

# РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ ГИПЕРКИНЕТИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

УДК 615.21

© **В. В. Глущенко***Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого МОН РФ,  
Институт медицинского образования, Великий Новгород***Ключевые слова:***гиперкинетическое расстройство; лекарственное лечение.***Резюме***Краткий обзор данных по гиперкинетическим расстройствам. Клинико-фармакологический анализ эффектов активатора метаболизма (атомоксетин); нейролептиков (тиоридазин, хлорпротиксен) и антидепрессантов разных групп (флуоксетин, флувоксамин, сертралин, тиа-нептин, пипофезин).***ВВЕДЕНИЕ**

Гиперкинетическое расстройство (ГР) с широким диапазоном его проявлений от единичных гиперкинезов до расстройств поведения отмечается у 40–60% детей до 18 лет, что связано с функциональными и органическими нарушениями в деятельности мозга [5]. В МКБ-10 [10] для нозологической квалификации гиперкинезов можно использовать как неврологический раздел при гиперкинезах органического происхождения в виде экстрапирамидных нарушений (G20-26), так и раздел психических и поведенческих расстройств при транзиторных, хронических и комбинированных тикозных расстройствах (F95). Выделение новых диагностических категорий, таких как гиперкинетическое расстройство эмоций и поведения, начинающих обычно в детском и подростковом возрасте (F90.0; F90.1; F90.8) потребовало применение особых терапевтических подходов. Клинический полиморфизм хронического ГР определяется высоким уровнем коморбидности: у 87% выявляется минимум одно, а у 67% — минимум два коморбидных расстройства [9]. Американская академия педиатрии констатирует, что половина детей с гиперкинетическим расстройством страдает от депрессии и 25% от тревожных состояний [10]. Исследователи психосоматического направления медицины считают, что при формировании психического расстройства происходит чередование синдромов гиперактивности, сверхкомпенсации и соматизации на фоне эмоционального напряжения [12]. Для назначения адекватной терапии необходимо учитывать атипичные, стертые и скрытые формы ГР в связи с тем, что пациенты получают лечение амбулаторно и обращаются к врачам общей практики. Поэтому лечебный процесс нуждается в разработке методов вторичной фармакопрофилактики ГР путем адекват-

ной терапии. В современной психофармакологии обсуждается положение о том, что механизмы формирования терапевтических эффектов, свойственных всем психотропным препаратам схожи, поэтому при назначении, в том числе антидепрессантов, целесообразно полагаться на знание механизма действия препарата. Известно, что трициклические антидепрессанты ингибируют ферменты, обеспечивающие обратный захват трех основных моноаминов (дофамина, серотонина и норадреналина) из межсинаптической щели обратно в пресинаптический нейрон. Однако селективные ингибиторы обратного захвата серотонина называют препаратами «одинарного» действия, но с вторичными дофаминергическими свойствами [2]. Соотнося дефицит моноамина с клиническим симптомом отмечают, что некоторые антидепрессанты (сертралин), нормализуя обмен серотонина, активизируют дофаминергическую систему, улучшая регуляцию функций сердечно-сосудистой системы [11]. В этой связи возрастает значимость представлений о патогенезе осложнений ГР и о тех процессах, которые меняются при фармакотерапии. Предлагается рациональный выбор фармакологических средств основывать на различиях химической структуры и соответственно фармакологических свойств препаратов из разных групп [9]. Кроме того, осложненные формы ГР требуют эффективных средств по оптимальному балансу клинико-фармакологической динамики и по селективности воздействия. Отмечается, что предлагаемые фирмами-разработчиками показания к применению антидепрессантов и сравнительная эффективность нуждается в дополнительной объективной оценке и изучении [7].

Целью исследования была разработка принципов рациональной фармакотерапии гиперкинетического расстройства (ГР) у подростков с учетом особенностей клинико-психопатологического состояния.

Проблемно-ориентированное исследование построено на основе выявления патофизиологических аспектов заболевания в соотнесении с механизмом действия лекарственных средств в контексте системы эффективного использования психофармакотерапии. Методология исследования предусматривала изучение возрастного патоморфоза ГР, проявляющегося нарушением социального функционирования и поведения, с помощью медицинских (анамнестические, клинико-неврологические, психиатрические) и клинико-психологических (коррекционная проба, шкалы депрессии в модифика-

ции Т. И. Балашовой) методов у 974 пациентов с ГР в возрасте 8–17 лет. Определялся способ преодоления трудностей в различных сферах психической деятельности и копинг-стратегии с использованием Копинг-теста Р. Лазаруса. Оценивалось актуальное эмоциональное состояние и коэффициент вегетативного тонуса методом цветового выбора М. Люшера с подсчетом коэффициента вегетативного тонуса по К. Шипошу [3, 4]. Статистическая обработка проводилась непараметрическим методом с использованием t-критерия Стьюдента.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Возрастной патоморфоз гиперкинетического синдрома у обследуемых пациентов прослеживается в факте преобладания в младшем школьном возрасте нарушений внимания (у 66,3% пациентов) по сравнению с синдромом гиперактивности-импульсивности (37,6% пациентов). Комбинированная с нарушениями внимания и поведения форма синдрома гиперактивности-импульсивности в предпубертатный период отмечалась у 28,58% подростков, а осложнение ГР в этот период эмоционально-вегетативными нарушениями — у 9,8% детей. В возрастной период 15–17 лет возросло количество осложненной формы до 60,7% пациентов с ГР за счет синдрома вегетативной дисфункции по гипертоническому типу. Дополнены ранее проведенные исследования по частоте встречаемости коморбидных гиперкинетическому психических расстройств (от 44% до 87% детей, по данным R.A. Barkley, опубликованным в 2004 г). Так, выявлено, что 48% подростков с ГР имеют сопутствующее коморбидное функциональное нарушение нервной системы, а именно: синдром головной боли (G44 — 18,2%); мигрень (G43 — 2,6%); тик (G25.6 — 1,2%); расстройства сна (G47 — 15,6%); расстройства вегетативной нервной системы (G90 — 34,4%); синдром утомляемости (G93.3 — 24,7%); синдром «беспокойных ног» (G25.8 — 2,6%). У 60,7% подростков с ГР отмечена артериальная гипертензия (АГ) длительностью более года. Данный факт позволяет высказаться о том, что ГР, обусловленное неврологической дисфункцией, осложняется артериальной гипертензией в подростковом периоде по механизму конституционно обусловленной соматовегетативной неполноценности. Синдром вегетативной дисфункции, стандартизированный по опроснику А. М. Вейна расценен как дисфункция гипоталамо-лимбических структур головного мозга (диэнцефалический компонент): включал такие объективные данные, как изменения окраски и состояния кожных покровов, повышение потливости, лабильность артериального давления и частоты сердечных сокращений, гипервентиляционный синдром. Ответы пациентов содержали сведения об «ухудшении самочувствия при смене погоды», «склонности к мышечным спазмам». Средний балл для обследованной группы пациентов составлял  $33,2 \pm 3,8$ , что

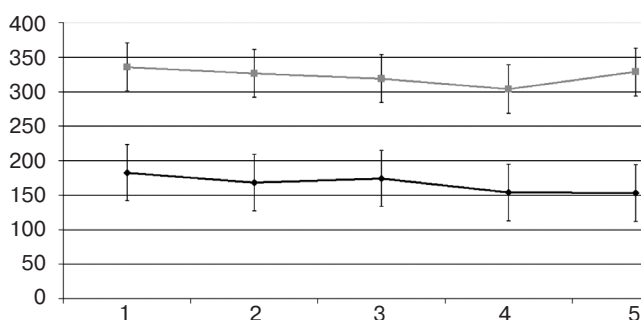
■ Таблица 1. Показатели уровня депрессии по шкале самооценки

Подгруппы обследованных	Показатель уровня депрессии
Пациенты с ГР (n=231)	$49,89 \pm 0,13^*$
Группа контроля (n=20)	$40,83 \pm 0,11$

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

расценивается как наличие синдрома вегетативной дистонии с преобладанием симпатикотонии [1]. В контрольной группе средний балл составлял  $7,9 \pm 0,4$  ( $p < 0,05$ ). При клинко-психопатологическом обследовании в ситуации психологического эксперимента были отмечены элементы эмоционально-лабильной реакции, кратковременные дисфорические эпизоды с когнитивной дисфункцией, носящие нестабильный и субклинический характер. К особенностям нарушений эмоциональной сферы относилось сочетание депрессивного настроения с беспокойством, раздражительностью, несдержанностью, гневливостью. К эмоциональной нестабильности был отнесен сниженный фон настроения с легко возникающим эмоциональным напряжением, причем при обследовании накопление эмоционального напряжения с дисфорическими элементами происходило к 10–20-й минуте. Эмоциональная напряженность сочеталась с неконтролируемым выражением разнообразных эмоций. Средний показатель по шкале депрессии для обследуемой подгруппы пациентов с ГР характеризовал эмоциональное состояние как близкое к легкой ситуативной субдепрессии и, согласно авторам опросника, мог расцениваться как состояние без депрессии (не более 50 по предложенной шкале), но в сопоставлении с клиническими данными расценивался как повышенный (табл. 1).

Значительная роль в снижении работоспособности пациентов принадлежала церебральной астении, с которой связаны нарушения внимания, отвлекаемость. По данным проведенной нами корректурной пробы, нарушения внимания были обусловлены снижением объема внимания, уменьшением продуктивности (доли работы выполненной в единицу времени), снижением параметров распределения внимания, уменьшением скорости переработки информации (косвенная характеристика функциональной подвижности нервной системы) (рис. 1).



■ Рисунок 1. График работоспособности по группам обследования. Пациенты — нижний график; контроль — верхний график. По горизонтали — минуты работы, по вертикали — продуктивность работы

Изменения умственной работоспособности и концентрации внимания расценены как нарушения интегративных показателей центральной переработки информации и процессов принятия решения. Анализ ответов на опросник Р. Лазаруса по шкалам привычной поведенческой стратегии в преодолении негативной жизненной ситуации выявил достоверные отличия в приоритетных копинг-стратегиях пациентов и здоровых подростков. Для данной выборки балльные значения копинг-программы «самоконтроль» достоверно ниже ( $p=0,28$ ) в группе пациентов, что отражает недостаточность усилий личности по регулированию своих чувств и действий. Следует отметить тенденцию к снижению представленности конфронтационного копинга, т.е. пациенты прилагают меньше усилий по изменению ситуации. Кроме того, отмечается тенденция к снижению положительной переоценки, т.е. недостаточность усилий по созданию положительного значения с фокусированием на росте собственной личности. Необходимо отметить слабую представленность в картине поведения стратегии по принятию ответственности, т.е. признания своей роли в проблеме с сопутствующей личностной попыткой ее решения. Также отмечается снижение личностной стратегии в планировании решения проблемы, т.е. произвольные проблемно-фокусированные усилия по изменению ситуации не включают аналитический подход к проблеме. На этом фоне акцентируется стратегия поведения по типу «бегство–избегание», т.е. мысленное стремление и поведенческие усилия, направленные к бегству или избеганию проблемы. Анализ цветового выбора по тесту М. Люшера показал, что эрготропная активность (направленная на совладание с ситуацией через активацию симпато-адреналовой системы) заменяется на трофотропную деятельность, направленную на поддержание гомеостаза. Полученные данные свидетельствуют о недостаточности мобилизованности энергетических ресурсов вегетативной нервной системы и энергетической активности в трудных ситуациях. Несмотря на то, что эрготропная система способствует приспособлению к меняющимся условиям внешней среды, обеспечивает физическую деятельность, деактуализация трофотропной системы снижает поддержание гомеостатического равновесия и психофизиологическое функционирование, что при соотношении с конкретной ситуацией является дезадаптирующим фактором. Итак, совладающее поведение как целенаправленное социальное поведение, позволяет справиться со стрессом способами, адекватными личностным особенностям и адекватными ситуации (через осознанные стратегии действий). Это сознательное поведение направлено на активное изменение, преобразование ситуации, поддающейся контролю, или на приспособление к ней, если ситуация не поддается контролю, что важно для социальной адаптации. Рассмотренные стили и стратегии личности отражают отдельные элементы сознательного

социального поведения, с помощью которых человек справляется с жизненными трудностями путем их преодоления, либо уменьшения их отрицательных последствий, избеганием или примирением с подобными ситуациями.

Главным проявлением ГР является нарушение способности контролировать и регулировать свое поведение. Наше исследование согласуется с исследованиями по значимости в патогенезе ГР дигенетической нейромедиаторной дисфункции в системе «ингибирования поведения» (контроля и «гашения») в системе лимбико-гипокампального комплекса лобных долей; норадреналина в ретикулярной формации, серотонина в лимбической системе [8]. При осложненной форме гиперкинетического синдрома наши данные сопоставимы с исследованиями по патогенезу синдрома гиперактивности, указывающими на значимость избыточной активации адренергической системы с возбуждением [7, 8]. В патофизиологическом механизме доказана значимость нарушения интегративной функции мозговых систем, сопровождающих поведение, при этом мишенью сдерживающих влияний лобной коры следует считать медиаторную симпатоадреналовую систему с эрготропной реактивностью. Многофакторный подход к патогенезу синдрома гиперактивности, предполагает необходимость включить звено воздействия экзогенных, в том числе соматогенных, факторов в формирование нарушений поведения. Когнитивная составляющая ГР предполагает эмоционально-вегетативное обеспечение субъективных переживаний и психической активности, а общее звено в патофизиологии синдрома дефицита внимания и синдрома гиперактивности-импульсивности ассоциировано с медиаторной симпатоадреналовой системой.

Итак, ГР осложняется эмоциональной и когнитивной дисфункцией у индивида, имеющего психологические особенности при функциональной дисфункции организма. Исходя из психосоматической концепции о физиологических коррелятах поведенческих и эмоциональных нарушений, проблему социализации пациентов следует отметить как значимую для формирования осложнений ГР. Учитывая факт предрасположенности гиперкинетического синдрома и церебральной дисфункции следует предполагать коморбидность по типу интеракции (взаимного влияния).

## ФАРМАКОТЕРАПИЯ ГИПЕРКИНЕТИЧЕСКОГО РАССТРОЙСТВА У ПОДРОСТКОВ

Проведенная фармакотерапия пациентов с ГР, связанного с дисрегуляцией нервной системы была направлена на ликвидацию патологической детерминанты в комплексном подходе воздействия на все компоненты патологической системы, что обеспечило патогенетическую ориентированность лечения и привело к достаточно быстрому резуль-

■ Таблица 2. Показатели уровня депрессии по шкале самооценки относительно лечения

Подгруппы пациентов, получавших лечение	Относительно лечения	Показатель уровня депрессии
Атомоксетин (n=23)	До	48,62±0,13
	Через 4 нед.	51,44±0,13
Тиоридазин (n=20)	До	47,98±0,09
	Через 4 нед.	42,75±0,09
Хлорпротиксен (n=21)	До	48,74±0,09
	Через 4 нед.	43,56±0,09
Пипофезин (n=22)	До	49,92±0,29
	Через 4 нед.	37,83±0,11*
Тианептин (n=24)	До	50,42±0,13
	Через 4 нед.	30,76±0,13**
Флувоксамин (n=21)	До	50,64±0,13
	Через 4 нед.	32,24±0,13**
Сетралин (n=20)	До	51,24±0,16
	Через 4 нед.	35,17±0,10**
Флуоксетин (n=24)	До	49,36±0,29
	Через 4 нед.	34,83±0,11*
Контроль (n=20)	До	48,97±0,32
	Через 4 нед.	49,36±0,14

\* —  $p < 0,05$ , \*\* —  $p < 0,001$  относительно показателей до лечения

тату. Наши данные дополняют исследования, указывающие, что при лечении ГР существует эффект гетерогенности как равный результат на разную психофармакотерапию [8]. Данное положение обусловило проведение сравнительного анализа эффекта препаратов из разных фармакологических групп на клинко-психопатологические и психометрические показатели у пациентов с ГР. Лечебная тактика психотропными средствами формировалась с учетом рекомендаций для пациентов подросткового возраста по селективному воздействию [2, 7]. В сравнении с группой контроля все препараты проявили терапевтическое действие, степень которого была различна. Четырехнедельный курс терапии оказался прогностически достаточным для изменения психопатологического симптомокомплекса, вегетативного тонуса. Антидепрессанты проявили сбалансированную эффективность на компоненты ГР, а именно моторно-наблюдаемая деятельность приобрела целенаправленный характер, отмечено улучшение когнитивных показателей и эмоциональная стабилизация (табл. 2).

При сопоставлении препаратов между собой отмечается достоверное преобладание влияния атомоксетина на когнитивный компонент ГР по сравнению с другими препаратами. При приеме тиоридазина клинически отмечалось незначительное уменьшение эмоционального напряжения и беспокойства; положительный эффект отмечен только в отношении поведенческого (моторно-наблюдаемого) компонента с ухудшением когнитивных показателей. При приеме хлорпротиксена пациенты фиксировали уменьшение беспокойства и импульсивности, но с явным замедлением мышления и снижением побуждений к действиям, сохранялись жалобы на трудности сосредоточения.

При монотерапии тианептином пациенты отмечали улучшение работоспособности, улучшение настроения, улучшение коммуникативной функции. Клинически сохранялась мотивационная неустойчивость, произвольность волевых усилий, отмечалось некоторая непоследовательность мышления. На фоне приема пипофезина пациенты отмечали уменьшение эмоционального напряжения и беспокойства. В динамике клинического состояния при приеме флувоксамина отмечено улучшение работоспособности, улучшение настроения, стабилизация двигательной активности. Пациенты отмечали улучшение коммуникативной функции. Клинически регистрировали выравнивание поведения. После приема флувоксамина на фоне улучшения работоспособности уменьшилась раздражительность. Отмечалась тенденция к рационализации поступков. На фоне приема сертралина пациенты отметили, что стали более сосредоточены и внимательны. Клинически отмечалось уменьшение эмоционального напряжения и беспокойства. При осмотре в динамике регистрировали редукцию эмоциональной неустойчивости с выравниванием поведения за счет организованности деятельности. На фоне приема флуоксетина клинически отмечено улучшение внимания, стабилизация настроения, организация поведения. Получена положительная динамика по шкале общего клинического впечатления на момент первого и повторного визита после лечения по степени тяжести расстройства во всех подгруппах по отношению к контрольной группе. Достоверной разницы в клиническом впечатлении и в общем впечатлении пациентов между группами, принимающими разные препараты, не получено. Пациенты субъективно ощущали улучшение внимания, работоспособно-



сти, активацию идеаторной и эмоциональной сферы на фоне приема антидепрессантов, но затруднялись в формулировании ощущений на фоне приема атомоксетина и нейрелептиков. Следует отметить значимость факта селективности воздействия при восстановлении баланса когнитивного, аффективного и моторно-наблюдаемого компонента при лечении ГР. Отмечена положительная динамика самоконтроля поведения без достоверной разницы по экспериментальным подгруппам по опроснику Р. Лазаруса в виде стабилизации непрерывно меняющихся когнитивных и поведенческих попыток справиться со специфическими внешними и/или внутренними требованиями, которые до лечения оценивались личностью как чрезмерные или превышающие ресурсы человека. Катамнестически через 2 месяца в пролеченных антидепрессантами группах состояние оценивалось как стабильное с положительной динамикой редукции психопатологического симптомокомплекса, без достоверной разницы по подгруппам.

## ВЫВОДЫ

1. Планирование рациональной фармакотерапии у подростков с гиперкинетическим расстройством требует расширенного клинико-психопатологического обследования с использованием анамнестически-биографических данных. Назначение психофармакотерапии необходимо соотносить со структурой психопатологического расстройства. Длительность и непрерывность терапии должна учитывать непрерывность ГР и полиморфизм триггерных факторов (нозогенных, психогенных).
2. При нейросоматическом осмотре подростков с гиперкинетическим расстройством необходимо проводить анализ неврологического и вегетативного статуса. Обнаруженная структура нейросоматической семиотики позволит выявить диэнцефалопатическую дисфункцию для формирования группы риска по осложнению гиперкинетического расстройства в подростковый период вегетативной дисфункцией, а углубленное понимание патогенетического процесса позволит более рационально использовать лекарственные средства. Выбор препаратов следует осуществить на основе баланса эффективности и безопасности.
3. На этапе психологического обследования подростков с гиперкинетическим расстройством следует использовать тесты оценки когнитивной сферы и личностных особенностей пациентов с целью обратить внимание на важные для развития осложнений расстройства психофизиологические нарушения. Следовательно, в разработке реабилитационных программ для подростков с гиперкинетическим расстройством будет использован междисциплинарный подход.

4. Для рациональной фармакотерапии нарушений умственной работоспособности и эмоциональной сферы пациентов, имеющих гиперкинетическое расстройство при комплексной медико-психологической реабилитации или альтернативной психофармакотерапии выбор медикаментозных средств следует осуществлять по синдромонаправленному принципу. Психокоррекционная программа включает блок фармакотерапии, который определяется ведущими психопатологическим синдромом в субтерапевтических стартовых дозах по принципу дифференцированности. Селективность воздействия предполагает, что для подростков с астено-депрессивным синдромом можно рекомендовать тианептин и флуоксетин, для подростков с астено-тревожным синдромом — сертралин и флувоксамин; для подростков с астено-эмоционально-лабильным синдромом — пипофезин; для подростков с гипердинамически-дисфорическим синдромом — нейрелептики; для подростков с астеническим синдромом без импульсивности — атомоксетин.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Вейн А. М. Заболевания вегетативной нервной системы. — М.: Медицина, 1991. — 624 с.
2. Дробижев М. Ю. и др. Депрессивные состояния в общей медицине: вопросы клинико-экономического анализа // Психиатрия и психофармакотерапия. — 2006. — Т. 8, № 5. — С. 12–15.
3. Крюкова Т. Л., Куфтяк Е. В. Опросник способов совладания (адаптация методики WCQ) // Журн. практич. психолога. — 2007. — № 3. — С. 93–112.
4. Собчик Л. Н. Метод цветовых выборов: Методич. руково. — М., 2002. — 87 с.
5. Заваденко Н. Н., Суворинова Н. Ю. Коморбидные расстройства при синдроме гиперактивности с дефицитом внимания у детей // Журн. неврол. и психиатр. им. С. С. Корсакова. — 2007. — № 7. — С. 30–35.
6. Международная классификация болезней (10-й пересмотр). Классификация психических и поведенческих расстройств: МКБ-10/УСД-10: Клинические описания и указания по диагнос. / Пер. на рус. яз. под ред. Ю. Л. Нуллера, С. Ю. Циркина. — СПб.: Адис, 1994. — 303 с.
7. Мосолов С. Н. Клиническое применение современных антидепрессантов. — СПб.: Мед. информ. агенство, 1995. — 566 с.
8. Мосолов С. Н. Тревожные и депрессивные расстройства: коморбидность и терапия. — М.: Артинфо Пабл., 2007. — 20 с.
9. Biederman J., Faraone S. Attention-deficit hyperactivity disorder // Lancet. — 2005. — Vol. 366, N 9481. — P. 237–248.
10. Jobe P. C., Browning R. A. The serotonergic and noradrenergic effects of antidepressant drugs are anticonvulsant, not proconvulsant // Epilepsy Behav. — 2005. — Vol. 7. — N 4. — P. 602–619.
11. Stahl S. M. Essential psychopharmacology of depression and bipolar disorder. — Cambridge, Cambridge univ. press, 2000. — 175 p.
12. Shapiro P. A. Heart Disease // The American Psychiatric Publishing textbook of psychosomatic medicine / Ed. by J. L. Levenson. — Washington, DC: American Psychiatric Pub., 2005. — P. 423–444.

**RATIONAL PHARMACOTHERAPY OF HYPERKINETIC DISORDERS**

*V. V. Glushchenko*

◆ **Summary:** The data concerning hyperkinetic disorder syndrome are shortly reviewed in the paper. Principal attention is focused on the analysis of effects of metabolic activators (atomoxetine), neuroleptics (thioridazine, chlorprotixene) and different antidepressants (fluoxetine, fluvoxamine, sertraline, tianeptine, pipophesine).

◆ **Key words:** hyperkinetic disorder; drug therapy.

◆ Информация об авторе

*Глушченко Вита Валентиновна* — к.м.н., доцент кафедры терапии, нервных болезней и психиатрии. Институт медицинского образования ФГБОУ ВПО «Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого» МОН РФ. 173020, Великий Новгород, ул. Державина, д. 6. E-mail: vitaglu@mail.ru.

*Glushchenko Vita Valentinovna* — PhD (Psychiatry), Assistant Professor, Institute of Medical Education, Yaroslav Mudryi Novgorod State University. 173020, Velikiy Novgorod, Derzhavina St., 6, Russia. E-mail: vitaglu@mail.ru.