

Результаты фармакотерапии синдрома дефицита внимания и гиперактивности: оценка с применением нейропсихологических методов

Н.Н. ЗАВАДЕНКО*, Н.Ю. СУВОРИНОВА

Кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова, Москва

The results of the pharmacological treatment of attention deficit hyperactivity disorder: evaluation with neuropsychological methods

N.N. ZAVADENKO, N.YU. SUVORINOVA

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Цель исследования. Изучение динамики показателей поведения, внимания и памяти при терапии ноофеном (капсулы по 250 мг) у детей с синдромом дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ). **Материал и методы.** 50 пациентов в ходе открытого исследования были разделены на две группы по 25 человек: 1-й группе больных было назначено лечение ноофеном, 2-й группе пациентов (контрольной) — назначены только низкие дозы поливитаминов. Лечение продолжалось 1 мес. Ноофен назначался в дозе 15—20 мг/кг (500—750 мг) в день, в капсулах по 250 мг, перорально, в 2—3 приема. **Результаты и заключение.** По данным нейропсихологического тестирования к концу первого месяца терапии было достигнуто улучшение когнитивных функций, в том числе по показателям самоконтроля, поддерживаемого, направленного и распределенного внимания, слухоречевой памяти. Высказано предположение, что отмеченные начальные позитивные изменения могут служить основой для достижения более значимых клинических результатов при длительной терапии.

Ключевые слова: синдром дефицита внимания и гиперактивности, внимание, память, фармакотерапия, ноофен.

Objective. To investigate the dynamics of behavioral indicators, attention and memory in children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) treated with noofen (capsules 250 mg). **Material and method.** In an open study, 50 patients were randomized to 2 equal groups: patients of group 1 were treated with noofen (15—20 mg/kg (500—700 mg) per day perorally in 2—3 doses); the control group received low doses of multivitamins. Duration of treatment was one month. **Results.** The results of neuropsychological testing revealed the improvement of cognitive functions, including the indicators of self-control, sustained, directed and divided attention, acoustic-verbal memory, to the end of treatment. **Conclusion.** The initial positive changes may be the basis for obtaining better clinical results during long-term treatment.

Key words: attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), attention, memory, pharmacotherapy, noofen.

Синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) — одно из наиболее распространенных расстройств у детей и подростков. Он встречается примерно у 5% детского населения и чаще диагностируется у мальчиков по сравнению с девочками, соотношение 2:1 [1]. СДВГ характеризуется длительным течением, но поддается терапии современными средствами.

Постановка диагноза СДВГ основывается на международных клинических критериях, включающих перечни наиболее характерных и четко прослеживаемых симптомов. Между тем в объективизации проявлений СДВГ у детей существуют определенные сложности, обусловленные тем, что состояние больных может изменяться в различных ситуациях и в разное время, а также в зависимости от видов деятельности и отношения к ним ребенка. Это ставит специалистов перед необходимостью построения

обследования таким образом, чтобы особенности поведения ребенка оценивались не только во время врачебного осмотра, но и в домашней, школьной и другой немедицинской обстановке. Поэтому большое значение имеет получение соответствующих сведений от родителей, воспитателей или педагогов посредством их анкетирования с помощью специальных структурированных опросников. При этом следует подчеркнуть, что оценка симптомов СДВГ путем анкетирования представляет лишь начальный этап диагностики, за которым должно следовать тщательное психологическое обследование.

В ходе психологического обследования детей с СДВГ применяются методы оценки не только общего психического развития, но и отдельных высших психических функций, прежде всего внимания и памяти. При этом важно различать несколько видов и свойств внимания.

Поддерживаемое внимание — это способность сохранять необходимую реакцию во время продолжительной и повторяющейся деятельности, поэтому данное свойство внимания часто обозначают как непрерывность или устойчивость; *избирательное внимание* бывает двух видов: направленное и распределенное; *направленное внимание* связано с таким свойством внимания, как *фокусирование*, и представляет собой способность реагировать определенным образом на специфические стимулы; *распределенное внимание* — способность осуществлять несколько когнитивных операций в ходе выполнения одного и того же задания. Еще одно свойство внимания — способность к его *переключению*, в которой находит отражение гибкость когнитивных процессов. Важной характеристикой когнитивных процессов, непосредственно связанной с процессами внимания, является скорость их осуществления.

Что касается нейроанатомии, т.е. структурной базы внимания, то считают [2], что она представлена тремя системами: *системой бдительности*, включающей поля лобной и теменной коры преимущественно правого полушария головного мозга, *системой ориентировки*, представленной верхними и нижними отделами теменной коры, лобным центром зрения и подкорковыми структурами — верхним двухолмием среднего мозга, подушкой и ретикулярным ядром зрительного бугра и *системой управляющего контроля*, включающей медиальные отделы лобной коры (особенно переднюю часть поясной извилины), латеральные отделы префронтальной коры и подкорковые узлы.

В повседневной жизни перечисленные виды и свойства внимания, естественно, находятся в тесной связи, но в условиях психологического тестирования могут быть проанализированы его отдельные характеристики. Учитывая сложный и многомерный характер функций внимания, для их оценки у детей с СДВГ целесообразно использовать комплексную методику, включающую специальные тесты на поддерживаемое, направленное и распределенное внимание. В последние годы для исследования когнитивных функций у детей с СДВГ применяются тестовые компьютерные методики, например отечественный диагностический комплекс «Психомат», зарубежные методики TOVA (Test of Variables of Attention), CCPT (Conners Continuous Performance Test), CANTAB (Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery) и др. Их преимуществами являются получение количественных характеристик исследуемых когнитивных функций, предъявление заданий в игровой форме.

Цель настоящего исследования — оценка динамики показателей поведения, внимания (поддерживаемого, направленного и распределенного), памяти (слухоречевой и зрительной) у детей с СДВГ в течение 1 мес фармакотерапии ноофеном.

Материал и методы

В амбулаторных условиях обследовали 50 детей с СДВГ в возрасте от 7,5 года до 11 лет.

Диагноз СДВГ устанавливался на основании критериев МКБ-10 [3] и DSM-V [4].

Дети с СДВГ в ходе открытого контролируемого исследования были распределены в две группы: 1-й группе, состоявшей из 25 детей (20 мальчиков, 5 девочек), было назначено лечение ноофеном в течение

1 мес, 2-й группе (контрольной), также состоявшей из 25 пациентов (22 мальчика, 3 девочки) в течение этого же срока терапии назначались только низкие дозы поливитаминов.

Ноофен назначался в форме капсул по 250 мг в дозе 15–20 мг/кг (500–750 мг) в день, перорально, в 2–3 приема (с последним приемом не позднее 17–18 ч). Всем пациентам рекомендовалось постепенное наращивание дозы в течение первой недели лечения. Заметим, что ноофен в капсулах не раздражает слизистую оболочку желудка, что снижает вероятность возникновения нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта (это отличает его от препарата фенибут).

По химической структуре ноофен (как и фенибут) является производным гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и фенилэтиламина. Это гидрохлорид γ -амино- β -фенилмасляной кислоты. Препарат обладает клинически ценным сочетанием ноотропных, адаптогенных, вегетостабилизирующих и умеренных транквилизирующих свойств, которые в значительной степени обусловлены его влиянием на ГАМК-рецепторы. Препарат стимулирует память и обучаемость, повышает физическую работоспособность, устраняет эмоциональную напряженность, тревогу, страх и улучшает сон, увеличивая продолжительность фаз «медленного» и «быстрого» сна. Под влиянием ноофена улучшаются психологические показатели: внимание, память, точность и скорость сенсомоторных реакций. При этом отличительной особенностью препарата ноофен является то, что он обладает свойствами как ноотропного, так и транквилизирующего препарата, что позволяет рассматривать его как оригинальный транквилоноотроп. В отличие от некоторых ноотропных препаратов, прием ноофена не сопровождается такими побочными явлениями, как психическое возбуждение, нарастание двигательной расторможенности, раздражительности, тревожности. В отличие от транквилизаторов ноофен не вызывает сонливости, привыкания, нарушений координации движений.

Ноотропные свойства ноофена основаны на улучшении ГАМКергической нейромедиаторной передачи с повышением концентрации ГАМК в полушариях головного мозга и мозжечке, антигипоксическом действии, благодаря способности увеличивать усвояемость глюкозы нейронами, активации метаболических процессов, улучшении функциональных характеристик нейронов. Экспериментальные исследования по применению ноофена показали, что ГАМКергическая нейромедиаторная система участвует в выработке и реализации внутреннего торможения, необходимого для обучения и эффективной адаптации. Препарат способствует усилению контролирующей функции корковых структур над подкорковыми, в том числе лимбическими, а также препятствует снижению активности центральных серотонинергических процессов [5–7].

Обследование детей с СДВГ проводилось двукратно: перед началом лечения (0-й день) и в день его окончания (30-й день). Для оценки результатов лечения применялись следующие методы: анкетирование родителей по структурированному опроснику С. Conners [8], исследование внимания и памяти. Указанный опросник включает перечень из 93 симптомов, каждому из которых в зависимости от степени выраженности присвоена балльная оценка. Определялись суммарные оценки по группам симптомов и шкалам: «импульсивность—гиперактив-

ность», «проблемы поведения», «тревожность», «трудности с учебой в школе», «психосоматические жалобы».

Поддерживаемое внимание оценивалось с помощью корректурной пробы, направленное внимание — посредством субтеста «кодирование» (методика Векслера), распределенное внимание — с использованием теста Струпа.

Корректурная проба (тест Bourdon-Vos) предназначена для исследования концентрации и устойчивости внимания. На стандартном бланке представлены 33 строки с «узорами» из трех, четырех и пяти точек. Испытуемым предлагалось вычеркивать все узоры из четырех точек, переходя от начала строки к ее концу и от одной строки к другой сверху вниз. Регистрировалось время выполнения задания и число ошибок (пропусков) в трех последовательных частях задания и в целом.

В субтесте «кодирование» детям предлагалось по образцу вписать в пустые клетки, помещенные под цифрами, символы, соответствующие каждой из цифр, стараясь при этом правильно заполнить как можно большее число клеток в течение 2 мин. Выполнение субтеста «кодирование» оценивалось в баллах в соответствии с детской версией методики Векслера.

Изучение распределенного внимания проводилось с помощью теста Струпа. Детям предъявлялась карта с многократно повторенными на ней в случайном порядке словами «красный», «желтый», «зеленый», «синий» (всего 10 строк по 10 слов). Эти слова напечатаны на карте красками тех же цветов, но таким образом, что цвет печати ни в одном случае не соответствует значению слова, обозначающего цвет. Ребенок должен перечислить вслух по порядку цвета, которыми напечатаны эти слова, не читая их, и постараться сделать это как можно быстрее. Выполнение задания оценивается по числу допущенных ошибок и затраченному времени.

Нейропсихологическое исследование слухоречевой и зрительной памяти осуществлялось по методике Н. Мане-

лис [9] в условиях непосредственного и отсроченного воспроизведения. Слухоречевая память оценивалась по запоминанию двух групп по 3 слова и группы из 5 слов в заданном порядке. Анализируются следующие параметры: объем — количество предъявлений, необходимое для запоминания всех слов; порядок — количество предъявлений, необходимое для запоминания всех слов в заданном порядке (для группы из 5 слов); избирательность — количество привнесений, повторов, переносов из группы в группу; влияние гетерогенной интерференции — количество слов, воспроизведенных после интерферирующей деятельности. Для исследования зрительной памяти использовались тесты на запоминание 5 фигур. Стимулы предъявлялись по наглядному образцу и по следам памяти. Анализируются следующие параметры: объем — количество фигур, воспроизведенных после копирования; наличие реверсий и параграфий; тенденция копировать и воспроизводить фигуры справа налево (зеркальность).

Статистическая обработка результатов, показанных пациентами двух групп в 0-й и 30-й дни, проведена с использованием непараметрического теста Вилкоксона для попарно связанных выборок.

Результаты и обсуждение

Данные анкетирования родителей свидетельствовали об улучшении состояния у детей с СДВГ к моменту окончания лечения в 1-й группе, тогда как во 2-й (контрольной) группе за 1 мес наблюдения статистически значимой динамики обнаружено не было (рис. 1). Лечение ноофеном способствовало статистически значимому уменьшению выраженности симптомов по шкалам: «импульсивность—гиперактивность», «тревожность», «трудности с учебой в школе», «психосоматические жалобы». Изменений не отмечалось только по шкале «проблемы поведения».

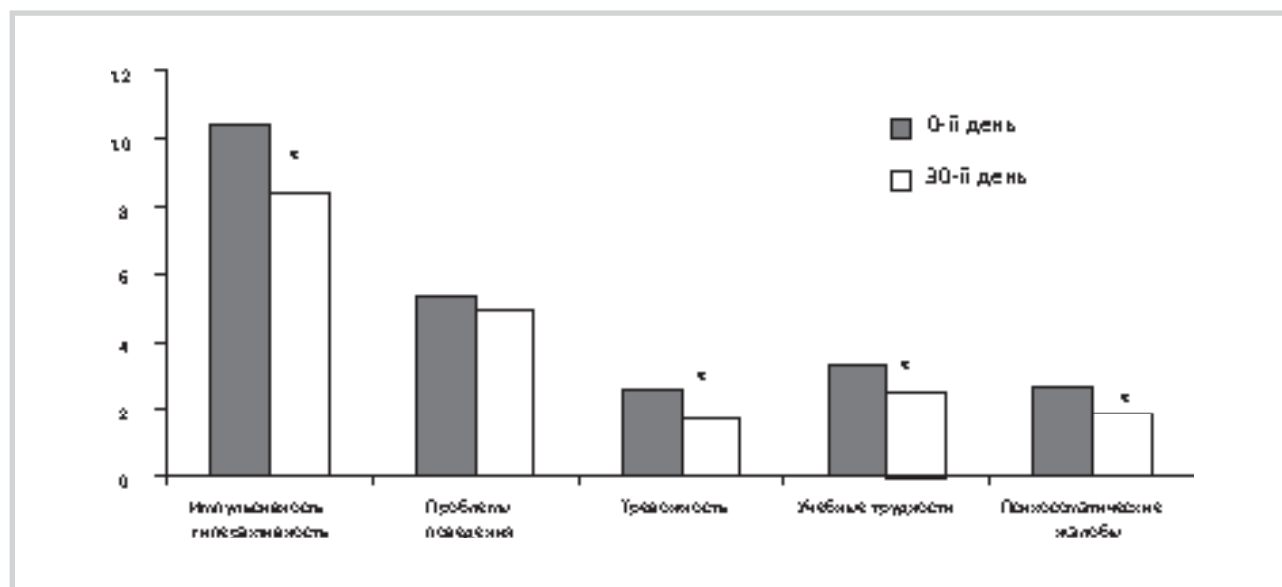


Рис. 1. Динамика оценки состояния больных по шкалам опросника С. Conners.

По оси ординат — баллы, отражающие средние величины по группе лечившихся ноофеном детей с СДВГ; по оси абсцисс: темные столбцы — 0-й день, светлые — 30-й; * — достоверное улучшение ($p < 0,05$).

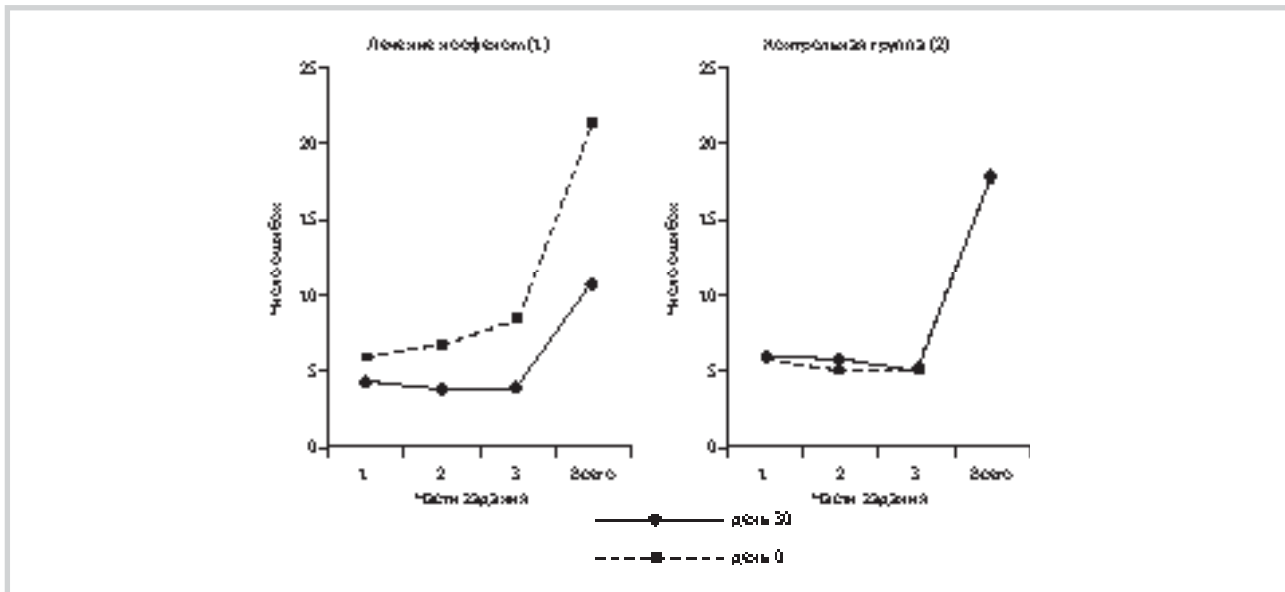


Рис. 2. Динамика числа ошибок в корректурной пробе в двух группах детей с СДВГ в 0-й день и на 30-й день.

Таблица 1. Результаты исследования избирательного и распределенного внимания у детей с СДВГ в 0-й и 30-й дни терапии (M±m)

Группа пациентов	Субтест «кодирование», баллы	Тест Струпа	
		время, с	число ошибок
1-я группа			
0-й день	8,4±0,8	181,8±10,4	4,9±1,7
30-й день	11,5±1,0*	158,4±10,4*	1,2±0,4*
2-я группа			
0-й день	17,1±3,4	195,4±14,3	3,7±1,2
30-й день	17,4±3,3	194,6±16,5	3,1±1,0

Примечание. * — достоверное улучшение, $p < 0,01$.

Результаты исследования сферы внимания у детей с СДВГ до и после лечения приводятся на рис. 2 и в табл. 1. Из представленных данных видно, что на фоне терапии ноофеном прослеживалось улучшение характеристик поддерживаемого (корректурная проба), избирательного (субтест «кодирование») и распределенного (тест Струпа) внимания. За тот же период времени прием низких доз поливитаминов на сферу внимания детей с СДВГ не повлиял.

По данным корректурной пробы лечение ноофеном способствовало значительному снижению количества пропусков как во всем задании, так и в его последовательных частях. Среднее количество ошибок у детей с СДВГ в 1-й, 2-й, 3-й частях задания и в целом в корректурной пробе в 30-й день по сравнению с днем 0 представлено на рис. 2. Изображенные графики можно рассматривать как своеобразные «кривые работоспособности», отражающие изменения концентрации внимания в трех частях задания, равноценных по сложности. В отличие от 1-й группы, в контрольной группе две кривые, соответствующие результатам для дней 0 и 30, практически совпали, что отражает отсутствие динамики показателей поддерживаемого внимания. При этом в 1-й группе зарегистрировано более значительное уменьшение общего времени выполнения данного задания — на 15% — с $753,5 \pm 43,4$ до

$642,3 \pm 34,6$ с ($p = 0,002$), тогда как во 2-й группе — на 8%, с $727,3 \pm 45,2$ до $667,5 \pm 46,3$ с ($p = 0,018$).

По субтесту «кодирование» к 30-му дню в группе детей, прошедших курс лечения ноофеном, наблюдалось достоверное увеличение средней балльной оценки по сравнению с аналогичным показателем в день 0, что соответствовало улучшению точности и скорости выполнения данного задания (см. табл. 1). По тесту Струпа в 1-й группе в 30-й день отмечалось уменьшение времени выполнения и количества ошибок. В контрольной группе результаты выполнения обоих заданий существенно не изменились.

Динамика показателей внимания у детей с СДВГ на фоне лечения ноофеном позволяет констатировать улучшение в системе управляющего контроля [2], которая отвечает за распределение внимания, согласование ряда специализированных процессов в ЦНС, связанных с определением цели, началом и остановкой мыслительных операций, упорядочением, организацией последовательного осуществления нескольких реакций для достижения цели. Управляющий контроль необходим в ситуациях, требующих планирования, принятия решений, выявления ошибок, при возникновении затруднений или опасности, осуществлении новых, еще не ставших автоматическими реакций, необходимости преодоления привычных действий. Управляющий контроль внимания вклю-

Таблица 2. Результаты исследования слухоречевой и зрительной памяти у детей с СДВГ при лечении ноофеном ($M \pm m$)

Показатель	0-й день	30-й день
<i>Слухо-речевая память</i>		
Запоминание группы из 5 слов		
объем	2,7±0,3	3,4±0,5
порядок	3,6±0,3	4,1±0,4
избирательность	0,7±0,2	1,7±0,6
интерференция	4,7±0,2	4,2±0,2
Запоминание двух групп по 3 слова		
объем	4,4±0,4	2,7±0,4*
избирательность	2,9±0,8	2,0±0,6
интерференция	4,7±0,4	5,4±0,2
<i>Зрительная память</i>		
объем	2,4±0,2	2,1±0,1
реверсии/параграфии	0,5±0,2	0,1±0,1
зеркальность	1,4±0,5	2,1±0,6

Примечание. Достоверность изменений: * — $p < 0,01$.

чает сложные мыслительные операции в процессе разрешения противоречия между конкурирующими реакциями. Тест Струпа — пример такого задания: ситуация противоречия создается тем, что на бланке теста слово «красный» отпечатано иной (например, зеленой) краской (в этом и состоит противоречие), но в задании требуется назвать цвет краски и избежать автоматической, хорошо усвоенной реакции прочтения слова вслух. Управляющий контроль позволяет затормозить, остановить автоматический ответ и осуществить соответствующую реакцию в поставленных условиях. Поэтому положительная динамика результатов теста Струпа у детей с СДВГ на фоне терапии ноофеном также отражает улучшение поведенческого торможения — важного аспекта управляющих функций, несформированность которых играет ведущую роль в патогенезе СДВГ.

При исследовании слухоречевой и зрительной памяти у детей с СДВГ было установлено, что различные модальности памяти изменены в неодинаковой степени: значительно более выраженными при СДВГ оказались нарушения слухоречевой памяти [6].

Представленные в табл. 2 данные показывают, что на фоне лечения ноофеном у детей с СДВГ отмечалось улучшение показателей слухоречевой памяти при запоминании двух групп по 3 слова за счет значимой положительной динамики объема и тенденции к улучшению показателей избирательности и влияния интерференции. При этом результаты исследования зрительной памяти существенно не изменились.

При клинической оценке состояния пациентов неблагоприятных явлений за время лечения ноофеном не было зарегистрировано ни в одном случае. Отмечалось положительное влияние терапии ноофеном на проявления сопутствующих нарушений: у 3 пациентов наблюдался регресс тиков, у 2 — головных болей напряжения, у 2 — трудностей засыпания в начале ночного сна, у 1 — ночного энуреза.

В современной литературе имеются единичные публикации, касающиеся терапевтического действия при СДВГ препаратов гидрохлорида γ -амино- β -фенилмасляной кислоты, а именно — фенибута. Так, Ю.А. Лийвамяги [10] исследовал действие фенибута при лечении ги-

пердинамического синдрома у 17 мальчиков и 4 девочек в возрасте от 3 до 13 лет, сопровождавшегося общим двигательным беспокойством, неусидчивостью, повышенной возбудимостью, нарушениями внимания, снижением психической работоспособности. Терапевтический эффект проявлялся транквилизирующим, активизирующим и эугипнотическим действием; у всех детей наблюдалось повышение физической и психической работоспособности, улучшение памяти, снижение раздражительности, тревожности, неусидчивости, а в ряде случаев — сопутствующих энуреза, тиков, заикания, диссомний. Нами [11] также изучалось действие фенибута при обследовании 20 детей с СДВГ (17 мальчиков, 3 девочки в возрасте от 7 до 10 лет). Фенибут назначался в таблетках по 250 мг в суточной дозе 12,5 мг/кг (250—375 мг) перорально, в 2—3 приема (утром и днем) в течение 1 мес. Было установлено благоприятное влияние препарата на показатели внимания, слухоречевой памяти и характеристик ЭЭГ.

В настоящем исследовании отражены данные о положительном терапевтическом эффекте при СДВГ новой лекарственной формы γ -амино- β -фенилмасляной кислоты гидрохлорида — ноофена. Проводившееся в течение 1 мес лечение этим препаратом способствовало у пациентов с СДВГ значимому уменьшению выраженности не только симптомов импульсивности—гиперактивности, но и проявлений тревожности, разрешению трудностей с учебной в школе, а также урежению психосоматических жалоб. Эти результаты наряду с отмеченным у ряда пациентов с СДВГ регрессом тиков, головных болей напряжения, нарушений сна, ночного энуреза свидетельствуют о перспективности применения ноофена в лекарственной терапии случаев СДВГ с коморбидными расстройствами.

Для наиболее полного регресса основных симптомов СДВГ и коморбидных расстройств, а также для преодоления нарушений адаптации и социально-психологического функционирования необходимо более продолжительное лечение — от нескольких месяцев до нескольких лет. Это делает необходимым проведение клинических исследований, предусматривающих продолжительное назначение ноофена с оценкой в процессе динамического наблюдения как основных симптомов СДВГ, так и показателей качества жизни. Тем не менее полученные в настоящей

работе данные позволяют подчеркнуть, что позитивное влияние ноофена на когнитивную сферу, в том числе на показатели управляющего контроля, поддерживаемого, направленного и распределенного внимания, слухоречевой памяти достигается уже в конце первого месяца фармакотерапии. Эти начальные позитивные изменения мо-

гут служить основой для достижения значимых клинических результатов и преодоления типичных для СДВГ нарушений в различных сферах деятельности и социально-психологической адаптации при проведении длительной лекарственной терапии и оказании комплексной междисциплинарной помощи пациентам с СДВГ.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Заваденко Н.Н., Суворинова Н.Ю., Григорьева Н.В.* Гиперактивность с дефицитом внимания у детей: современные подходы к фармакотерапии. Психиатрия и психофармакотерапия 2000; 2: 2: 59—62.
2. *Posner M.I.* Cognitive neuroscience of attention. NY: The Guilford Press, 2nd ed. 2012; 514.
3. МКБ-10 — Международная классификация болезней (10-й пересмотр). Классификация психических и поведенческих расстройств. Исследовательские диагностические критерии. СПб 1994; 208.
4. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition (DSM-V). American Psychiatric Association. Washington 2013; 947.
5. *Зяблицева Е.А., Шульгина Г.И.* Особенности ноотропного действия фенибута. Журн неврол и психиат 2006; 6: 9: 57—58.
6. *Заваденко Н.Н.* Гиперактивность и дефицит внимания в детском возрасте. М: Академия 2005; 256.
7. *Хаунина Р.А., Лавин И.П.* Применение фенибута в психиатрии и неврологии и его место среди других психотропных средств. Журн невропатол и психиат 1989; 89: 4: 142—151.
8. *Conners C.K.* Symptom patterns in hyperkinetic, neurotic and normal children. Psychopharm Bull 1985; 21: 816—822.
9. *Манелис Н.Г.* Нейропсихологические закономерности нормального развития. Школа здоровья 1999; 6: 1: 8—25.
10. *Лийвамяги Ю.А.* Фенибут в лечении гипердинамического синдрома у детей. Механизм действия и клиника производных гамма-аминомасляной кислоты. Тарту 1984; 125—131.
11. *Заваденко Н.Н., Суворинова Н.Ю.* Синдром дефицита внимания с гиперактивностью: выбор оптимальной продолжительности лекарственной терапии. Журн неврол и психиат 2011; 111: 10: 28—32.