

## Фармакотерапия синдрома дефицита внимания с гиперактивностью у детей: результаты многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого исследования гопантеневой кислоты

Н.Н. ЗАВАДЕНКО<sup>1</sup>, Н.Ю. СУВОРИНОВА<sup>1</sup>, И.Н. ВАКУЛА<sup>2</sup>, Е.В. МАЛИНИНА<sup>3</sup>, Л.М. КУЗЕНКОВА<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; <sup>2</sup>ГБУЗ «Специализированная клиническая психиатрическая больница №1» Краснодарского края, Россия; <sup>3</sup>ГБУЗ «Областная клиническая специализированная психоневрологическая больница №1», Челябинск, Россия; <sup>4</sup>ФГАУ «Национальный научно-практический центр здоровья детей» Минздрава России, Москва, Россия

**Цель исследования.** Оценка эффективности и безопасности гопантеневой кислоты (пантогам) по сравнению с плацебо в терапии СДВГ продолжительностью 4 мес у детей от 6 до 12 лет в ходе проспективного многоцентрового сравнительного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования в параллельных группах. **Материал и методы.** В исследование включены 100 пациентов, составивших популяцию оценки безопасности (50 в группе лечившихся пантогамом и 50 в группе с применением плацебо). 89 пациентов, завершивших исследование в соответствии с протоколом, вошли в популяцию оценки эффективности: 45 в группе пантогама (1-я группа) и 44 в группе плацебо (2-я группа). Пантогам назначали в таблетках по 250 мг в терапевтической дозе 30 мг/кг массы тела ребенка, разделенной на два приема, в течение 4 мес. При оценке состояния пациентов в динамике учитывались суммы баллов по шкалам СДВГ-DSM-IV и общего клинического впечатления CGI-S, функциональных нарушений WFIRS-P, результаты выполнения корректурной пробы (тест Тулуз—Пьерона). **Результаты и заключение.** Эффективность пантогама при СДВГ у детей 6—12 лет в сравнении с плацебо проявилась выраженной тенденцией к увеличению доли пациентов с положительной динамикой (уменьшением общего балла по шкале СДВГ-DSM-IV более чем на 25%) к окончанию 3-го и 4-го месяцев терапии: ответ на лечение достигался у 66,7 и 68,9% соответственно, тогда как в группе плацебо — у 52,3 и 61,4%. Одновременно при лечении пантогамом статистически значимо снижалась тяжесть заболевания по шкале CGI-S по сравнению с плацебо. Через 4 мес терапии пантогамом в сравнении с плацебо уменьшалась выраженность функциональных нарушений по 4 из 6 разделов шкалы WFIRS-P: «Семья», «Учеба и школа», «Самооценка ребенка» и «Поведение, сопряженное с риском». Пантогам улучшал у детей с СДВГ также показатели поддерживаемого внимания в тесте Тулуз—Пьерона (качество и скорость выполнения) в сравнении с плацебо. При назначении пантогама в средней суточной дозе 30 мг/кг в течение 4 мес он имел благоприятный профиль безопасности, который не отличается от плацебо.

**Ключевые слова:** синдром дефицита внимания с гиперактивностью, лечение, гопантеневая кислота (пантогам), многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование.

## Pharmacotherapy of attention deficit hyperactivity disorder in children: the results of a multicenter double-blind placebo-controlled study of hopantenic acid

N.N. ZAVADENKO, N.YU. SUVORINOVA, I.N. VAKULA, E.V. MALININA, L.M. KUZENKOVA

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia; Clinical Psychiatric Hospital №1 Krasnodar Kray, Russia; Regional Clinical Psychiatric Hospital №1, Chelyabinsk, Russia; National Scientific and Practical Center of Children's Health, Moscow, Russia

**Objective.** To assess the efficacy and safety of hopantenic acid (pantogam) compared to placebo in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children, aged from 6 to 12 years, during 4 month in the prospective multicenter comparative double-blind placebo-controlled study in parallel groups. **Material and methods.** One hundred patients enrolled in the safety assessment population were stratified into two equal pantogam and placebo groups. Eighty-nine patients who completed the study in according to the protocol were included in the efficacy assessment group: 45 in the pantogam group and 44 in the placebo group. Pantogam was administered in tablets (250 mg) in the therapeutic dose 30 mg/kg of body mass, divided into 2 doses, during 4 month. Patient's state was assessed by the total score on ADHD-DSM-IV, CGI-S WFIRS-P and results of the Toulouse-Pierson test for sustained attention. **Results and conclusion.** There was a trend towards an increase in the percentage of patients with positive changes (a decrease in the total ADHD-DSM-IV by  $\geq 25\%$ ) in the end of the 3rd and 4th month in the pantogam group (treatment response was 66.7 and 68.9%, respectively) compared to the placebo group (treatment response was 52.3 and 61.4%, respectively). A significant decrease in disease severity assessed by the CGI-S was noted in the pantogam group compared to the placebo group. After 4 month of treatment with pantogam, the severity of functional disturbances was reduced by 4 out of 6 WFIRS-P domains: Family, School and learning, Child's self-concept and Risky activities. Pantogam improved

measures of sustained attention (accuracy and speed) in the Toulouse-Piéron test. The drug used in mean daily dose 30 mg/kg during 4 month had a favorable safety profile which did not differ from that of placebo.

**Keywords:** attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), therapy, hopantenic acid (pantogam), multi-center double blind placebo-controlled study.

Синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ) — наиболее распространенное психоневрологическое расстройство детского возраста, встречающееся примерно у 5% детского населения [1–3]. СДВГ проявляется трудностями концентрации и поддержания внимания, чрезмерной двигательной активностью (гиперактивность) и несдержанностью (импульсивность). Эти симптомы не соответствуют нормальным для возраста характеристикам поведения, постоянно наблюдаются не менее чем в двух видах окружающей обстановки: школа или дошкольные учреждения, дом, занятия на досуге или спорт, общественные места и другие ситуации.

Лечение СДВГ у детей должно быть как можно более ранним и комплексным, включать медикаментозную терапию, разные виды поведенческой, педагогической и нейропсихологической коррекции, семейную психотерапию [2–6]. Отечественными специалистами при лечении СДВГ традиционно используются препараты ноотропного ряда, оказывающие стимулирующее действие на недостаточно сформированные у детей с СДВГ когнитивные функции.

Гопантевая кислота (пантогам) — ноотропный препарат смешанного типа с широким спектром клинического применения. По химической структуре он близок к природным соединениям и представляет собой кальциевую соль D(+)-пантоил- $\gamma$ -аминоасляной кислоты, являясь высшим гомологом D(+)-пантотеновой кислоты (витамин B<sub>5</sub>), в которой  $\beta$ -аланин замещен на  $\gamma$ -аминоасляную кислоту (ГАМК). Этот гомолог по сравнению с другими ноотропными препаратами является естественным метаболитом ГАМК в нервной ткани. Гопантевая кислота, в отличие от ГАМК, проникает через гематоэнцефалический барьер, практически не метаболизируется организмом, и ее фармакологические эффекты обусловлены действием целой молекулы, а не отдельных фрагментов. Ноотропные эффекты гопантевой кислоты связаны с ее стимулирующим влиянием на процессы тканевого метаболизма (метаболические и биоэнергетические) в нейронах, она усиливает ГАМКергическое торможение через взаимодействие с системой ионотропного ГАМК A-рецептора, оказывает активирующее влияние на дофаминергическую и ацетилхолинергическую системы мозга, в том числе усиливает синтез ацетилхолина и улучшает транспорт холина в структурах, обеспечивающих механизмы памяти [7].

Эффективность гопантевой кислоты в лечении СДВГ ранее была показана в нескольких исследованиях [8–10], но на небольших группах пациентов. Это обуславливает необходимость дополнительного контролируемого изучения эффективности и безопасности ее применения.

Влияние пантогама в форме сиропа в дозах 30–50 мг/кг в сутки) оценивалось у детей 7–8 лет с невротическими

реакциями, среди которых у 40% был также диагностирован СДВГ [8]. Согласно полученным результатам, достоверное улучшение по сравнению с исходным состоянием наблюдалось в отношении скорости и качества сенсомоторных реакций, зрительно-моторной координации, кратковременной зрительной памяти. У детей 6–12 лет с гиперкинетическим расстройством (невнимательность, гиперактивность, импульсивность) наблюдалось достоверное повышение когнитивной продуктивности на фоне приема пантогама, тогда как у детей, получавших placebo, подобных изменений не отмечалось [9]. У детей с СДВГ на фоне длительного лечения пантогамом установилось снижение выраженности заболевания, оцениваемой по шкале СДВГ-DSM-IV (общая оценка, нарушение внимания и гиперактивность/импульсивность), и снижение показателей шкалы функциональных нарушений WFIRS-P, что свидетельствовало об уменьшении трудностей поведения детей с СДВГ как в семье, так и в обществе, причем терапия пантогамом оказывала значимое влияние на исследуемые параметры уже через 2 мес [10].

Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности и безопасности оригинального отечественного препарата пантогам по сравнению с placebo в терапии СДВГ продолжительностью 4 мес у детей от 6 до 12 лет в ходе проспективного многоцентрового сравнительного двойного слепого placebo-контролируемого исследования в параллельных группах.

## Материал и методы

Пациенты были включены в исследование при их соответствии следующим критериям: наличие диагноза СДВГ, соответствующего по МКБ-10 [11] гипердинамическому (гиперкинетический) синдрому с дефицитом внимания; возраст больных — 6–12 лет (включительно); степень тяжести СДВГ по шкале CGI-ADHD-S [12] — 3–6 баллов; суммарный балл при оценке клинических проявлений СДВГ по шкале СДВГ-DSM-IV [13] не менее 25 для мальчиков и 22 для девочек; наличие подписанной родителями пациента или заменяющими их лицами формы информированного согласия до проведения любых процедур исследования.

*Критерии исключения* были следующие: возраст менее 6 и более 12 лет; масса тела менее 17,5 и более 60 кг; наличие сопутствующих заболеваний, требующих, по мнению исследователя, терапии барбитуратами, противосудорожными препаратами, любыми иными ноотропными средствами; злокачественные новообразования любой локализации, доброкачественные опухоли ЦНС или иные доброкачественные опухоли, способные оказать негативное влияние на течение основного заболевания; анамнестические указания на непереносимость компонентов препарата или повышенная чувствительность к любому

Таблица 1. Характеристика пациентов, завершивших исследование в соответствии с протоколом и вошедших в популяцию для оценки эффективности

Показатель	1-я группа (лечение пантогамом, n=45)	2-я группа (применение плацебо, n=44)
Возраст, годы, $M \pm SD$	8,7 $\pm$ 2,1	8,24 $\pm$ 1,63
Масса тела, кг, $M \pm SD$	31,9 $\pm$ 8,9	29,58 $\pm$ 8,32
Рост, см, $M \pm SD$	136,1 $\pm$ 13,6	134,11 $\pm$ 11,07
Пол		
мужской	39 (86,7%)	34 (77,3%)
женский	6 (13,3%)	10 (22,7%)
Клинические формы СДВГ:		
комбинированный тип СДВГ	11	16
СДВГ с преимущественными нарушениями внимания	31	24
СДВГ с преобладанием гиперактивности—импульсивности	3	4
Общее количество баллов по шкале СДВГ-DSM-IV	33,2 $\pm$ 5,7	35,1 $\pm$ 7,9
Оценка по шкале CGI ADHD-S	4,4 $\pm$ 0,7	4,4 $\pm$ 0,7

компоненту препарата; наличие сопутствующих заболеваний, ухудшающих течение заболевания и влияющих на результат терапии (ожирение выше 1 ст., сахарный диабет 1-го или 2-го типов, заболевания крови, иммунодефицитные состояния, заболевания инфекционной этиологии и др.); тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), в том числе в анамнезе; печеночная недостаточность по данным анамнеза врачебного осмотра; прием любых лекарственных препаратов для фармакотерапии СДВГ в течение 1 мес до начала исследования; участие в любом клиническом исследовании лекарственного препарата в течение 1 мес до начала исследования; подозрение на возможную некомпетентность пациента, его родителей или законных представителей процедурам исследования (по мнению исследователя); эпилепсия, психотические расстройства в анамнезе.

Кроме того, пациенты подлежали исключению из исследования в ситуациях, которые классифицировались как критерии преждевременного выбывания (исключения) из исследования: несоответствие критериям включения или соответствие критериям невключения; нежелательные явления, требующие прерывания участия в исследовании для обеспечения безопасности и благополучия пациента; необходимость по любым причинам принимать препараты, указанные в п. 3 критериев невключения; отказ пациента, его родителей или законных представителей от продолжения участия в исследовании по любой причине или отзыв ими информированного согласия; невозможность осуществления дальнейшего наблюдения за пациентом; нарушение протокола, оказывающее значимое влияние на оценку эффективности и безопасности.

Больные случайным образом были распределены на две группы.

Пациентам 1-й группы назначали пантогам в таблетках по 250 мг в терапевтической дозе 30 мг/кг массы тела ребенка, разделенной на два приема, после еды. Терапию пантогамом назначали на 4 мес. В течение 1-й недели проводили постепенное наращивание дозы препарата.

Пациентам 2-й группы назначали плацебо в форме таблеток, идентичных исследуемому препарату по внешнему виду, упаковке и маркировке, по аналогичной схеме приема после еды, в течение 4 мес.

В исследование были включены 100 пациентов, составивших популяцию для оценки безопасности — 50 в 1-й группе и 50 во 2-й. 89 пациентов, завершивших исследование в соответствии с протоколом, вошли в популяцию для оценки эффективности — 45 в 1-й группе и 44 во 2-й (табл. 1).

У 27 пациентов с СДВГ был диагностирован комбинированный тип СДВГ, у 55 — СДВГ с преимущественными нарушениями внимания, у 7 — СДВГ с преобладанием гиперактивности—импульсивности.

Согласно данным, представленным в табл. 1, пациенты в обеих группах были сопоставимы по возрасту, массе тела и росту. Преобладание в обеих группах случаев комбинированного типа СДВГ и СДВГ с преимущественными нарушениями внимания, а также пациентов мужского пола соответствует данным литературы по СДВГ [1–3]. При этом две терапевтические группы значимо не различались по гендерному составу, пропорциям пациентов с различными клиническими формами СДВГ, выраженности симптомов СДВГ.

Все включенные в популяцию для анализа эффективности пациенты имели клинически выраженные признаки СДВГ; в отношении общего количества баллов по шкале СДВГ-DSM-IV [13] и по ее подразделам исследуемые группы статистически значимо не различались ( $p < 0,05$ ). Суммарный балл по шкале СДВГ-DSM-IV составлял 25–43 у мальчиков в 1-й группе, 26–49 у мальчиков во 2-й группе, 22–44 у девочек в 1-й группе и 24–41 у девочек во 2-й группе. Кроме того, исследуемые группы статистически значимо не различались по величине среднего балла по шкале CGI ADHD-S [12].

Обследование пациентов с целью оценки эффективности лечения проводили до его начала, а затем через 1, 2, 3 и 4 мес терапии. В качестве критериев оценки эффективности были приняты:

*Первичный критерий оценки эффективности:* изменение суммарного количества баллов по шкале СДВГ-DSM-IV [13] не менее чем на 25% по сравнению с исходным уровнем.

*Вторичные критерии оценки эффективности:* 1) сравнение суммы баллов по шкале CGI ADHD-S [12] в группах по сравнению с исходными показателями; 2) сравнение суммы баллов по шкале СДВГ-DSM-IV [13] в группах

по сравнению с исходными показателями; 3) сравнение оценок по шкале функциональных нарушений М. Вейсс, форма для заполнения родителями WFIRS-P [14] по сравнению с исходными; 4) динамика результатов выполнения коррекционной пробы (тест Тулуз—Пьерона) [15].

## Результаты и обсуждение

Было установлено, что доля пациентов с выраженной положительной динамикой (уменьшение общего балла по шкале СДВГ-DSM-IV на 25% и более) увеличивалась в 1-й группе на всем протяжении исследования (рис. 1). Через 1 мес с момента назначения препарата ответ на терапию был отмечен у 17 (37,8%) пациентов в группе леченных пантогамом и у 13 (29,6%) пациентов в группе плацебо, через 2 мес число пациентов с выраженной динамикой по шкале СДВГ-DSM-IV увеличилось до 24 (53,3%) в 1-й группе и 20 (45,5%) во 2-й группе. Аналогичная, но более выраженная тенденция изменений наблюдалась через 3 мес терапии: 30 (66,7%) пациентов в 1-й группе и 23 (52,3%) во 2-й. Через 4 мес терапии группы по-прежнему различались в отношении исследуемого показателя: улучшение было отмечено у 31 (68,9%) пациента в 1-й группе и у 27 (61,4%) пациентов во 2-й. Однако различия между группами не достигали уровня статистической значимости.

Положительная клиническая динамика у детей во 2-й группе, т.е. при применении плацебо, могла быть обусловлена тем, что пациенты и их родители уже с периода скринингового наблюдения начинали регулярно контактировать с квалифицированными специалистами, что способствовало улучшению информирования родителей о проблемах детей и способах их преодоления, а также взаимоотношений между родителями и детьми, психологического климата в семьях.

Оценка эффективности пантогама проводилась на основании динамики баллов по шкале CGI-S [12], которая предусматривает ранжирование состояния пациента от 1 до 7 баллов, где 1 балл соответствует состоянию «нормален, совсем не болен», а 7 баллов — состоянию «пациент очень тяжело болен». Результаты сравнения среднего балла по CGI-S степени тяжести СДВГ через 1, 2, 3 и 4 мес терапии по сравнению с исходными показателями в исследуемых группах приведены в табл. 2. Первоначальное среднее количество баллов в двух группах было одинаковым, а через 1, 2 и 3 мес терапии статистически значимо не различалось, хотя отмечалась тенденция к уменьшению тяжести СДВГ в группе пациентов, лечившихся пантогамом. Статистически значимая эффективность пантогама была выявлена через 4 мес терапии: средний балл по шкале CGI-S в 1-й группе составил  $2,4 \pm 1,2$  и стал существенно ниже, чем во 2-й группе —  $2,9 \pm 1,2$ ,  $p=0,014$ . Этому результату соответствовали значительные различия в распределении индивидуальных оценок по баллам CGI-S через 4 мес терапии в обеих группах (рис. 2). В 1-й группе максимальное число пациентов при обследовании получили 1, 2 и 3 балла, тогда как во 2-й группе у большинства детей баллы по шкале оценки тяжести заболевания составили 3, 4 и 5. Таким образом, через 4 мес терапии пантогам статистически значимо снижал тяжесть заболевания, оцениваемую по шкале CGI-S, по сравнению с плацебо.

Как показывают результаты индивидуальной оценки эффективности лечения, не у всех детей с СДВГ, которые

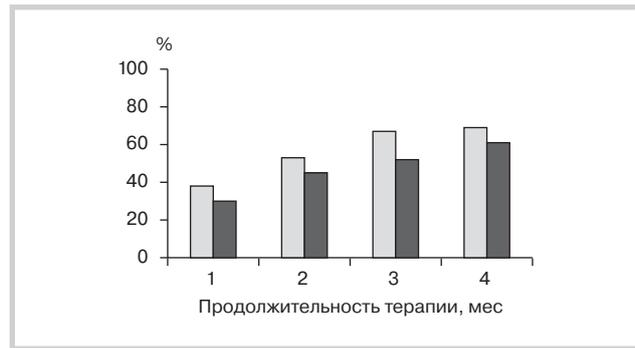


Рис. 1. Процент пациентов с клиническим улучшением в двух группах (уменьшение общего балла по шкале СДВГ-DSM-IV на 25% и более от исходного) через 1, 2, 3 и 4 мес терапии.

Белые столбцы — леченные пантогамом, темные — применение плацебо.

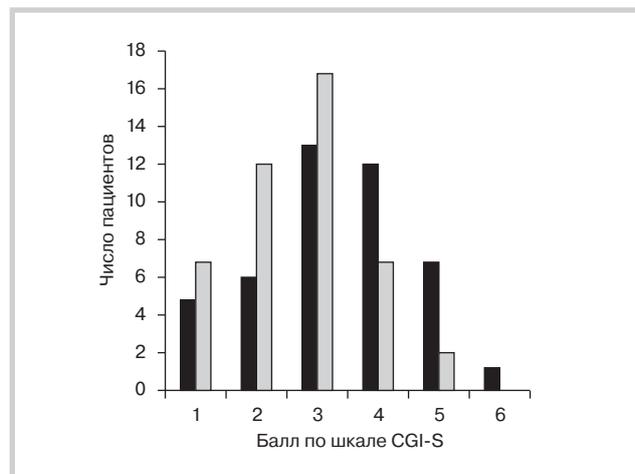


Рис. 2. Число пациентов с разными величинами баллов по шкале CGI ADHD-S в 1-й и 2-й группах через 4 мес терапии.

Светлые столбцы — 1-я группа, темные — 2-я группа.

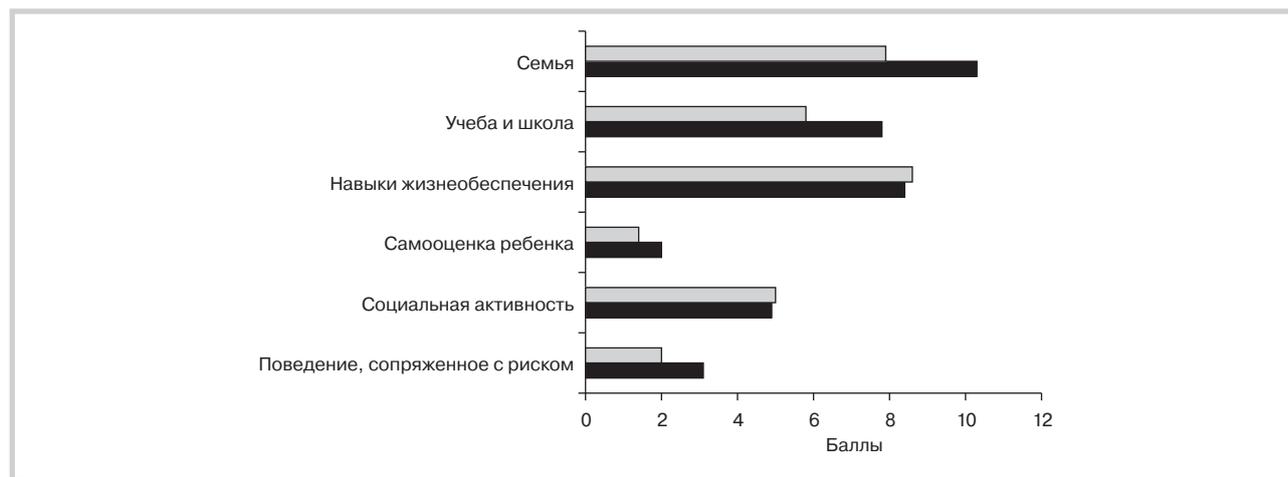
могут положительно отреагировать на терапию пантогамом, значимый регресс основных симптомов СДВГ происходит в первые 1—2 месяца терапии. Для этого эффекта могут потребоваться более продолжительные сроки. В частности, по данным настоящего исследования, число пациентов с положительным эффектом лечения пантогамом значительно возросло через 3 и 4 мес лечения.

В настоящей работе оценивался также ответ на терапию в зависимости от клинической формы СДВГ (см. табл. 1) через 1, 2, 3 и 4 мес терапии. Наиболее значительные положительные результаты прослеживались у пациентов с комбинированным типом СДВГ. Через 4 мес терапии у пациентов с комбинированным типом СДВГ общий балл по шкале СДВГ-DSM-IV в 1-й группе снижался более значительно, чем во 2-й: до  $19,8 \pm 7,5$  и  $25,2 \pm 11,3$  соответственно, однако это различие между группами не достигало уровня статистической значимости ( $p=0,15$ ). Одновременно отмечалось статистически значимое ( $p=0,04$ ) снижение среднего количества баллов по симптомам «гиперактивность—импульсивность» шкалы СДВГ-DSM-IV в 1-й группе в сравнении со 2-й: до  $9,3 \pm 3,4$  и  $13,1 \pm 6,0$  бал-

**Таблица 2.** Сравнение средних значений общего балла по шкале CGI тяжести СДВГ (CGI-ADHD-S) через 1, 2, 3 и 4 мес терапии в двух группах пациентов

Период обследования	Количество баллов по шкале CGI-ADHD-S ( $M \pm SD$ )		$p$ (тест Манна—Уитни)
	1-я группа, $n=45$	2-я группа, $n=44$	
До лечения	4,4±0,7	4,4±0,7	0,97
Через 1 мес терапии	3,2±1,0	3,5±0,7	0,15
Через 2 мес терапии	3,0±1,0	3,3±0,8	0,22
Через 3 мес терапии	2,7±0,9	3,1±1,2	0,07
Через 4 мес терапии	2,4±1,2	2,9±1,2	0,014*

Примечание. \* — статистически значимое различие между двумя группами.



**Рис. 3.** Показатели функциональных нарушений по шкалам WFIRS-P через 4 мес терапии в двух группах мальчиков с СДВГ.

Светлые столбцы — 1-я группа, темные — 2-я. По оси абсцисс — баллы.

ла соответственно. У пациентов с комбинированным типом СДВГ в 1-й группе в сравнении со 2-й отмечалась также тенденция к снижению балла по шкале «Нарушение внимания»: до  $10,6 \pm 5,6$  и  $12,7 \pm 6,0$ ,  $p=0,35$ . Статистически значимая положительная динамика симптомов СДВГ при сравнении с исходными показателями до лечения была отмечена у пациентов с данным типом СДВГ как в 1-й, так и во 2-й группах.

В отличие от уменьшения основных симптомов СДВГ для преодоления нарушений функционирования в различных областях необходимы более продолжительные сроки лечения. В качестве чувствительного и клинически значимого инструмента оценки выраженности функциональных нарушений у пациентов с СДВГ в настоящем исследовании была использована шкала WFIRS-P [14]. На рис. 3 представлены показатели выраженности функциональных нарушений у мальчиков с СДВГ в 1-й и 2-й группах через 4 мес терапии. Отчетливое положительное влияние пантогама ( $p < 0,01$  по сравнению с показателями до лечения) в отличие от плацебо проявилось в снижении оценок по 4 из 6 разделов WFIRS-P: «Семья» ( $7,9 \pm 5,8$  балла в группе пантогама и  $10,3 \pm 7,6$  балла в группе плацебо), «Учеба и школа» ( $5,8 \pm 4,15$  балла в группе пантогама и  $7,8 \pm 6,6$  балла в группе плацебо), «Самооценка ребенка» ( $1,4 \pm 1,4$  балла в группе пантогама и  $2,0 \pm 1,9$  балла в группе плацебо) и «Поведение, сопряженное с риском» ( $2,0 \pm 1,5$  балла в группе пантогама и  $3,1 \pm 3,1$  балла в группе плацебо).

Следует отметить, что тенденция к проявлению данных межгрупповых различий наблюдалась уже через 3 мес, но статистически значимыми они становились в конце терапевтического курса, т.е. через 4 мес.

Для оценки влияния исследуемых препаратов на произвольное внимание, концентрацию и работоспособность пациентов проводился тест Тулуз—Пьерона — один из вариантов корректурной пробы. Оценивались показатели скорости и точности (коэффициент выполнения). Улучшение показателей скорости выполнения по сравнению с исходными достигало статистической значимости в группах, начиная с 1-го месяца терапии ( $p < 0,001$ ), и затем продолжалось в течение всего исследования. Согласно полученным данным, по скорости выполнения исследуемые группы статистически не различались между собой через 1 мес терапии ( $32,5 \pm 14,4$  знака в 1-й группе и  $31,5 \pm 9,8$  знака во 2-й,  $p=0,87$ ) и через 2 мес ( $36,3 \pm 16,5$  знака в 1-й группе и  $34,3 \pm 11,1$  знака во 2-й,  $p=0,81$ ). На момент окончания терапии средняя скорость выполнения теста составила  $40,2 \pm 16,8$  знака в 1-й группе и  $38,0 \pm 13,1$  знака во 2-й, что, согласно нормативам скорости выполнения теста, соответствовало хорошей возрастной норме. При этом скорость выполнения в конце исследования между двумя группами значимо не различалась ( $p=0,71$ ).

Что касается качества выполнения и количества ошибок, то коэффициент выполнения задания между двумя группами не различался через 1 мес (в 1-й и 2-й группах

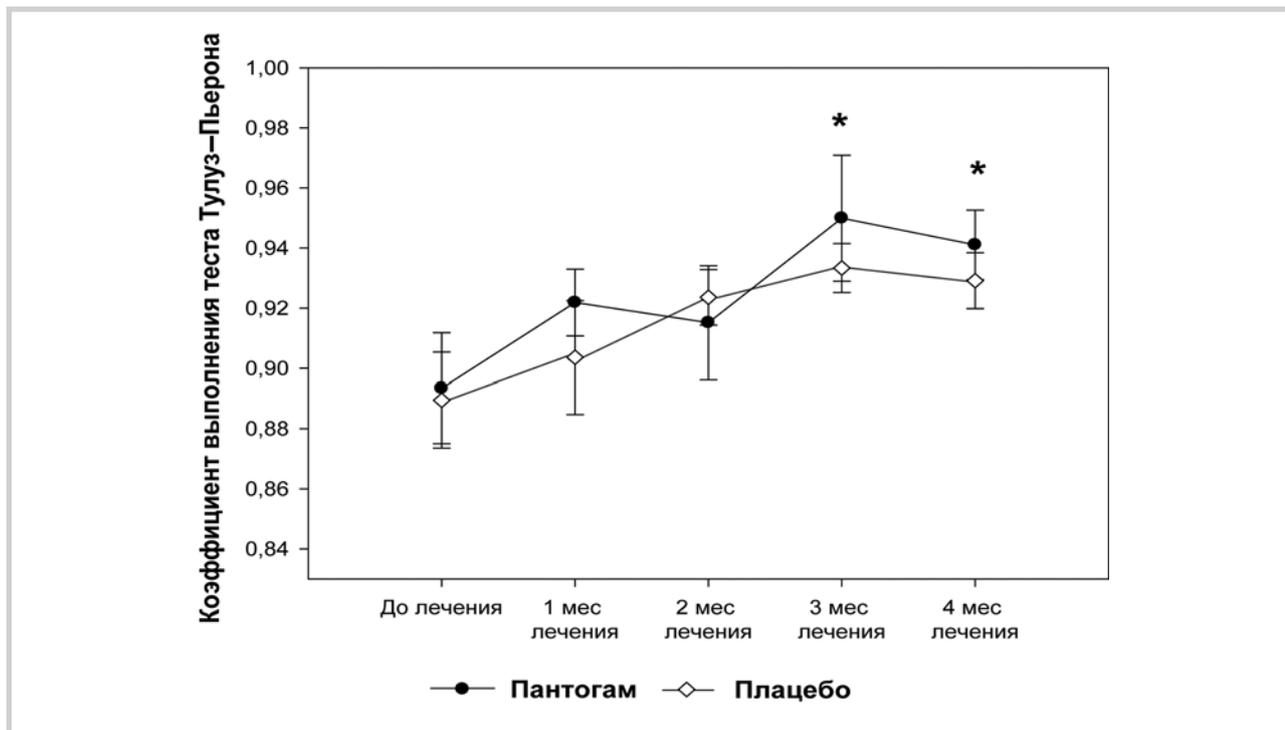


Рис. 4. Динамика коэффициента выполнения теста Тулуз—Пьерона в 1-й и 2-й группах.

Данные представлены в виде среднего значения и его стандартной ошибки. \* — статистически значимое отличие 1-й группы от 2-й ( $p < 0,05$ ).

составил соответственно  $0,92 \pm 0,07$  и  $0,90 \pm 0,13$ ,  $p = 0,46$ ) и через 2 мес ( $0,92 \pm 0,13$  и  $0,92 \pm 0,06$ ,  $p = 0,14$ ). Через 3 мес терапии обнаружены значимые различия в точности выполнения теста: в 1-й группе средний коэффициент выполнения составил  $0,95 \pm 0,14$  и статистически значимо ( $p = 0,015$ ) превышал аналогичный коэффициент во 2-й группе ( $0,93 \pm 0,05$ ). Данный эффект пантогама сохранялся и через 4 мес терапии: в 1-й группе средний коэффициент выполнения составил  $0,94 \pm 0,08$ , а во 2-й —  $0,93 \pm 0,06$  ( $p = 0,008$ ) (см. рис. 4). Как и скорость, коэффициент выполнения теста также стремился к нормализации: через 4 мес терапии в 1-й группе он стал соответствовать возрастной норме, тогда как во 2-й группе оставался ниже нормы, хотя и существенно вырос по сравнению с крайне низким значением до лечения.

Таким образом, лечение пантогамом способствовало значимому улучшению характеристик поддерживаемого внимания, что подтверждалось увеличением коэффициента выполнения корректурной пробы в сочетании с возрастанием скорости ее выполнения через 3 и 4 мес терапии.

В настоящем исследовании не было зарегистрировано ни одного серьезного нежелательного явления (НЯ), что свидетельствует о благоприятном профиле безопасности препарата. Всего зарегистрировано 49 НЯ у 34 пациентов, из них 28 НЯ в группе больных, леченных пантогамом, и 21 НЯ — при использовании плацебо. Из общего числа случаев 30 НЯ проявлялись клинически, 4 из которых — ОРВИ, ОРЗ, ветряная оспа и агрессивное поведение были зарегистрированы в обеих группах; 3 других — грипп, раздражительность и аномалии структуры зубной эмали отмечены

лишь в 1-й группе; еще 3 НЯ — atopический дерматит, аллергический ринит и брадикардия были зарегистрированы только в группе плацебо. Все остальные НЯ представляли собой клинически незначимые отклонения от нормативных показателей лабораторных и инструментальных исследований. По мнению врачей-исследователей, все НЯ не отвечали критериям серьезных. В ряде случаев развитие НЯ (ОРВИ/ОРЗ, грипп, ветряная оспа, аллергический ринит, atopический дерматит) потребовало применения специальной терапии в виде медикаментозного лечения; эти НЯ были оценены как клинически значимые, легкой и средней степени тяжести. При оценке по критериям ВОЗ и алгоритму Наранжо степень достоверности причинно-следственной связи между лекарством и НЯ в большинстве случаев определяется как сомнительная и лишь в 5 случаях как возможная (гипербилирубинемия, лейкопения, тромбоцитопения, раздражительность, агрессивное поведение). При этом случаи агрессивного поведения с аналогичной частотой были отмечены и в группе плацебо. В целом статистический анализ не выявил значимых различий между группами в отношении частоты отклонения клинических и биохимических показателей крови, а также показателей общего анализа мочи от нормы между изученными группами больных.

Безопасность пантогама в сравнении с плацебо в настоящем исследовании оценивали путем проведения клинического и неврологического осмотров пациентов, а также динамической оценки витальных показателей при каждом визите. Согласно результатам клинического и неврологического осмотров, состояние основных органов и систем органов, а также нервной системы на момент

окончания исследования между группами значимо не различалось. Это дало основание прийти к заключению, что пантогам не менее безопасен, чем плацебо.

Таким образом, терапевтическая эффективность пантогама при СДВГ у детей 6—12 лет в сравнении с плацебо проявилась выраженной тенденцией к увеличению доли пациентов с положительной динамикой (уменьшение общего балла по шкале СДВГ-DSM-IV более чем на 25%) к окончанию 3-го и 4-го месяцев терапии, когда ответ на лечение был достигнут у 66,7 и 68,9%, тогда как в группе плацебо — у 52,3 и 61,4% соответственно. За 4 мес терапии пантогам статистически значимо снизил тяжесть заболевания, оцениваемую у детей 6—12 лет с СДВГ по шкале CGI-S, по сравнению с плацебо. Пантогам уменьшил выраженность симптомов СДВГ, оцениваемых по шкале СДВГ-DSM-IV, у детей 6—12 лет с диагнозом СДВГ в сравнении с плацебо. Регресс основных симптомов СДВГ начинался в первые 1—2 мес терапии, продолжался на протяжении следующих 2 мес лечения, при этом после

4-го месяца лечения он наиболее отчетливо проявился в подгруппе пациентов с комбинированным типом СДВГ. Пантогам в сравнении с плацебо уменьшал выраженность функциональных нарушений по шкале WFIRS-P у детей 6—12 лет с СДВГ через 4 мес терапии. Отчетливое положительное влияние пантогама проявилось в улучшении оценок по 4 из 6 разделов WFIRS-P: «Семья», «Учеба и школа», «Самооценка ребенка» и «Поведение, сопряженное с риском». Пантогам улучшал также показатели подерживаемого внимания в тесте Тулуз—Пьерона (как качество, так и скорость выполнения) в сравнении с плацебо у детей 6—12 лет с СДВГ. Пантогам при его назначении в средней суточной дозе 30 мг/кг в течение 4 мес характеризуется благоприятным профилем безопасности, который значимо не отличается от плацебо.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

## ЛИТЕРАТУРА

1. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition (DSM-V). American Psychiatric Association. Washington. 2013.
2. Adler LA, Spenser TJ, Wilens TE. *Attention deficit hyperactivity disorder in adults and children*. Cambridge: Cambridge University Press; 2015.
3. Заваденко Н.Н., Немкова С.А. *Нарушения развития и когнитивные дисфункции у детей с заболеваниями нервной системы*. Научно-практическое руководство. М.: МК; 2016.
4. Seixas M, Weiss M, Muller U. Systematic review of national and international guidelines on attention-deficit hyperactivity disorder. *J Psychopharmacol*. 2012;26:753-765. doi: 10.1177/026988111412095
5. Felt BT, Biermann B, Christiner JG, Kochhar P, Harrison RV. Diagnosis and management of ADHD in children. *American Family Physician*. 2014;90:456-464.
6. Чутко Л.С., Сурушкина С.Ю., Анисимова Т.И. Диадный подход к лечению синдрома дефицита внимания с гиперактивностью. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(2):81-84. doi: 10.17116/jnevro20171172181-84
7. Канунникова Н.П., Гупенец Д.В., Мойсеенок А.Г. *Влияние Пантогама (гомопантеновой кислоты) на процессы метаболизма*. В сб.: Пантогам и Пантогам актив. Клиническое применение и фундаментальные исследования. М. 2009.
8. Маслова О.И., Студеникин В.М., Балканская С.В., Кузенкова Л.М. Эффективность применения препарата Пантогам сироп 10% (гопантеновая кислота) в коррекции когнитивных расстройств у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2004;3(4):2-6.
9. Сухотина Н.К., Коновалова В.В., Крыжановская И.Л., Куприянова Т.А. Эффективность пантогама в сравнении с плацебо при лечении гиперкинетических расстройств у детей. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2010;110(12):24-28.
10. Заваденко Н.Н., Суворинова Н.Ю. Синдром дефицита внимания с гиперактивностью: выбор оптимальной продолжительности лекарственной терапии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2011;111(10):28-32.
11. МКБ-10 — Международная классификация болезней (10-й пересмотр). Классификация психических и поведенческих расстройств. Исследовательские диагностические критерии. СПб. 1994.
12. Busner J, Targum SD. The Clinical Global Impressions Scale: Applying a Research Tool in Clinical Practice. *Psychiatry (Edgmont)*. 2007;4(7):28-37.
13. DuPaul GJ, Power TJ, Anastopoulos AD, Reid R. *ADHD Rating Scale-IV: Checklists, Norms, and Clinical Interpretations*. New York: Guilford; 1998.
14. Weiss MD, Wasdell MB, Bomben MM. Weiss functional impairment rating scale — parent report (WFIRS-P). *BC Children's Hospital*. 2004;10.
15. Ясюкова Л.А. *Оптимизация обучения и развития детей с ММД. Диагностика и компенсация минимальных мозговых дисфункций*. СПб.: ГП «ИМАТОН»; 1997.