

Применение пантогама актив в комплексном лечении дистонических гиперкинезов

Д.м.н. Е.А. КАТУНИНА¹, к.м.н. Е.А. МАЛЫХИНА, асп. О.В. АВАНЕСОВА, врач А.А. МАКАРОВА, врач Е.К. АБДУРАХМАНОВА, врач В.И. ГРИДЯКИН

Pantogam active in the complex treatment of dystonic hyperkineses

E.A. KATUNINA, E.A. MALYKHINA, O.V. AVANESOVA, A.A. MAKAROVA, E.K. ABDURAKHMANOVA, V.I. GRIDIAKIN

Кафедра неврологии и нейрохирургии лечебного факультета Российского государственного медицинского университета им. Н.И. Пирогова

Исследовалась эффективность назначения пантогама актив в комплексной терапии дистонических гиперкинезов лица и шеи на материале 37 больных (25 женщин, 12 мужчин) со спастической кривошеей, блефароспазмом, оромандибулярной дистонией с длительностью заболевания более 6 мес, у которых предыдущая терапия не дала положительных результатов. Пантогам актив назначался в дозе 900—1800 мг/сут. Длительность терапии составила 12 нед. Для оценки эффективности терапии использовались: шкала оценки тяжести и инвалидизации дистонии, шкала оценки тяжести тортикоколиса, госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS), шкала общего клинического впечатления (CGI-I). Назначение пантогама актив в дополнение к базисной терапии способствовало уменьшению тяжести дистонических гиперкинезов в среднем через 2—2,5 мес от начала лечения пантогамом актив. Наилучший эффект отмечался у больных с небольшой продолжительностью заболевания. У ряда пациентов назначение пантогама актив позволило увеличить дозу препаратов, традиционно применяющихся для лечения дистоний (клоназепам, циклодола, тиапридала, баклофена), за счет снижения выраженности побочных эффектов, вызываемых этими препаратами.

Ключевые слова: пантогам актив, лечение, дистонические гиперкинезы.

Efficacy of pantogam active in the complex treatment of facial and cervical dystonic hyperkineses was studied in 37 patients (25 women, 12 men) with dystonic torticollis, blepharospasm, oromandibular dystonia with illness duration more than 6 months. In these patients, the previous treatment had no positive effect. Pantogam active was prescribed in dose 900—1800 mg/day during 12 weeks. Efficacy was assessed with the TWSTRS, the HADS and the CGI-I. Pantogam active as add-on to basic treatment led to the reduction of severity in dystonic hyperkineses on the average 2—2,5 months from baseline. The best effect was seen in patients with short disease duration. The prescription of this drug allowed to increase the dose of drugs traditionally used in treatment of dystonia (clonazepam, cyclodole, tiapridal, baclofen) due to the decrease of their side-effects.

Key words: pantogam active, treatment, dysthonia.

Дистония, по определению S. Fahn [13], синдром, проявляющийся мышечными сокращениями, приводящими к повторным, скручивающим движениям или патологическим позам. Дистонический гиперкинез может быть медленным (тоническим) или быстрым (клоническим). Независимо от этиологии дистонический гиперкинез имеет ряд особенностей: «двигательный» рисунок гиперкинеза носит стереотипный, повторяющийся характер у каждого больного; дистония провоцируется определенным действием (особенно в дебюте заболевания) и может исчезать при смене двигательного стереотипа. Наиболее яркий пример — писчий спазм. Гиперкинез возникает только при попытке письма и не появляется при нарезании продуктов, мытье посуды, шитье и т.д.; выраженность дистонии зависит от позы и, как правило, усиливается в вертикальном поло-

жении и уменьшается в положении лежа; дистония усиливается при стрессе, усталости и уменьшается после сна; дистонический гиперкинез может уменьшаться или временно исчезать под влиянием жестов-антагонистов, корригирующих жестов или парадоксальных действий (парадоксальная кинезия). Например, у больных с блефароспазмом потирание рукой переносицы может уменьшить выраженность гиперкинеза. Больные с оромандибулярной дистонией для уменьшения гиперкинеза используют жевательную резинку или сосательную конфету. Надо отметить, что у каждого больного существует свой набор сенсорных приемов, уменьшающих выраженность дистонии. У некоторых пациентов улучшение может быть достигнуто даже при мысленном представлении действия. Парадоксальная кинезия может наблюдаться у больных с выраженной дистони-

ей нижних конечностей, из-за чего они не могут ходить, но могут бежать, танцевать; дистония может сопровождаться тремором. Например, у больных со спастической кривошеей при попытке противодействия насильственному повороту головы наблюдается постуральный тремор головы по типу «нет—нет» или «да—да». У больных с писчим спазмом также нередко регистрируется тремор; дистония может прогрессировать с вовлечением новых частей тела. Нередко у больных с блефароспазмом появляются насильственные движения в перiorальной мускулатуре (оромандибулярная дистония).

Дистонический гиперкинез со временем становится все более частым и продолжительным, возникает не только при определенном типе движения, но и в покое, в состоянии лежания. На этом этапе формируется фиксированная поза и, возможно, формирование контрактуры (деформирующая дистония) [12].

Дистонию прежде всего следует отличать от хореи, для которой характерны быстрые, отрывочные насильственные движения, перетекающие из одной части тела в другую, мышцы сокращаются в случайном порядке и отсутствует важнейший признак дистонии — стереотипность двигательного паттерна. Миоклонии и тики более дискретны, кратковременны и никогда не приводят к образованию патологических поз. В отличие от тиков дистонии не предшествует непреодолимое желание выполнить то или иное движение и нет чувства облегчения после совершения действия [6].

Существуют различные классификации дистонии в зависимости от локализации, распространенности, возраста начала, этиологии. Наиболее распространенной и удобной в клиническом плане является классификация S. Fahn и C. Marsden (1987), учитывающая степень распространенности гиперкинеза. Согласно этой классификации выделяют: фокальную дистонию (вовлечен один регион) — спастическая кривошея, блефароспазм, оромандибулярная дистония, спастическая дисфония, писчий спазм; сегментарную дистонию (вовлечены 2 и более смежных области тела). Например, блефароспазм и оромандибулярная дистония; мультифокальную дистонию (вовлечены 2 или более несмежных областей тела); гемидистонию (вовлечены гомолатеральные рука и нога); генерализованную дистонию. Чем раньше начало заболевания, тем выше риск генерализации процесса.

По возрасту начала заболевания выделяют дистонии с ранним (до 26 лет) и поздним началом (старше 26 лет). По этиологии дистонии делятся на первичные (наследственные и спорадические формы) и вторичные (синдром «дистония-плюс», наследственно дегенеративные дистонии, лекарственные дистонии).

Наиболее часто встречаются фокальные дистонии. Распространенность фокальных дистоний колеблется в пределах 30—40 случаев на 100 000 населения, тогда как генерализованные формы встречаются в 10 раз реже [9, 12]. Спастическая кривошея, блефароспазм, оромандибулярная дистония чаще встречаются у женщин. Нередко провоцирующим фактором, с которым пациенты связывают начало заболевания, является эмоциональный стресс.

Цервикальная дистония (спастическая кривошея) — самый распространенный вариант фокальной дистонии. Проявляется 2 основными феноменами: патологическим положением головы (ротация головы) и насильственными движениями в мышцах шеи. Кивательная мышца, вовлеченная в гипертонус, гипертрофируется, становится болезненной. Постепенно в процесс вовлекаются и другие мышечные группы. Насильственные движения могут приводить к пролапсу межпозвоночного диска, компрессионной радикулопатии, миелопатии. В зависимости от положения головы выделяют: тортиколлис (поворот в сторону), латероколлис (с наклоном в сторону), антероколлис (наклон вперед), ретроколлис (наклон назад). Нередко спастическая кривошея может сопровождаться дистоническими гиперкинезами другой локализации — оромандибулярной дистонией, блефароспазмом, писчим спазмом, постурально-кинетическим тремором рук. В течении заболевания возможны ремиссии, а также инверсия стороны ротации.

Блефароспазм проявляется тоническими спазмами круговой мышцы глаза, приводящих к зажмуриванию. Начинается постепенно с учащенного моргания и короткого спазма в ответ на яркий свет, раздражение ветром, а также при эмоциональных реакциях и утомлении. Постепенно гиперкинез приобретает все более постоянный характер. Пациент не в силах открыть глаза даже с помощью рук, что в тяжелых случаях делает больных функционально слепыми. В начале заболевания преодолеть гиперкинез помогают корригирующие жесты — потирание переносицы, разговор, курение, и т.д. Некоторое облегчение приносит ношение затемненных очков. Возможно присоединение оромандибулярной дистонии.

Оромандибулярная дистония встречается чаще у женщин. Заболевание может дебютировать в возрасте от 20 до 60 лет. Наиболее типичное проявление оромандибулярной дистонии — спазм мышц, закрывающих или открывающих рот. Гиперкинез приводит к нарушению артикуляции, глотания, жевания. Ремиссии бывают крайне редко. Как правило, заболевание носит неуклонно прогрессирующий характер.

Все виды краниальной и цервикальной дистонии сопровождаются выраженными эмоционально-

аффективными расстройствами в виде депрессии и тревоги.

Патогенез дистонии во многом остается не ясным. Среди первичных форм дистонии часто встречаются генетически обусловленные формы заболевания. На сегодняшний день выделено более 15 форм дистонии с установленным типом наследования. Основным нейрхимическим механизмом считается дисбаланс нейромедиаторов (ГАМК, ацетилхолина, дофамина, серотонина) в системе базальных ганглиев. Предполагают, что при гиперкинетических синдромах отмечается недостаточность ГАМК-ергических тормозных систем и повышение активности холинергических и дофаминергических систем [9, 12]. Именно на восстановление нарушенного дисбаланса нейротрансмиттерной регуляции направлены попытки фармакотерапии гиперкинезов. В связи с этим наиболее часто для лечения дистонии используются ГАМКергические препараты, такие как клонозепам, баклофен; холинолитики (циклодол); нейролептики (клозапин, азалептин); реже используют антиконвульсанты (карбамазепин, габапентин). Вместе с тем терапевтическое окно этих препаратов для лечения дистоний очень узкое. Малые дозы препаратов не оказывают положительного эффекта и, более того, короткие курсы малыми дозами препаратов снижают эффект последующей терапии. Применение высоких доз часто сопряжено с развитием побочных эффектов. Нередко для повышения эффективности терапии используют комбинации препаратов различных групп, что еще больше повышает риск развития побочных эффектов. Еще одна проблема, связанная с фармакотерапией, — это длительный период ожидания клинического эффекта, что вызывает разочарование у врача и снижение комплаентности пациента.

Альтернативными способами, применяющимися последнее время, все чаще является терапия ботулиническим токсином (ботокс, диспорт), а также хирургические способы лечения (стереотаксическая деструкция вентролатерального ядра таламуса, высокочастотная глубинная стимуляция мозга). Однако применение этих методов также не дает однозначных результатов. Ботулинотерапия сопряжена с регулярными повторными инъекциями, эффект от которых постепенно снижается. При применении деструктивных методов возможны осложнения (псевдобульбарный паралич, дизартрия, гемипарез, психопатологические нарушения), а также рецидивы симптоматики [11]. Поэтому поиск медикаментозных препаратов, способных облегчить выраженность гиперкинеза и в то же время обладающих меньшим количеством побочных эффектов, является весьма актуальным.

К числу препаратов, в течение многих лет применяющихся для лечения гиперкинезов, особенно в детской практике, относится пантогам. Он представ-

ляет собой модифицированную молекулу пантотеновой кислоты, в которой бета-аланин замещен на ГАМК. Благодаря наличию пантоильного радикала пантогам в отличие от ГАМК хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер [1, 2]. Механизм действия пантогама связывают с влиянием на систему ГАМК через взаимодействие с ГАМК-рецепторами [4]. Результаты экспериментальных исследований показали, что наиболее заметно пантогам воздействует на систему ГАМК больших полушарий, базальных ганглиев и мозжечка [1]. Именно потенцирование ГАМКергического торможения в ЦНС системы обусловило применение пантогама в терапии гиперкинетических расстройств. Кроме того, на срезах ткани мозга было установлено, что пантогам усиливает поглощение клетками холина, увеличивает содержание в них холина и ацетилхолина, а также повышает активность ацетилхолинэстеразы [3]. Максимальное накопление холина наблюдалось в нейронах коры больших полушарий и гиппокампа, но не стриатума. В последние годы было установлено влияние пантогама на активность ацетил-КоА, участвующего не только в метаболизме глюкозы, но и являющегося субстратом для синтеза ацетилхолина [3]. Стимуляция процессов тканевого метаболизма и влияние на обмен ацетилхолина позволили использовать пантогам для лечения широкого круга неврологических расстройств, в том числе и когнитивных нарушений [2, 7]. Доказано положительное влияние препарата на выраженность тревожно-депрессивных, тревожно-фобических и диссомнических расстройств, что также важно в комплексной терапии гиперкинезов [8, 10]. В недавно проведенном в Научном центре психического здоровья РАМН исследовании был показан положительный эффект пантогама в отношении гиперкинезов, вызванных применением нейролептиков [5]. Известно, что длительное назначение нейролептиков, прежде всего типичных сопровождается развитием насильственных движений в мышцах лица, орофасциальной мускулатуре, языка, а также верхних и нижних конечностей. Традиционно для коррекции нейролептических гиперкинезов используется циклодол, который обладает собственными побочными реакциями, иногда сопоставимыми с осложнениями основной терапии. Курсовое применение пантогама в течение 4 нед приводило к уменьшению частоты и тяжести патологических движений [5]. Важно отметить, что накопленный 30-летний опыт применения пантогама в неврологической практике свидетельствует о хорошей переносимости и безопасности препарата, что позволяет использовать его как в педиатрической практике, так и у лиц пожилого возраста [1, 2, 7].

Совсем недавно появился новый препарат — пантогам актив, который представляет собой рацемическую смесь равных количеств R-формы гомопантотеновой кислоты и ее S-изомера. Наличие

S-изомера улучшает транспорт и взаимодействие с ГАМК-рецепторным комплексом. Результаты проведенных экспериментальных и первых клинических исследований показали, что за счет модификации препарата возросла ноотропная и противосудорожная активность пантогама актив, а также регистрируются более выраженные антидепрессивный, анксиолитический и антиастенический эффекты [4].

Цель настоящего исследования — изучение эффективности применения пантогама актив у больных с дистоническими гиперкинезами лица и шеи в комплексной терапии с традиционно используемыми средствами — клоназепамом, баклофеном, циклодолом, тиапридалом.

Материал и методы

Наблюдали 37 пациентов, 25 женщин и 12 мужчин в возрасте от 22 до 65 лет. Критериями включения больных в исследование были: возраст от 20 до 70 лет, наличие фокальной дистонии (спастическая кривошея, блефароспазм, оромандибулярная дистония), длительность заболевания не менее 6 мес, недостаточная эффективность предшествующей терапии традиционно используемыми базисными препаратами (дальнейшее повышение дозы препаратов было невозможно из-за развития побочных эффектов).

Все пациенты до начала исследования подписали информированное согласие.

Среди больных 19 были со спастической кривошеей, 15 — с блефароспазмом, 3 — с оромандибулярной дистонией. Исследование носило двойной слепой плацебо-контролируемый характер: 28 (76%) больных получали пантогам актив, 9 (24%) принимали плацебо.

До назначения пантогама актив клоназепамом лечились 35% пациентов, баклосаном 25%, тиапридалом 30%, циклодолом 10%. При этом у 22% больных длительность заболевания составляла менее 1 года, у 38% — 1—3 года, у 28% — 3—5 лет, у 6% — 5—10 лет и 6% пациентов болели дольше 10 лет.

Пантогам актив назначался в дозе 900—1800 мг в сут. Длительность терапии составила 12 нед. Начальная дозировка была 300 мг (1 капсула) 2 раза в день после еды. В течение 2—3 нед происходило постепенное увеличение дозировки и постепенно подбиралась максимально эффективная доза при условии хорошей переносимости. Доза базисных препаратов в этот период не менялась. Пациентам, не отмечавшим в течение 2 мес улучшения от назначения пантогама актив, увеличивали дозировку базисных препаратов.

Для оценки эффективности терапии использовались: шкала оценки тяжести и инвалидизации дистонии, шкала оценки тяжести тортикоколиса — Рейтинговая шкала спастической кривошеи Запад-

ного Торонто — TWSTRS (Toronto Western Spasmodic Forticollis Rating Scale) госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS), шкала глобального клинического воздействия (CGI-I). Эффективность терапии и наличие побочных эффектов оценивались через 2 нед (2-й визит), 8 нед (3-й визит) и 12 нед (4-й визит). В процессе исследования 2 больных выбыли из-за недостаточной комплаентности, поэтому анализировались результаты исследования 35 пациентов.

Результаты

Через 2 нед от начала приема пантогама актив у большинства больных его суточная доза составила 1200—1500 мг. В этот период значимого влияния на выраженность дистонического гиперкинеза не наблюдалось. В то же время пациенты отметили снижение раздражительности, тревоги, улучшение сна. Следует подчеркнуть, что на момент начала исследования у 72% больных отмечались тревожно-депрессивные расстройства по шкале HADS, из них у 12 (32%) — клинически выраженная тревога или депрессия.

К концу 2-го месяца (8-я неделя) терапии пациенты, получавшие пантогам актив, отметили уменьшение тяжести гиперкинеза в виде снижения длительности и частоты возникновения мышечного спазма при блефароспазме и оромандибулярной дистонии. У больных со спастической кривошеей отмечалось уменьшение степени ротации и наклона головы, продолжительности тремора, уменьшалось чувство постоянного напряжения, боли и скованности в мышцах шеи. При пальпации выявлялось снижение мышечного тонуса этих мышц. Средняя оценка по шкале оценки тяжести дистонии снизилась с $6,8 \pm 2,1$ до $4,9 \pm 1,2$ балла, по шкале оценки тяжести тортикоколиса — с $10,5 \pm 3,3$ до $8,3 \pm 2,4$ балла. По шкале CGI-I «значительное улучшение» отмечалось у 1 больного, «существенное улучшение» — у 5 больных, «незначительное улучшение» — у 7. Ухудшения не зарегистрировано ни у одного пациента. В группе больных, получавших плацебо, у 2 пациентов со спастической кривошеей также отмечалось субъективное улучшение состояния, однако при балльной оценке по шкалам существенной динамики выявлено не было (см. таблицу). Если пациенты к концу 2-го месяца терапии отмечали улучшение состояния, то терапия базисными препаратами не менялась. При отсутствии клинической динамики на фоне применения пантогама актив доза основного препарата (клоназепам, тиапридал, циклодол, баклофен, мидокалм) повышалась с 5-й недели.

Анализ эффективности проводимой терапии к концу 3-го месяца (12-я неделя) показал, что в целом клиническое улучшение по шкале CGI-I отметили 57% больных, получавших лечение пантогамом актив. Из них у 6 улучшение отмечалось только при

Динамика балльной оценки в группах больных, получавших пантогам актив и плацебо

Шкала	Группа больных, получавших пантогам актив			Группа больных, получавших плацебо		
	до лечения	через 2 мес	через 3 мес	до лечения	через 2 мес	через 3 мес
Оценки тяжести и инвалидизации дистонии	6,8±2,1	4,9±1,2	3,2±1,4*	6,2±3,4	5,8±2,7	7,3±3,1
Оценки тяжести тортикоколиса	10,5±3,3	8,3±2,4	5,3±2,7*	11,3±4,2	11,7±3,8	10,9±3,5
Госпитальная шкала тревоги и депрессии	23,4±6,9		15,7±5,6*	20,7±6,9		21,0±7,2

Примечание. * — достоверность различий показателей до и после лечения при $p < 0,05$.

добавлении пантогама актив, а у 9 пациентов на фоне применения пантогама актив удалось повысить дозу препаратов, составляющих базисную терапию, до клинически эффективной. Средний балл по шкале оценки тяжести дистонии к концу 3-го месяца терапии составил $3,2 \pm 1,4$, а по шкале оценки тяжести тортикоколиса — $5,3 \pm 2,7$ балла. Проведенный анализ показал, что положительный эффект наблюдался преимущественно у больных с небольшой длительностью заболевания (в среднем 1,5—3 года). У пациентов с продолжительностью заболевания более 5 лет и длительно получавших разнообразные курсы медикаментозной терапии эффект был незначительный. Следует отметить, что на фоне приема пантогама актив отчетливо снизился уровень тревожно-депрессивных расстройств. Средний балл по шкале HADS уменьшился с $23,4 \pm 6,9$ до $15,7 \pm 5,6$. В группе больных, получавших плацебо, незначительное улучшение самочувствия сохранялось у 2 больных, что не подтверждалось анализом с использованием шкал. В группе плацебо ни у одного больного не удалось повысить дозу препаратов базисной терапии.

Пантогам актив отличался хорошей переносимостью. Побочные эффекты были незначительны и дозозависимы. В дозе до 900 мг/сут побочных явлений зарегистрировано не было. При повышении дозы препарата в диапазоне от 1200 до 1800 мг/сут

у 3 больных отмечались боли в животе, тяжесть в желудке, у 1 — тошнота, у 4 — повышение артериального давления и тенденция к тахикардии, у 1 — головная боль, головокружение. Коррекция дозы пантогама актив приводила к исчезновению подобных нежелательных явлений.

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что пантогам актив может использоваться в комплексной терапии дистонических гиперкинезов лица и шеи. Наиболее быстрый эффект (к концу 2-й недели) реализуется в виде редукации психопатологической симптоматики, снижения уровня тревожности, раздражительности, улучшения сна и сохраняется на всем протяжении приема препарата. Назначение пантогама актив в дополнение к базисной терапии способствовало уменьшению тяжести дистонических гиперкинезов в среднем через 2—2,5 мес от начала терапии. Наилучший эффект отмечался у больных с небольшой продолжительностью заболевания. У ряда пациентов назначение пантогама актив позволило увеличить дозу препаратов, традиционно применяющихся для лечения дистоний (клонозепам, циклодола, тиапридала, баклофена), за счет снижения выраженности таких часто развивающихся побочных эффектов, вызываемых этими препаратами, как слабость, сонливость, снижение концентрации внимания, головокружение, сухость во рту.

ЛИТЕРАТУРА

1. Камчатнов П.Р. Хронические расстройства мозгового кровообращения — возможности метаболической терапии. РМЖ 2008;16:5:1—3.
2. Канаева Л.С. Возможности применения пантогама в медицинской практике. Фарматека 2009;6:32—36.
3. Канунникова Н.П. и др. Влияние пантогама на процессы метаболизма. Сб. научных статей. Пантогам и Пантогам актив. Клиническое применение и фундаментальные исследования. М 2009;140—150.
4. Ковалев Г.И. Роль рецепторного компонента в нейрохимическом механизме действия пантогама и пантогама актив. Сборник научных статей. Пантогам и Пантогам актив. Клиническое применение и фундаментальные исследования. М 2009;129—139.
5. Концевой В.А. и др. Пантогам в повседневной психиатрической практике. Журн неврол и психиат 2007;107:12:34—39.
6. Костич В.С. Дистонические синдромы: современное состояние проблемы. В сб.: Болезнь Паркинсона и расстройства движений. М 2008;213—216.
7. Маслова О.И. и др. Эффективность применения препарата Пантогам сироп 10% в коррекции когнитивных расстройств у детей. Вopr соврем педиат 2004;3:4:2—6.
8. Медведев В.Э., Албантова К.А. Пантогам актив при лечении невротических, связанных со стрессом, и соматоформных расстройств у больных кардиологического стационара. Психические расстройства в общей медицине 2009;2.
9. Орлова О.Р. Фокальные дистонии. Журн неврол и психиат 1997;97:4:66—68.
10. Сухотина Н.К. Пантогам как средство лечения пограничных нервно-психических расстройств. Мед вестн 2006;11:1—2.
11. Тюриков В.М. и др. Хирургическое лечение краниальной и цервикальной дистонии. Атмосфера. Нервные болезни 2007;3:28—31.
12. Шток В.Н., Иванова-Смоленская И.А., Левин О.С. Экстрапирамидные расстройства. М 2002;604.
13. Fahn S., Bressman S.B., Marsden C.D. Classification of dystonia. Neurologia 1998;78:1—10.