозы тиамин или бенфотиамин крайне затруднительно и непрактично (если не вообще невозможно) использовать у человека, то введение людям сульбутиамин при симптомах возможного дефицита тиамин со стороны ЦНС, в том числе при астенических состояниях, гораздо более научно обосновано и терапевтически перспективно, чем введение им тиамин или бенфотиамин при тех же симптомах [25].

### **Доказательная база по эффективности и безопасности применения сульбутиамин в лечении астенических состояний**

В 2004 г. группа российских исследователей опубликовала результаты небольшого открытого проспективного исследования, посвященного изучению эффективности и безопасности амбулаторного применения сульбутиамин при лечении астенического синдрома у подростков [26].

В этом исследовании приняли участие 58 подростков в возрасте от 15 до 18 лет, страдающих различными психическими патологиями невротического или пограничного уровня с преобладанием в картине болезни астенической симптоматики. Авторы исследования констатировали, что в их выборке пациентов сульбутиамин проявил клинически значимое антиастеническое, ноотропное (прокогнитивное), а также умеренное анксиолитическое, антидепрессивное и вегетостабилизирующее действия [26].

Переносимость сульбутиамин этими пациентами оказалась очень хорошей: в исследовании не зарегистрировано ни одного случая развития ПЭ, а также ни одного случая отказа от продолжения лечения сульбутиамином [26].

Другая статья, также опубликованная в 2004 г., описывает результаты еще одного открытого проспективного исследования, которое было посвящено, напротив, изучению эффективности и безопасности амбулаторного применения сульбутиамин у гериатрических пациентов, тоже с астеническими состояниями. Авторы этого исследования пришли к выводу, что в данной субпопуляции пациентов с астеническим синдромом сульбутиамин (400 мг/сут) способен не только достоверно уменьшать симптомы астении, но также улучшать показатели когнитивного функционирования, которые с возрастом неизбежно снижаются [15].

В 2005 г. С.В. Гурак и соавт. опубликовали данные о том, что открытое назначение сульбутиамин (400 мг/сут в 2 приема) 30 пациентам, недавно перенесшим тяжелую сердечно-сосудистую катастрофу (ишемический инсульт или острый инфаркт миокарда), привело к уменьшению проявлений постинсультной или постинфарктной астении, ускорению восстановления, способствовало профилактике развития постинсультных и постинфарктных депрессивных расстройств [27].

Кроме того, вышеупомянутые авторы отметили очень хорошую переносимость сульбутиамин в данной подгруппе пациентов, отсутствие у данного препарата каких-либо значимых ПЭ. Отдельно они подчеркнули отсутствие у сульбутиамин риска нежелательных межлекарственных взаимодействий и удобство его сочетания с другими лекарствами. Это особенно важно у постинсультных и постинфарктных пациентов, которые нередко вынуждены принимать одновременно много разных лекарств [27].

В 2007 г. группа французских исследователей, основываясь на данных об улучшении холинергической и модуляции глутаматергической нейротрансмиссии у экспериментальных животных под влиянием сульбутиамин, а также на данных о том, что нарушения в работе холинергической и глутаматергической системы мозга играют важную роль в общих механизмах патогенеза болезни Альцгеймера (БА), попытались применить сульбутиамин в качестве адьювантного средства для лечения БА в дополнение к таким официально утвержденным средствам ее лечения, как мемантин [бесконкурентный антагонист N-methyl-D-aspartate (NMDA)-подтипа глутаматергических рецепторов, позитивный аллостерический модулятор магниевого сайта NMDA-рецепторов] и/или ингибиторы ацетилхолинэстеразы, улучшающие холинергическую нейротрансмиссию [28].

Это исследование было организовано как двойное слепое плацебо-контролируемое РКИ. Его авторы сумели показать, что добавление сульбутиамин к стандартным средствам лечения БА (мемантину и/или ингибиторам ацетилхолинэстеразы) приводит к улучшению эпизодической памяти у пациентов с БА, а также к уменьшению выраженности сопутствующей астенической и депрессивной симптоматики, повышению дневной активности пациентов, уменьшению патологической дневной сонливости по сравнению с добавлением плацебо [28].

В 2008 г. Д. Хасанова и соавт. показали, что назначение сульбутиамин в составе комплексной терапии пациентам, находящимся в раннем постинсультном периоде, уменьшает выраженность проявлений постинсультной астении, постинсультной депрессии, постинсультных когнитивных нарушений, ускоряет течение восстановительного периода, способствует улучшению неврологического статуса

(уменьшению выраженности нарушений двигательных функций и речи). В этом исследовании сульбутиамин назначался в дозе 400 мг/сут в 2 приема на протяжении 4 нед. Переносимость препарата была очень хорошей, значимых ПЭ не было зарегистрировано [29].

В 2014 г. М.А. Лебедев и соавт. опубликовали систематический обзор и метаанализ, посвященные обобщению данных различных РКИ эффективности и безопасности применения сульбутиамина для симптоматического лечения функциональных астенических расстройств. Эти авторы заключили, что в целом ряде двойных слепых плацебо-контролируемых РКИ с использованием психометрических тестов и оценочных шкал были убедительно показаны высокая эффективность и безопасность, хорошая переносимость курсового приема сульбутиамина (до 4 нед) в дозах 400–600 мг/сут, разделенных на 2 или 3 приема, при лечении функциональных астенических расстройств [30].

Наконец, самые свежие (2017 г.) данные, имеющие отношение к изучению эффективности и безопасности применения сульбутиамина при лечении астенических состояний того или иного генеза, исходят из Индии. Это исследование по своему дизайну было ретроспективным и обсервационным. Его авторы сумели показать, что применение сульбутиамина в дозе 400 мг/сут в 2 приема приводит к статистически достоверному снижению общего балла по шкале утомляемости и по 3 подшкалам, оценивающим физические, когнитивные и психоэмоциональные симптомы утомляемости у пациентов с рассеянным склерозом. У 52% пациентов применение сульбутиамина привело к полному исчезновению усталости [21].

### Заключение

Как видно из приведенных нами данных литературы, препарат Энерион® (сульбутиамин) является высокоэффективным и безопасным средством для симптоматического лечения астенических состояний самого различного генеза.

В этом качестве Энерион® имеет целый ряд преимуществ перед такими альтернативными препаратами, также предлагавшимися в разное время и различными авторами для лечения функциональных астенических расстройств, как мельдоний, винпоцетин, смесь янтарной кислоты с рибофлавином, никотиномидом и инозином.

К числу преимуществ Энериона перед вышеупомянутыми альтернативами можно отнести, в частности, хорошо изученную фармакодинамику и фармакокинетику данного препарата, наличие у Энериона доказанного воздействия в первую очередь именно на центральные, мозговые проявления астенического синдрома (а не преимущественно на периферические, как в случае с мельдонием), наличие обширной и убедительной доказательной базы, подтверждающей его эффективность и безопасность в данном контексте, а также его хорошую переносимость, редкость возникновения ПЭ, отсутствие существенных противопоказаний к применению, возможное наличие у Энериона сопутствующего прокогнитивного (ноотропного), антидепрессивного, противотревожного и вегетостабилизирующего действия.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The author declares that there is no external funding for the exploration and analysis work.

### Список сокращений

БА – болезнь Альцгеймера  
ГЭБ – гематоэнцефалический барьер  
ПЭ – побочный эффект  
РКИ – рандомизированное клиническое исследование

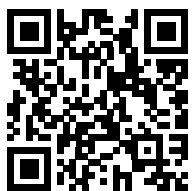
ЦНС – центральная нервная система  
BDNF – brain-derived neurotrophic factor  
NGF – nerve growth factor  
NMDA – N-methyl-D-aspartate

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Морозов П.В. Новое в лечении астении. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2005;3(7):154-9 [Morozov PV. New in the treatment of asthenia. *Psychiatry and Ppsychopharmacotherapy*. 2005;3(7):154-9 (in Russian)].
2. Чутко Л.С. Астенические расстройства в клинической практике. *Медицинский совет*. 2011;9-10:104-7 [Chutko LS. Asthenic disorders in clinical practice. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2011;9-10:104-107 (in Russian)].
3. Вахнина Н.В., Калимеева Е.Ю. Применение витаминно-минеральных комплексов в составе ноотропной терапии при астенических состояниях и неврологических расстройствах. *Медицинский совет*. 2015;11:12-6 [Vakhnina NV, Kalinicheva EYu. The use of vitamin and mineral complexes as part of nootropic therapy for asthenic conditions and neurological disorders. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2015;11:12-6 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2015-11-12-16
4. Петрова Н.Н., Морозов П.В., Маркин А.В., и др. Пандемия COVID-19: актуальные вызовы времени, а также новейшие данные к вопросу рационального выбора психофармакотерапии у пациентов с SARS-CoV-2. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2020;6(22):8-24 [Petrova NN, Morozov PV, Markin AV, et al. The COVID-19 pandemic: current challenges of the time, as well as the latest data on the rational choice of psychopharmacotherapy in patients with SARS-CoV-2. *Psychiatry and Psychopharmacotherapy*. 2020;6(22):8-24 (in Russian)].

5. Воробьева А.А. Астенические состояния: эффективная и безопасная терапия. *Русский медицинский журнал*. 2009;20(17):1330-3 [Vorobyeva AA. Asthenic conditions: effective and safe therapy. *Russian Medical Journal*. 2009;20(17):1330-3 (in Russian)].
6. Шакирова И.Н., Дюкова Г.М. Астения – междисциплинарная проблема. *Трудный пациент*. 2012;5(10):14-6 [Shakirova IN, Dyukova GM. Asthenia – an interdisciplinary problem. *Trudnyj Pacient = Difficult Patient*. 2012;5(10):14-6 (in Russian)].
7. Starling-Soares B, Carrera-Bastos P, Bettendorff L. Role of the synthetic B1 vitamin sulbutiamine on health. *J Nutr Metab*. 2020;2020:9349063. DOI:10.1155/2020/9349063
8. Филиппова А.В., Переверзев А.П., Эбзеева Е.Ю., Остроумова О.Д. Милдронат. Синдром хронической усталости. *Медицинский алфавит*. 2020;7:15-20 [Filipova AV, Pereverzev AP, Ebzeeva EYu, Ostroumova OD. Mildronat. Chronic fatigue syndrome. *Medical Alphabet*. 2020;7:15-20 (in Russian)]. DOI:10.33667/2078-5631-2020-7-15-20
9. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Лопушкова Ю.Е. Новые данные о хорошо известном препарате: фокус на мельдоний. *Медицинский совет*. 2021;6(14):110-7 [Statsenko ME, Turkina SV, Pushkova YuE. New data on a well-known drug: focus on meldonium. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;6(14):110-7 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2021-14-110-117
10. Семак А.Е., Дымковская М.Н., Жарко А.Е., и др. Опыт использования и сравнительный анализ эффективности препаратов кавинтон и винпоцетин в лечении инфаркта мозга в раннем восстановительном периоде. *Лечебное дело: научно-практический терапевтический журнал*. 2014;5:7-14 [Semak AE, Dymkovskaya MN, Zharko AE, et al. Experience in the use and comparative analysis of the effectiveness of the drugs cavinton and vinpocetine in the treatment of cerebral infarction in the early recovery period. *Medical Business: Scientific and Practical Therapeutic Journal*. 2014;5:7-14 (in Russian)].
11. Чутко Л.С., Сурушкина С.Ю., Яковенко Е.А., и др. Возможности применения Цитофлавина при лечении когнитивных и эмоциональных нарушений у пациентов с головными болями напряжения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;11(119):32-6 [Chutko LS, Surushkina SYu, Yakovenko EA, et al. The possibilities of using Cytoflavin in the treatment of cognitive and emotional disorders in patients with tension headaches. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2019;11(119):32-6 (in Russian)]. DOI:10.17116/jnevro2019111911132
12. Bettendorff L, Weekers L, Wins P, Schoffeniels E. Injection of sulbutiamine induces an increase in thiamine triphosphate in rat tissues. *Biochem Pharmacol*. 1990;40(11):2557-60. DOI:10.1016/0006-2952(90)90099-7
13. Bettendorff L, Wins P, Lesourd M. Subcellular localization and compartmentation of thiamine derivatives in rat brain. *Biochim Biophys Acta – Mol Cell Res*. 1994;1222(1):1-6. DOI:10.1016/0167-4889(94)90018-3
14. Micheau J, Durkin TP, Destrade C, et al. Chronic administration of sulbutiamine improves long term memory formation in mice: Possible cholinergic mediation. *Pharmacol Biochem Behav*. 1985;23(2):195-8. DOI:10.1016/0091-3057(85)90555-6
15. Михайлова Н.М. Применение Энериона для лечения астенических расстройств в психогериатрической практике. *Психиатрия*. 2004;4(10):65-75 [Mikhailova NM. The use of Enerion for the treatment of asthenic disorders in psychogeriatric practice. *Psychiatry*. 2004;4(10):65-75 (in Russian)].
16. Trovero F, Gobbi M, Weil-Fuggaza J, et al. Evidence for a modulatory effect of sulbutiamine on glutamatergic and dopaminergic cortical transmissions in the rat brain. *Neurosci Lett*. 2000;292(1):49-53. DOI:10.1016/S0304-3940(00)01420-8
17. Meltzer LT, Christoffersen CL, Serpa CA. Modulation of dopamine neuronal activity by glutamate receptor subtypes. *Neurosci Biobehav Rev*. 1997;21(4):511-8. DOI:10.1016/S0149-7634(96)00030-9
18. Stahl SM. Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications. Cambridge university press, 2013.
19. Healy DJ, Meador-Woodruff JH. Clozapine and haloperidol differentially affect AMPA and kainate receptor subunit mRNA levels in rat cortex and striatum. *Brain Res Mol Brain Res*. 1997;47(1-2):331-8. DOI:10.1016/S0169-328X(97)00064-8
20. Kwag J, Majid AS, Kang KD. Evidence for neuroprotective effect of sulbutiamine against oxygen-glucose deprivation in rat hippocampal CA1 pyramidal neurons. *Biol Pharm Bull*. 2011;34(11):1759-64. DOI:10.1248/bpb.34.1759
21. Sevim S, Kalegaşı H, Taşdelen B. Sulbutiamine shows promising results in reducing fatigue in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2017;16:40-3. DOI:10.1016/j.msard.2017.05.010
22. Balzamo E, Vuillonnacciuotolo G. Facilitation de l'état de veille d'un traitement semi-chronique par la sulbutiamine (Arcalion) chez Macaca mulatta. *Rev d'Electroencéphalographie Neurophysiol Clin*. 1982;12(4):373-8. DOI:10.1016/S0370-4475(82)80029-4
23. Lèo H, Poirier MF, Ollat H, Elatki S. Effects of sulbutiamine (Arcalion 200) on psycho-behavioral inhibition in major depressive episodes. *Encephale*. 2000;26(2):70-5.
24. Volvert ML, Seyen S, Piette M, et al. Benfotiamine, a synthetic S-acyl thiamine derivative, has different mechanisms of action and a different pharmacological profile than lipid-soluble thiamine disulfide derivatives. *BMC Pharmacol*. 2008;8(1):10. DOI:10.1186/1471-2210-8-10
25. Sambon M, Wins P, Bettendorff L. Neuroprotective effects of thiamine and precursors with higher bioavailability: focus on benfotiamine and dibenzoylthiamine. *Int J Mol Sci*. 2021;22(11):5418. DOI:10.3390/ijms22115418
26. Головина А.Г. Энерион в терапии астенических расстройств у подростков в амбулаторной психиатрической практике. *Психиатрия*. 2004;3(9):43-9 [Golovina AG. Enerion in the treatment of asthenic disorders in adolescents in outpatient psychiatric practice. *Psychiatry*. 2004;3(9):43-9 (in Russian)].
27. Гурак С.В., Парфенов В.А. Астения после инсульта и инфаркта миокарда и ее лечение энерионом. *Клиническая геронтология*. 2005;8(11):9-12 [Gurak SV, Parfenov VA. Asthenia after stroke and myocardial infarction and its treatment with enerion. *Clinical Gerontology*. 2005;8(11):9-12 (in Russian)].
28. Ollat H, Laurent B, Bakchine S, et al. Effects of the association of sulbutiamine with an acetylcholinesterase inhibitor in early stage and moderate Alzheimer disease. *Encephale*. 2007;33(2):211-5. DOI:10.1016/S0013-7006(07)91552-3
29. Хасанова Д., Мухутдинова Э., Житкова Ю. Энерион (сульбутиамин) в лечении постинсультного астенического синдрома. *Врач*. 2008;7:66-9 [Khasanova D, Mukhutdinova E, Zhitkova Yu. Enerion (sulbutiamine) in the treatment of post-stroke asthenic syndrome. *Doctur*. 2008;7:66-69 (in Russian)].
30. Лебедев М.А., Палатов С.Ю., Ковров Г.В. Усталость и ее проявления. *Русский медицинский журнал*. 2014;4(22):282-6 [Lebedev MA, Palatov SYu, Kovrov GV. Fatigue and its manifestations. *Russian Medical Journal*. 2014;4(22):282-286 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 13.04.2022



OMNIDOCOR.RU