

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АТОМОКСЕТИНА, ТИОРИДАЗИНА, ПИПОФЕЗИНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГИПЕРКИНЕТИЧЕСКОГО РАССТРОЙСТВА У ПОДРОСТКОВ

© В. В. Глущенко

ФБОУ ВПО «Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого» Минобрнауки России

Резюме. Анализ литературных данных по диагностическим критериям, используемым в квалификации гиперкинетического синдрома обнаружил, что наряду с данными о резидуально-органической недостаточности ЦНС, обуславливающей развитие гиперкинетического синдрома расширен диапазон исследований по эндогенной природе данного синдрома. Было обследовано 231 подросток с диагнозом «Гиперкинетическое расстройство поведения» (средний возраст — 17,7 лет). Ведущими компонентами ГР у подростков (по шкале BPRS) являются: «возбуждение» ($3,63 \pm 0,06$ баллов); когнитивная дисфункция ($2,94 \pm 0,06$ баллов); эмоциональные нарушения, включающие: напряженность ($2,64 \pm 0,06$), тревожно-депрессивное настроение ($1,86 \pm 0,06$), враждебность ($1,20 \pm 0,04$); соматическую озабоченность ($2,48 \pm 0,08$) при $p < 0,05$. Пациенты были разделены на 3 группы: 1 группа ($n=23$) получала лечение атомоксетин 0,025 (торговое название — страттера, Eli Lilly, Швейцария); группа 2 ($n=20$) получала антипсихотик — тиоридазин 0,025 (торговое название — сонапакс, Jelfa, Польша), группа 3 ($n=22$) получала антидепрессант пипофезин 50 мг в 2 приема в сутки (Азафен, Макиз-Фарма, Россия). Результаты исследования выявили, что монотерапия ГР у подростков в течении 4 недель атомоксетин 0,025 улучшает когнитивные функции, но ухудшает поведение за счет увеличения возбуждения и проявляет дисфорию. Монотерапия тиоридазином нормализует поведение, угнетает эмоции и когнитивные функции. Монотерапия пипофезином предпочтительна в связи со сбалансированным эффектом на улучшение поведения, эмоциональную и когнитивную сферу. Цель исследования — сравнительный анализ эффективности атомоксетина, тиоридазина, пипофезина на психопатологические симптомы ГР у подростков.

Ключевые слова: гиперкинетическое расстройство; фармакотерапия.

ATOMOXETINE, THIORIDAZINE, PIPOHEZINE IN TREATMENT ADOLESCENTS WITH ADHD

© V. V. Glushchenko

Institute of Medical Education, Yaroslav-the-Wise Novgorod State University, Russia

Abstract. Analysis of published data on the diagnostic criteria used in the qualification of hyperkinetic syndrome found that along with the data on residual-organic failure CNS causes the development of hyperkinetic syndrome expanded range of studies on the endogenous nature of this syndrome. Thus the international "Genomics Consortium psychiatric" (Psychiatric Genomics Consortium) identify common loci in hyperkinetic disorder and schizophrenia which are located on the short arm of the 3rd chromosome (3p21) and on the long arm of chromosome 10 (10q24) and revealed single nucleotide substitutions (SNPs) in the two genes (CACNA1C and CACNB2) which encode proteins that are part of the channels regulating calcium transport into brain cells. Hyperactivity disorder (GR) as a mental disorder (F90) is multifactorial in nature, which requires consideration of clinical symptom in different planes with the release of endogenous and exogenous forms the primary etiological factor for differentiation therapy. Were studied 231 adolescents with a diagnosis of "Attention-Deficit hyperactivity Disorder" (mean age — 17,7 years). The main components of adolescents ADHD are given by BPRS: arousal ($3,63 \pm 0,06$); cognitive ($2,94 \pm 0,06$) and emotional ($2,64 \pm 0,06$) disorder. Patients were split into treatment group: group 1 ($n=23$) received Atomoxetine 25mg/day; group 2 ($n=20$) received thioridazine 25mg/day, group 3 ($n=22$) — pipophezine 50 mg/day. The positive dynamics of dysregulatory-motor hyperactivity, cognitive and emotional components of ADHD was observed. The aim: to evaluate the influence of Atomoxetine, Thioridazine, Pipophezine on the main psychopathological clinical-components of adolescents ADHD.

Key words: Attention-Deficit hyperactivity Disorder; psychotropic drug treatment.

Анализ литературных данных по диагностическим критериям, используемым в квалификации гиперкинетического синдрома обнаружил, что наряду с данными о резидуально-органической недостаточности ЦНС, обуславливающей развитие гиперкине-

тического синдрома расширен диапазон исследований по эндогенной природе данного синдрома. Так, международный «Консорциум психиатрической геномики» (Psychiatric Genomics Consortium) идентифицировал общие локусы при гиперкинетическом

расстройстве и шизофрении, которые расположены на коротком плече 3 хромосомы (3 p21) и на длинном плече 10 хромосомы (10q24); были выявлены однонуклеотидные замены (SNPs) в двух генах (CACNA1C и CACNB2), которые кодируют белки, входящие в состав каналов, регулирующих транспорт кальция в клетки головного мозга [3]. Гиперкинетическое расстройство (ГР), как психическое нарушение (F90) многофакторно по природе, что требует рассмотрения клинического симптомокомплекса в разных плоскостях с выделением экзогенных и эндогенных форм по первичному этиологическому фактору для дифференцированности терапии.

Актуальность исследования состоит в том, что клинический полиморфизм хронического ГР диктует необходимость подбора индивидуализированной терапии, поскольку нет стандартов лечения ГР в зависимости от проявлений болезни. Более того, ориентация лечения преимущественно на ранний возраст (дошкольный и младший школьный) не позволяет перенести соответствующие рекомендации на лечение ГР в подростковом периоде.

Цель исследования — сравнительный анализ эффективности атомоксетина, тиоридазина, пипофезина на психопатологические симптомы ГР у подростков. Обследовано 231 пациент 16–17 лет с гиперкинетическим расстройством. Средний возраст по выборке составил 17,7 года (юноши — 17,4 года; девушки — 17,9 лет); 186 (58,1%) юношей и 135 (41,9%) девушек. Все пациенты с раннего возраста проявляли нарушения поведения с гиперактивностью, импульсивностью и нарушениями внимания.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основным методом исследования пациентов был клиничко-психопатологический с использованием шкалы краткой психиатрической оценки BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale) для стандартизации результатов обследования и диагностические рубрики МКБ-10. Также применяли анамнестический биографический метод по Ютским критериям ГР у взрослых [4]; углубленный клинический осмотр. Проводился детальный анализ отдельных пунктов используемой BPRS шкалы с точки зрения отдельных проявлений заболевания, который не ограничивался поведенческим уровнем, а определялись психопатологические феномены и причины их возникновения для выработки в включало анализ тяжести расстройства с ранжированием от 0 (отсутствие признака) до 5 баллов (тяжелая степень). Перечень клинических признаков включал такие

симптомы, как: соматическая озабоченность, тревога, напряженность, нарушения мышления, эмоциональная отгороженность, чувство вины, манерность, депрессивное настроение, враждебность, подозрительность, нарушения восприятия, отказ от сотрудничества, необычные мысли, возбуждение, дезориентация. Психопатологическое обследование включало дополнительное использование шкалы оценки уровня реактивной тревожности [2] и шкалы депрессии [1]. Диагноз психического расстройства устанавливался по критериям международной классификации болезней (МКБ-10) класса V (психические и поведенческие расстройства) и соответствовал F 90 («Гиперкинетические расстройства») раздела «эмоциональные расстройства и расстройства поведения». Из числа обследованных пациентов отобраны 65 подростков при повторном визите в возрасте 16–17 лет, которые в младшем школьном возрасте были пролечены нотропными средствами с компенсацией ГР до пубертатного периода. Методом случайной выборки сформировано 3 групп пациентов: 1 группа (n=23) получала лечение атомоксетином 0,025 (торговое название — страттера, Eli Lilly, Швейцария); группа 2 (n=20) получала антипсихотик — тиоридазин 0,025 (торговое название — сонапакс, Jelfa, Польша), группа 3 (n=22) получала антидепрессант пипофезин 50 мг в 2 приема в сутки (Азафен, Макиз-Фарма, Россия). Выбор препаратов диктовался известным фактом благоприятного влияния на синдром дефицита внимания с гиперактивностью атомоксетина (симпатомиметик центрального действия); седативных нейролептиков (в нашем исследовании — сонапакс) и антидепрессанта (пипофезин) для организации поведения у пациентов с ГР. В справочнике лекарственных препаратов в России за 2009 г. Атомоксетин отнесен к симпатомиметикам центрального действия с высокой селективностью мощного ингибитора переносчиков норадреналина, рекомендуется для лечения СДВГ у детей. Отмечено, что он не относится к психостимуляторам и не является производным амфетамина. Пипофезин относится к антидепрессантам трициклического строения, его тимолептический эффект сочетается с седативным действием; не обладает холинолитической активностью, не оказывает кардиотоксического действия. Тиоридазин наряду с нейролептическим действием (умеренное антипсихотическое, успокаивающее, стимулирующее) оказывает умеренный тимолептический (антидепрессивный) эффект. До начала курса и непосредственно после его окончания оценивали клиническое состояние, уровень реактивной тревожности и депрессии.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Психопатологический анализ тяжести гиперкинетического расстройства у обследуемой группы подростков выявил преобладание «возбуждения» по шкале BPRS ($3,63 \pm 0,06$ баллов) по сравнению с когнитивной дисфункцией ($2,94 \pm 0,06$ баллов) и эмоциональными нарушениями (соматическая озабоченность, напряженность, тревожно-депрессивное настроение, враждебность) ($2,04 \pm 0,08$ баллов) при $p < 0,05$ (табл. 1.).

Возбуждение проявлялось в двигательном беспокойстве (суетливые движения руками, ногами; непоседливость; многоречивость; постоянная подвижность). Среди нарушений внимания отмечались заметные внешние проявления несосредоточенности на обращенную речь; склонность отвечать не задумываясь, не выслушав до конца вопроса; нетерпеливость; легкая отвлекаемость на посторонние стимулы невнимательность к деталям. Итак, значимым фактором клинического симптомокомплекса гиперкинетического расстройства наряду с тяжелыми поведенческими нарушениями в виде возбуждения, являются умеренные нарушения в когнитивной сфере и эмоциональные нарушения, определяющие специфическую клинко-психопатологическую картину гиперкинетического расстройства, в том числе у подростков. В когнитивной сфере у всех пациентов фиксировалась обеднение ассоциативного процесса, снижение продуктивности мышления. К особенностям нарушений эмоциональной сферы следует отнести сочетание депрессивного настроения с беспокойством, раздражительностью, несдержанностью, гневливостью. К эмоциональной нестабильности было отнесено сниженный фон настроения с легко возникающим эмоциональным напряжением, причем при обследовании накопление эмоционального напряжения с дисфорическими элементами происходило к 10–20 минуте. Усредненный показатель реактивной тревожности по шкале самооценки в группе пациентов составил $21,42 \pm 0,6$ баллов. Авторы шкалы снижение показателя менее 25 баллов расценивают как состояние низкой тревожности на фоне которой сни-

жается ответственность и внимание к мотивам деятельности. Хотя, среди значимых утверждений пациентами выбирались такие, как: «волнуют возможные неудачи» (46,15%); «напряжение», «озабоченность» (по 7,69%). Средний показатель по шкале депрессии для обследуемой группы пациентов характеризовал эмоциональное состояние как близкое к легкой ситуативной субдепрессии ($49,89 \pm 0,13$ балла), но в сопоставлении с клиническими данными расценивался как повышенный. Итак, эмоциональные нарушения пациентов с ГР включают клинически выявленный дисфорический компонент и субдепрессивное состояние, выявленное психометрически. Через 4 недели монотерапии выявлена положительная динамика клинического состояния с угасанием импульсивности и чрезмерной подвижности на фоне приема нейрорептика, но с увеличением дискоординации движений, нарушений внимания. При применении атомоксетина улучшались когнитивные функции, но усиливалась чрезмерная подвижность, суетливость, дисфория. При сопоставлении препаратов между собой отмечается достоверное преобладание влияния атомоксетина на когнитивный компонент ГР по сравнению с другими препаратами. При анализе клинко-фармакологической динамики симптомов ГР, с учетом многоликости психопатологического состояния ГР у подростков отмечено изменения степени тяжести основных признаков ГР (табл. 2). При сопоставлении препаратов между собой клинически отмечено достоверное преобладание влияния атомоксетина на когнитивный компонент гиперкинетического расстройства по сравнению с другими препаратами.

Так, по данным клинического наблюдения при применении атомоксетина улучшалось когнитивное функционирование, но усиливалась чрезмерная подвижность и суетливость. Кроме того, активация аффективной сферы в течение 4 недель приема атомоксетина сопровождалась появлением дисфорического оттенка настроения и гипертимией. При приеме тиоридазина клинически отмечалось незначительное уменьшение эмоционального

Таблица 1

Степень тяжести расстройства у обследуемой группы пациентов по шкале BPRS

Компоненты гиперкинетического синдрома (n=231)	Степень тяжести, баллы
Возбуждение	$3,63 \pm 0,06^*$
Напряженность	$2,64 \pm 0,06^*$
Соматическая озабоченность	$2,48 \pm 0,08^*$
Тревожно-депрессивный	$1,86 \pm 0,06^*$
Враждебность	$1,20 \pm 0,04^*$
Когнитивная дисфункция	$2,94 \pm 0,06^*$
Дезориентация	$1,00 \pm 0,04^*$

* — $p < 0,05$ по отношению к группе контроля

Таблица 2

Динамика изменения тяжести основных компонентов ГР по группам препаратов (в баллах)

Обследуемые подгруппы пациентов, получавшие		Компоненты ГР относительно лечения по шкале тяжести		
		Поведенческий	Когнитивный	Эмоциональный
Атомоксетин (n=23)	До	3,24±0,10	2,93±0,19	2,18±0,21
	После	2,93±0,08	0,82±0,16*	2,13±0,19
Тиоридазин (n=20)	До	3,56±0,19	2,89±0,14	2,53±0,27
	После	0,75±0,19*	3,95±0,14	2,68±0,25
Пипофезин (n=22)	До	3,59±0,11	2,78±0,13	2,06±0,17
	После	2,43±0,09*	1,34±0,19*	1,23±0,19*

* — $p < 0,05$ относительно показателя до лечения

напряжения и беспокойства; положительный эффект отмечен только в отношении поведенческого (моторно-наблюдаемого) компонента с ухудшением когнитивных показателей. На фоне приема пипофезина пациенты отмечали уменьшение эмоционального напряжения и беспокойства. Атомоксетин привел к увеличению возбуждения, что позволяет объяснить утяжеление поведенческого компонента ГР у пациентов, которые в первый месяц курса реабилитации принимали атомоксетин. Уменьшение возбуждения при приеме пипофезина, позволяет использовать его при дифференцированном подходе к выбору препарата и персонализации терапии для достижения быстрого седативного эффекта (табл. 3).

Пациенты субъективно ощущали улучшение работоспособности и эмоциональную активацию на фоне приема антидепрессанта, но затруднялись в формулировании ощущений на фоне приема атомоксетина и нейролептика. Тимоаналептическая эффективность препаратов в отношении тревожного компонента ГР анализировалась по показателю реактивной, а не личностной тревожности в связи с ожидаемым неспецифическим эффектом на раннем этапе психофармакотерапии антидепрессантами препаратами. Статистически достоверного влияния применяемых фармакологических средств на тревожную составляющую ГР в нашем исследовании не обнаружено, но тенденция к уменьшению тревоги отмечена во всех группах. В нашем

Таблица 3

Динамика изменения тяжести значимых компонентов ГР по шкале BPRS по группам препаратов (в баллах)

Обследуемые подгруппы пациентов, получавшие		Компоненты ГР относительно лечения по шкале тяжести		
		Возбуждение	Эмоциональная отгороженность	Соматическая озабоченность
Атомоксетин (n=23)	До	3,19±0,23	1,02±0,28	0,96±0,20
	После	4,21±0,21*	0,26±0,19*	0,82±0,19
Тиоридазин (n=20)	До	3,75±0,25	1,12±0,10	1,16±0,26
	После	2,13±0,21*	2,34±0,14	1,02±0,17
Пипофезин (n=22)	До	3,47±0,17	1,18±0,21	1,14±0,19
	После	2,51±0,11*	0,96±0,19	1,02±0,17

* — $p < 0,05$ относительно показателя до лечения

Таблица 4

Показатели уровня реактивной тревоги по шкале самооценки относительно лечения по всем группам препаратов

Подгруппы пациентов, получавших лечение	Относительно лечения	Показатель уровня реактивной тревоги, баллы
Атомоксетин (n=23)	До	29,98±0,21
	Через 4 недели	37,12±0,20
Тиоридазин (n=20)	До	31,76± 0,22
	Через 4 недели	30,63±0,19
Пипофезин (n=22)	До	33,18±0,23
	Через 4 недели	29,65±0,17

исследовании выявлено влияние на симптоматику тревожности тиоридазина и пипофезина в структуре ГР с тенденцией к снижению показателя как проявление неспецифического эффекта данных препаратов в начальный период фармакотерапии (табл. 4.).

Клиническая динамика аффективных нарушений на фоне лечения пипофезином подтвердила влияние этого препарата на эмоциональную напряженность, беспокойство, тревогу с верификацией эффективности по шкале самооценки тревожности. Редукция тревоги при приеме тиоридазина сопровождалась седацией, гиперсомнией, вялостью, наблюдающимися на протяжении всего курса терапии. Следует отметить, что симптоматика тревоги может редуцироваться не только за счет мощности стимулирующего воздействия на серотониновые рецепторы 1 типа (истинное анксиолитическое действие), но и за счет антихолинергического, альфа-адренергического, антигистаминного действия (седативный эффект). Клинически при курсовом лечении атомоксетином отмечена тенденция к нарастанию раздражительности и увеличение показателя депрессии по шкале самооценки на фоне нарастания тревожной симптоматики и дисфории. С учетом тревожно-депрессивного континуума данный факт можно учитывать как аффективную активацию, возникающую на фоне приема атомоксетина, который по химической структуре является симпатомиметиком центрального действия, высокоселективным мощным ингибитором пресинаптических переносчиков норадреналина. Хотя, следует учесть факт незначительности тревожного компонента ГР у пациентов подросткового возраста в данной выборке. Частичная редукция депрессивного симптомокомплекса у пациентов,

получивших лечение антидепрессантом подтвердила известный антидепрессантный эффект применяемых препаратов.

Легкий антидепрессивный эффект отмечен на фоне лечения тиоридозином без статистической достоверности данного факта. Возможно это связано с седативным эффектом: тиоридазин угнетает дофаминовую и адренергическую передачу на уровне ретикулярной формации. Восстановление эмоционального дисбаланса сопровождалось купированием депрессивной симптоматики и улучшением показателей по шкале самооценки уровня депрессии. В нашем исследовании антидепрессивный эффект проявили нейролептик и трициклический антидепрессант, но не атомоксетин. Общая редукция депрессивной симптоматики также уменьшает выраженность тревожного компонента в структуре депрессивного синдрома.

Различие препаратов по спектру тимоаналептической эффективности и соматотропного действия имеет значение при выборе одного из них в конкретной ситуации. Так, клинические ориентиры позволяют осуществить оптимальный индивидуальный выбор антидепрессанта, который может существенно увеличить шансы персонального пациента на купирование симптомов в кратчайшие сроки. В связи с вышеизложенным, важным является факт, что характеристика фармакологического средства по спектрам их психотропной и соматотропной активности позволяет дифференцировать подход к выбору препарата, а следовательно и персонализировать терапию в зависимости от особенностей психопатологического синдрома. Поэтому клиническая обоснованность предполагает максимальное соответствие психопатологических особенностей состояния спектру психотропного действия и сочетание динамической оценки взаимодействия фармакогенных и клинических факторов.

ВЫВОД

Комплексный анализ клинической ситуации с включением в него представлений о спектрах действия фармакологических средств позволяет сократить период «подбора» препарата и сроки достижения ремиссии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Глущенко В.В., Шабанов П.Д. Минимальная дисфункция мозга. М.: Бином; 2013.
2. Ханин Ю.Л. Краткое руководство к применению шкалы реактивной и личностной тревожности Ч.Д. Спилбергера. Л.: 1976.
3. Sorretti A., Gibiino S., Olgiati P. Pharmacogenetics of antidepressants and mood stabilizer. *Handb. Clin. Neur.* 2012; 106: 715–744.
4. Wender P.H. The hyperactive child, adolescent, and adult. New York.: Oxford University Press; 1987.

REFERENCES

1. Glustchenko V.V., Shabanov P.D. Minimal'naya difunktsiya mozga [Minimal disfunction of brain]. M.: Binom; 2013. (in Russian).
2. Khanin Yu.L. Kratkoe rukovodstvo k primeneniyu shkaly reaktivnoi i lichnostnoi trevoznosti Ch.D. Spilbergera [Manual]. L.: 1976. (in Russian).
3. Sorretti A., Gibiino S., Olgiati P. Pharmacogenetics of antidepressants and mood stabilizer. *Handb. Clin. Neur.* 2012; 106: 715–744.
4. Wender P.H. The hyperactive child, adolescent, and adult. New York.: Oxford University Press; 1987.

◆ Информация об авторе

Глущенко Вита Валентиновна — канд. мед. наук, доцент, зав., каф. неврологии и психиатрии. ФБОУ ВПО «Новгородский государственный университет им. Ярослава Мудрого» Минобрнауки РФ. 173020, Великий Новгород, ул. Державина, д. 6. E-mail: vitaglu@mail.ru.

Glushchenko Vita Valentinovna — MD, PhD, Associate Professor, Head. Department of neurology and psychiatry Institute of Medical Education, Yaroslav-the-Wise Novgorod State University. 6, Derzhavina St., Velikiy Novgorod, 173020, Russia. E-mail: vitaglu@mail.ru.