

## Эффективность пантогама в сравнении с плацебо при лечении гиперкинетических расстройств у детей

Д.м.н. Н.К. СУХОТИНА, к.м.н. В.В. КОНОВАЛОВА, к.м.н. И.Л. КРЫЖАНОВСКАЯ,  
к.м.н. Т.А. КУПРИЯНОВА

### Efficacy of pantogam in comparison to placebo in the treatment of hyperkinetic disorders in children

N.K. SUKHOTINA, V.V. KONOVALOVA, I.L. KRYZHANOVSKAYA, T.A. KUPRIYANOVA

Московский научно-исследовательский институт психиатрии Росздрава

Пронализирована эффективность ноотропного препарата пантогам при лечении гиперкинетических расстройств у детей 6—12 лет. Результаты рандомизированного плацебо-контролируемого исследования свидетельствуют об уменьшении основных проявлений гиперкинетического расстройства (невнимательности, гиперактивности, импульсивности), коморбидных с ним психических и поведенческих нарушений, повышении когнитивной продуктивности в группе детей, получавших в течение 6 нед пантогам, и отсутствие достоверных изменений в группе плацебо. Сделан вывод об эффективности пантогама при лечении гиперкинетических расстройств у детей.

**Ключевые слова:** гиперкинетические расстройства, синдром дефицита внимания и гиперактивности, пантогам.

We have analyzed the efficacy of nootropic drug pantogam in the treatment of hyperkinetic disorders in children aged 6—12 years. The results of the randomized placebo-controlled trial demonstrated the decrease of major symptoms of hyperkinetic disorders (inattention, hyperactivity, impulsivity), comorbid mental and behavior disorders, the improvement of cognitive functions in the group of children treated with pantogam during 6 weeks and the absence of significant changes in the placebo group. It has been concluded that pantogam is effective in the treatment of hyperkinetic disorders in children.

**Key words:** of hyperkinetic disorders, attention deficit hyperactivity disorder, pantogam.

Гиперкинетические расстройства (по МКБ-10) и синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ, по DSM-IV-TR) представляют весьма актуальную проблему в связи с высокой распространенностью среди детского населения. По данным отечественных исследований [1, 2, 5] гиперкинетические расстройства среди детского населения страны достигают 7—13%. Статистические данные зарубежных исследователей не совсем сопоставимы с отечественными, поскольку только одна рубрика гиперкинетического расстройства — нарушение активности и внимания — может рассматриваться в качестве наиболее близкой по своим клиническим проявлениям и критериям диагностики к СДВГ.

Основными медикаментозными средствами для лечения СДВГ за рубежом являются стимуляторы ЦНС [6—8, 10]. Проведено большое число рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, показавших, что положительный эффект психостимуляторов достигается приблизительно у 70% пациентов с СДВГ [6, 7, 10].

Другим лекарственным препаратом, используемым для лечения данного расстройства, является высокоселективный ингибитор пресинаптических переносчиков норадреналина — атомоксетин (страттера). Препарат эффективен при различных вариантах СДВГ, в том числе с деструктивным поведением, тревожным расстройством, тиками, энурезом [4, 8, 9, 11, 12].

В России использование амфетаминов в медицинских целях запрещено. Атомоксетин (страттера) является для нашей страны новым и весьма дорогостоящим препаратом. В лечении гиперкинетических расстройств в России, в отличие от зарубежных стран, широко использовались и продолжают использоваться седативные препараты, преимущественно малые нейролептики (сонапакс, неупелтил), и нейрометаболические стимуляторы (ноотропы).

Скептическое отношение к нейрометаболическим стимуляторам как к средству лечения гиперкинетических расстройств среди определенной части психиатров, преимущественно зарубежных, несмотря на эмпирически доказанную эффективность, побуждает проводить дополнительные исследования.

Пантогам — высокоэффективный ноотропный препарат, являющийся R(D)-4-[(2,4-дигидрокси-3,3-диметилбутирил)амино]бутиратом кальция (2:1), высшим гомологом R(D)(+)-пантотеновой кислоты, в которой бета-аланин замещен на гамма-аминомасляную кислоту (ГАМК). Особая значимость пантогама при использовании в психоневрологии детского возраста обусловлена его мягким седативным действием в определенном (часто индивидуальном) диапазоне доз и относительной редкостью гиперстимулирующего эффекта [4].

Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности влияния пантогама в сравнении с плацебо

на различные клинико-психопатологические проявления гиперкинетических расстройств.

## Материал и методы

В исследование включались амбулаторные пациенты обоего пола в возрасте от 6 до 12 лет, соответствующие критериям диагностики гиперкинетических расстройств по МКБ-10. Дополнительными критериями включения были: интеллектуальное развитие, соответствующее возрастной норме; отсутствие хронических соматических и неврологических расстройств, способных повлиять на результаты исследования; наличие информированного согласия ребенка и его родителей.

Всего были обследованы 60 детей, рандомизированных в соотношении 3:1 на 6-недельный двойной слепой прием лекарственной формы пантогам (45 детей — 41 мальчик и 4 девочки), либо плацебо (15 детей — 13 мальчиков и 2 девочки). После рандомизации группы приема пантогама и плацебо не обнаружили достоверных различий по демографическим показателям и тяжести расстройства до лечения. Высокий процент мальчиков по сравнению с девочками отражает обращаемость за психиатрической помощью детей с данной патологией. Следует отметить, что все исследователи однозначно отмечают преобладание мальчиков с СДВГ (гиперкинетическими расстройствами) по сравнению с девочками в популяции, в среднем в соотношении 3:1 по данным Американской педиатрической академии [6].

Проведено рандомизированное плацебо-контролируемое исследование с применением различных дозировок.

Пантогам либо плацебо назначались внутрь через 15–30 мин после еды в утренние и дневные часы; 3-разовый режим дозирования допускался при переходе с нижней терапевтической дозы на более высокую.

Детям в возрасте от 6 до 8 лет включительно пантогам либо плацебо назначались по 1 таблетке (250 мг) утром и днем. При недостаточной эффективности через 7 дней доза препарата увеличивалась до 750 мг в сутки. При отсутствии эффективности и гиперстимулирующего эффекта после повышения дозы пациент через следующие 7 дней переводился на более высокие терапевтические дозы, составляющие 1000 мг в сутки.

Детям от 9 до 12 лет включительно пантогам назначался в начальной суточной дозе 750 мг в сутки. При недостаточной эффективности через 7 дней доза увеличивалась до 1000 мг в сутки и доводилась при отсутствии эффекта до 1250 мг в сутки.

При возникновении в процессе лечения гиперстимулирующего эффекта проводился перевод на более низкие дозы препарата.

Эффективность лечения оценивалась по изменению (путем сравнения) промежуточных и конечных значений с исходными. Через 1 мес после окончания лечения проводилось контрольное обследование пациентов по всем анализируемым параметрам.

Выраженность проявлений гиперактивности, импульсивности и дефицита внимания определялась в баллах, по специально разработанной валидизированной оценочной шкале «СДВГ — критерии МКБ-10 (версия для родителей)» [5], заполняемой родителями через 7, 14, 30 и 45 дней после начала приема препарата либо

плацебо и через 30 дней после окончания приема лекарств.

Общая оценка тяжести гиперкинетических расстройств проводилась в баллах по шкале общего клинического впечатления (ОКВ) троекратно: до начала приема пантогама либо плацебо, на 45-й день лечения и через 30 дней после его окончания. Выраженность сопутствующей (коморбидной) симптоматики также определялась в баллах по шкале ОКВ, заполняемой исследователем через 7, 14, 30 и 45 дней после начала приема препарата либо плацебо и через 30 дней после окончания лечения.

Когнитивная продуктивность оценивалась по результатам исследования объема, концентрации и истощаемости внимания при помощи теста Тулуз—Пьерона, исследования кратковременной и отсроченной слуховой памяти методом повторения 10 слов, памяти на цифры (прямой и обратный порядок), зрительной памяти на образы. Обследование проводилось троекратно: до начала приема пантогама либо плацебо, на 45-й день лечения и через 30 дней после его окончания.

Исследование психоэмоционального состояния ребенка при помощи детского депрессивного опросника М. Ковач (CDI) проводилось до приема пантогама либо плацебо, на 45-й день лечения и через 30 дней после его окончания. Исследование уровня тревожности проводилось при помощи методики Спилбергера-Ханина также троекратно: до начала лечения, на 45-й день приема препарата и на 30-й день после его окончания.

## Результаты и обсуждение

Изменения в динамике показателей исходной суммарной оценки, а также оценки невнимательности, гиперактивности и импульсивности по шкале «СДВГ-критерии МКБ-10» в группах детей, получавших пантогам и плацебо, представлены на рис. 1.

Как видно из представленных данных, динамика показателей в течение 1-й недели среди детей обеих групп была идентичной и указывала на уменьшение оценок по всем показателям оценочной шкалы, что, по-видимому, определялось плацебо-эффектом. В течение последующих 7 дней существенных изменений ни в одной из групп не отмечалось. Начиная с 14-го дня лечения изменение показателей (уменьшение балльных оценок по всем подшкалам) отмечалась только в группе детей, получавших пантогам. Сравнение исходных показателей оценочной шкалы с ее конечными значениями показывает статистически значимое уменьшение проявлений невнимательности с 14-го дня лечения ( $p < 0,005$ ), гиперактивности и импульсивности — с 30-го дня ( $p < 0,001$ ), суммарного балла — с 14-го дня ( $p < 0,005$ ). В группе детей, получавших плацебо, изменения конечных показателей в сравнении с исходными были незначительны и статистически недостоверны. Контрольное обследование через 1 мес после окончания лечения свидетельствовало о сохраняющемся терапевтическом эффекте пантогама.

Сравнительные показатели эффективности лечения по шкале ОКВ также показали достоверное ( $p < 0,01$ ) снижение среднего балла к моменту окончания терапии пантогамом и сохранение достигнутого результата через 30 дней после отмены препарата. Незначительное снижение среднего балла в группе, получавшей плацебо, имело статистически недостоверный характер (табл. 1).

**Таблица 1. Динамика выраженности гиперкинетических расстройств по шкале ОКВ (в баллах)**

Группа пациентов	До приема препарата	Через 45 дней приема препарата (окончание лечения)	Через 30 дней после отмены препарата
Пантогам (n=45)	3,2±0,17	1,02±0,14*	1,12±0,15*
Плацебо (n=15)	3,33±0,11	3,13±0,74	3,13±0,74

Примечание. \* — достоверные различия с исходным уровнем,  $p < 0,01$ .

**Таблица 2. Показатели теста Спилберга—Ханина (средний балл) в исследуемых группах**

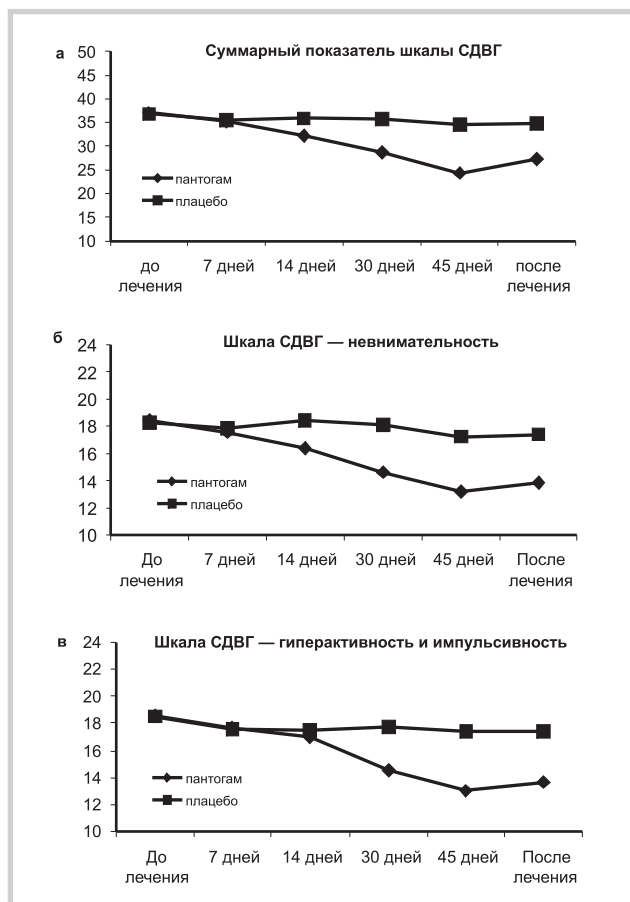
Визит	Тревожность личностная (n=29)		Тревожность ситуационная (n=12)	
	Пантогам	плацебо	пантогам	плацебо
До лечения	42,83	45,08	29,83	36,17
45-й день лечения	35,93*	42,83	24,93	34,75
30 дней после окончания лечения	35,86*	43,45	25,17	34,92

Примечание. \* — достоверные различия с исходным показателем,  $p < 0,05$ .

Гиперкинетические расстройства часто сочетаются с психическими и неврологическими нарушениями, являющимися коморбидными по отношению к основному заболеванию. В статье анализируются коморбидные состояния, наиболее часто встречающиеся в данной возрастной группе (6—12 лет). К ним относятся: нарушения психологического развития, представленные специфическими нарушениями развития речи и школьных навыков; нару-

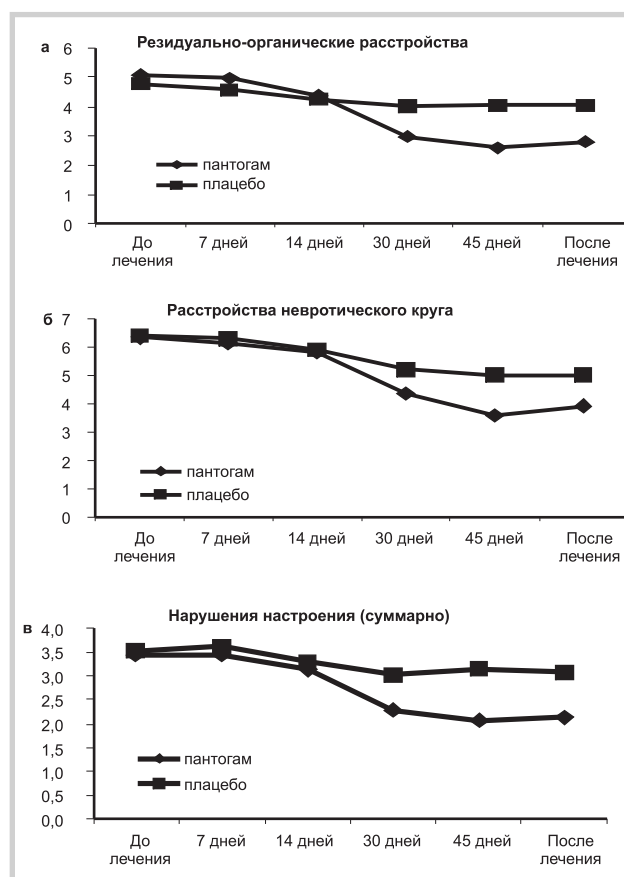
шения невротического круга; резидуально-органические расстройства, характеризующиеся явлениями церебрастении, головными болями, головокружением и др.; соматовегетативные расстройства; нарушения настроения, представленные эмоциональной лабильностью, гипотимическими и дисфорическими состояниями.

Динамика показателей выраженности коморбидных расстройств по шкале ОКВ представлено на рис. 2.



**Рис. 1. Сравнительная динамика показателей оценочной шкалы «СДВГ-критерии МКБ-10» в группах, принимавших пантогам и плацебо: А — суммарный балл; Б — показатель «невнимательность»; В — показатель «гиперактивность, импульсивность».**

По оси ординат — показатели по шкале в баллах; по оси абсцисс — визиты.



**Рис. 2. Сравнительная динамика показателей выраженности коморбидных расстройств по шкале ОКВ в группах, получавших пантогам и плацебо: А — резидуально-органических расстройств; Б — расстройства невротического круга; В — суммарный балл нарушений настроения.**

По оси ординат — показатели по шкале в баллах; по оси абсцисс — визиты.

Представленные данные демонстрируют эффективность пантогама при лечении коморбидных резидуально-органических расстройств. Различия между исходными и конечными показателями в группе детей, принимавших пантогам, носят достоверный ( $p < 0,001$ ) характер на 30-й день лечения и сохраняют достоверность через месяц после его окончания ( $p < 0,003$ ).

По показателю невротических расстройств в группе пантогама достоверные различия между исходными и конечными значениями выявлены на 30-й ( $p < 0,05$ ) и 45-й ( $p < 0,01$ ) дни лечения. Через 30 дней после отмены пантогама различия с исходными показателями оставались достоверными ( $p < 0,05$ ).

В группе детей, принимавших пантогам, достоверное ( $p < 0,001$ ) уменьшение выраженности нарушений настроения зафиксировано к 30-му дню лечения; достоверный положительный терапевтический эффект сохранялся и через месяц после окончания приема препарата.

В группе детей, получавших плацебо, небольшое снижение балльной оценки по показателям резидуально-органических расстройств, невротических расстройств и нарушений настроения не достигало уровня статистической значимости (см. рис. 2).

Нарушения поведения, оцениваемые суммарно, также существенно уменьшались у детей, получавших пантогам, и различия балльных оценок в сравнении с исходными значениями достигали статистической значимости к 45-му дню лечения ( $p = 0,03$ ).

Не было получено статистически значимых различий при анализе исходных и конечных показателей результатов обследования при сомато-вегетативных нарушениях, нарушениях психологического развития (специфические нарушения развития речи и школьных навыков) при недостоверной динамике снижения балльных оценок у детей, принимавших пантогам.

Эффективность пантогама при лечении резидуально-органических и некоторых невротических нарушений становится понятна с учетом основных механизмов действия препарата. Поскольку пантогам не является антидепрессантом, его положительное влияние на расстройство настроения, также как и на некоторые формы невротических расстройств тревожной, тревожно-фобической, obsessивной симптоматикой, по-видимому, носит вторичный характер. В процессе лечения нормализуются

взаимоотношения со сверстниками, учителями, повышается результативность обучения. Ребенок становится более управляемым, менее капризным, уверенным в себе. Уменьшение стресса, связанного с посещением школы и нарушенными семейными взаимоотношениями, положительно сказывается на эмоциональном состоянии ребенка.

Клинические данные подтверждаются результатами исследования психоэмоционального состояния детей при помощи детского депрессивного опросника М. Kovacs (CDI). Суммарный показатель снизился к 45-му дню лечения с 54,97 до 51,0 балла ( $p = 0,047$ ). Наиболее выраженными были изменения в показателе «межличностные проблемы»: 65,03 и 49,35 баллов до лечения и на 45-й день приема препарат соответственно ( $p < 0,001$ ).

Результаты исследования уровня тревожности при помощи методики Спилбергер—Ханина представлены в табл. 2. В связи с тем, что не все дети смогли выполнить методику, анализируются результаты тестирования 29 детей, получавших пантогам, и 12 детей, принимавших плацебо. Достоверные различия между исходными и конечными значениями получены только в группе детей, получавших пантогам, по показателю личностной тревожности.

Исследование кратковременной и отсроченной слуховой памяти методом повторения 10 слов показало, что количество запомненных слов в группе детей, получавших пантогам, достоверно ( $p < 0,001$ ) увеличилось к 45-му дню лечения: 32,2 и 37,2 соответственно (анализ проводился по сумме запомненных слов). Через 1 мес после окончания лечения число запомненных слов существенно не сократилось: 36,8. В группе детей, получавших плацебо, количество воспроизведенных слов практически не увеличилось: 35,3, 36,5 и 36,3 соответственно.

Сравнительные показатели запоминания последовательности цифр (в прямом и обратном порядке) при наличии определенной тенденции к увеличению показателя «память на цифры»: 7,5, 8,4 и 8,3 в группе детей, принимавших пантогам, не достигли статистической значимости различий.

Исследование зрительной памяти на образы выявило высокий результат достижений у детей после курса лечения пантогамом: достоверное ( $p < 0,001$ ). увеличение конечных и контрольных значений по сравнению с исхо-

**Таблица 3. Сравнительная динамика показателей по тесту Тулуз—Пьерона (средний балл) в исследуемых группах**

Визит	Пантогам (n=41)	Плацебо (n=15)
	<i>Скорость выполнения теста</i>	
До лечения	34,83	32,61
45-й день лечения	37,39	34,28
Через 30 дней после окончания лечения	37,47	34,33
	<i>Точность выполнения теста</i>	
До лечения	0,91	0,92
45-й день лечения	0,95*	0,91
30 день после окончания лечения	0,95*	0,92
	<i>Устойчивость внимания</i>	
До лечения	2,15	1,52
45-й день лечения	1,39	1,69
30 день после окончания лечения	1,32**	1,73

*Примечание.* Из группы приема пантогама 4 детей не смогли выполнить тест, в связи с чем общее число детей в данном исследовании составляет 56, а не 60. \* —  $p = 0,003$ ; \*\* —  $p < 0,05$  — достоверные различия с исходным показателем.

дными. У детей, принимавших плацебо, изменения в данных показателях практически отсутствовало.

Оценка когнитивной продуктивности по результатам теста Тулуз—Пьерона (скорость выполнения, точность выполнения, устойчивость внимания) представлена в табл. 3. Как видно из представленных данных, по показателю скорости выполнения теста существенных различий между исходными и конечными значениями не было получено ни в одной из групп, из чего можно сделать вывод, что данный параметр у гиперактивных детей не является достоверным показателем когнитивной продуктивности. Более точными показателями, характеризующими функцию внимания, являются точность выполнения теста и устойчивость внимания (см. табл. 3). Выявлено достоверное улучшение показателей точности выполнения и устойчивости внимания по тесту Тулуз—Пьерона у детей, принимавших пантогам. В группе детей, принимавших плацебо, ни по одному показателю не было получено статистически значимых изменений.

Среди всех детей участвовавших в исследовании отмечался только один побочный эффект — эффект гиперстимуляции, отмеченный у 6,6% детей, принимавших пантогам.

Таким образом, полученные в результате плацебо-контролируемого исследования данные свидетельствуют об уменьшении основных проявлений гиперкинетических расстройств (невнимательность, гиперактивность, импульсивность), коморбидных с ними психических и поведенческих нарушений, повышении когнитивной продуктивности по данным психологического тестирования в группе детей, рандомизированных на 6-недельный прием пантогама, и отсутствие достоверных изменений в группе детей, рандомизированных на прием плацебо. На основании этих данных можно сделать вывод об эффективности пантогама при лечении гиперкинетических расстройств у детей. Отсутствие побочных эффектов, требующих отмены препарата, свидетельствует о безопасности его применения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Заваденко Н.Н.* Гиперактивность и дефицит внимания в детском возрасте. М: АСАДЕМА 2005; 256.
2. *Кучма В.Р., Платонова А.Г.* Дефицит внимания с гиперактивностью у детей России. Распространенность, факторы риска, профилактика. М: РАРОГЬ 1997; 200.
3. *Михельсон Д., Аллен А.Дж., Баснер Дж. и др.* Применение атомоксетина в режиме однократного приема в день для лечения синдрома дефицита внимания с гиперактивностью у детей и подростков. Рус журн дет невр 2007; 2: 1: 1—4.
4. *Сухотина Н.К., Крыжановская И.Л., Коновалова В.В., Куприянова Т.А.* Пантогам в лечении гиперкинетических расстройств у детей. Биохимия, фармакология и клиническое применение производных пантотеновой кислоты (сборник научных статей). Гродно 2003; 175—180.
5. *Сухотина Н.К., Егорова Т.И.* Оценочные шкалы синдрома дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ). Журн клин и соц психиат 2008; 4: 15—21.
6. American Academy of Pediatrics. Clinical practice guideline: diagnosis and evaluation of the child with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2000; 105: 1158—1170.
7. *Barkley R.A.* Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A handbook for diagnosis and treatment (3<sup>rd</sup> ed). New York: The Guilford Press 2006; 770.
8. *Gadow K.D., Nolan E.E., Sverd J., Sprafkin J. & Paolicelli.* Methylphenidate in aggressive-hyperactive boys: I. Effects on peer aggression in public school settings. *J Am Acad Child and Adolesc Psychiat* 1990; 29: 710—718.
9. *Kratochvil C.J., Heiligenstein J., Deinmann B. et al.* Atomoxetine and Methylphenidate treatment in Children with ADHD: a prospective, randomized, open-label trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiat* 2002; 41: 776—783.
10. *Michelson D., Faries D.E., Wernicke J. et al.* Atomoxetine in the treatment children and adolescent with ADHD: a randomized, placebo-controlled dose-response study. *Pediatrics* 2001; 108: 83.
11. *Spenser T., Biederman J., Wilens T.* Pharmacotherapy of attention deficit hyperactivity disorder across the life cycle. *J Am Acad Child Adolesc Psychiat* 1996; 35: 409—432.
12. *Wernicke J.F., Kratochvil C., Milton D. et al.* Long-term safety of atomoxetine in Children and Adolescent with Attention-Deficit/hyperactivity disorder Presented as a poster at: American Psychiatric Association. Philadelphia 2002.