

ПАНТОКАЛЬЦИН В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКИХ ТИКОВ У ДЕТЕЙ

В.П. Зыков, Д.Ю. Амирханова, Е.Б. Новикова, И.А. Суворов, О.В. Шулежко

PANTOCALCIN IN THE TREATMENT OF CHRONIC TICS IN CHILDREN

V.P. Zykov, D.Yu. Amirkhanova, E.B. Novikova, I.A. Suvorov, O.V. Shulezhko

Российская медицинская академия последипломного образования, кафедра неврологии детского возраста, Москва

Хронические тики встречаются у 1% детского населения и часто сочетаются с такими сопутствующими расстройствами, как нарушения памяти и внимания, трудности засыпания. Критериями назначения медикаментозной терапии служат тяжесть гиперкинезов, снижение адаптации и школьной успеваемости.

Проведено исследование эффективности пантокальцина в различных дозах для купирования тиков в режиме монотерапии и изменений когнитивных функций на фоне терапии. В исследовании участвовало 30 больных тикозными гиперкинезами в возрасте 4–15 лет с длительностью заболевания 1–3 года. Больные были разделены на группы, получающие пантокальцин в разных дозах — от 0,5 до 2 г в день (10 детей составили группу сравнения). Эффективность лечения (частота, тяжесть, семиология тиков и исследование кратковременной памяти) оценивалась через 1 мес. и 2 мес. приема препарата. Результаты исследования показали статистически достоверную редукцию нескольких видов моторных тиков на фоне лечения пантокальцином и благоприятное влияние препарата на когнитивные функции пациентов, что может свидетельствовать о действии пантокальцина на уровне корковых отделов мозга. Таким образом, продолжительные курсы терапии пантокальцином (длительностью два и более месяцев) в дозе 1–2 г в день служат эффективным методом лечения хронических тикозных гиперкинезов у детей.

Ключевые слова: тики, синдром Туретта у детей, пантокальцин, эффективность, переносимость.

Chronic tics are typical for 1% of children and are often accompanied by such disorders as memory and attention impairments or sleep problems. The criteria for drug treatment are severity of hyperkineses, decrease of adaptation and performance at school.

A research was conducted to investigate the efficacy of pantocalcin, administered as monotherapy in various doses to control tics, and to assess the changes of cognitive functions backed by the treatment. The research covered 30 patients with tic hyperkineses, aged 4 to 15, with the disease duration of 1 to 3 years. The patients were divided into groups, by various pantocalcin doses: from 0.5g to 2g per day (10 children in the control group). The efficacy of treatment, including frequency, severity, and symptomatology of tics and short-term memory test data, was assessed in 1 and 2 months from the drug administration commencement. The research showed a statistically reliable reduction of several types of motor tics in the process of pantocalcin treatment and a positive effect of the drug on the patients' cognitive functions, which can prove the effect of pantocalcin on cortical brain areas. Thus, a longer pantocalcin treatment (over two months) with a dose of 1g to 2g per day is an efficient method of treatment for chronic tic hyperkineses in children.

Key words: tics, Tourette syndrome in children, pantocalcin, efficacy, tolerability.

Хронические тики встречаются у 1% детского населения и представляют актуальную проблему у детей и подростков [8, 16]. У пациентов с хроническими тиками часто встречаются такие сопутствующие синдромы, как нарушения памяти и внимания, трудности засыпания [11, 15]. Основные современные патогенетические концепции тиков включают нарушение хранения и захвата дофамина в подкорковых и корковых структурах, дефицит ГАМКергических влияний на нейроны коры, аутоиммун-

ное повреждение мембранных рецепторных комплексов, окислительный стресс, который способствует выделению цитокинов и дофамина [1, 5, 6, 7]. Критериями назначения медикаментозной терапии служат тяжесть гиперкинезов, снижение адаптации и школьной успеваемости. Известно, что назначение прямых блокаторов дофаминовых рецепторов из класса нейролептиков нередко приводит к таким побочным действиям, как ожирение, сонливость и дистония [5, 6]. В лечении применяют ГАМК-

ергические препараты; доказан положительный эффект фенибута, клоназепама и баклофена у больных тиками и синдромом Туретта [9, 16].

Разнообразие современных ГАМКергических препаратов открывает новые возможности их применения. В этой связи интересен препарат пантокальцин (кальция гопантенат — кальциевая соль гопантеновой кислоты). По химической структуре гопантеновая кислота — один из природных гомологов пантотеновой кислоты, в которой бета-аланин замещен на гамма-аминомасляную кислоту. Гопантеновая кислота, с одной стороны, может подобно гамма-аминомасляной кислоте влиять на ГАМК(б)-рецептор-канальный комплекс, а с другой — иметь элементы сходства с фармакологическими свойствами пантотеновой кислоты. Пантотеновая кислота, участник обмена липидов и аминокислот, является метаболитом для синтеза омега-жирных кислот, которые, в свою очередь, составляют основу иммуноглобулинов. Пантокальцин в течение 60 мин проникает через гематоэнцефалический барьер, воздействуя на ГАМК(б)-рецептор-канальный комплекс и усиливая ГАМКергические тормозные процессы.

По мнению Ghofrani Н.А. и соавт. [12], на передачу сигналов в дофаминергических волокнах оказывает влияние фосфодиэстераза 10-го типа и цАМФ. Известно, что концентрация цАМФ в клетке увеличивается при активации аденилатциклазы, катализирующей образование цАМФ из АТФ, или блокировании фосфодиэстеразы, катализирующей расщепление цАМФ с образованием АМФ. Предпола-

гаемое действие пантокальцина на ГАМК(б)-рецептор-канальный комплекс происходит через G-белок мембраны, который стимулирует образование аденилатциклазы и воздействие на дофаминергическую передачу. Наиболее вероятно усиление захвата нейромедиатора и развития умеренного торможения в премоторных областях коры.

Данные об эффективном использовании кальция гопантената в комбинации с фенибутом, клоназепамом и диазепамом у больных тикозными расстройствами продемонстрированы в исследованиях Сухотиной Н.К. и соавт. [10].

Цель настоящего исследования: оценка эффективности применения пантокальцина в различных дозировках для купирования тиков в режиме монотерапии и изменения когнитивных функций на фоне приема препарата.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Пациенты были включены в исследование в соответствии с критериями тикозных расстройств [5, 13]. Оценку тяжести гиперкинезов проводили с помощью подсчета тиков за 20 минут: единичные (легкие) гиперкинезы — менее 10, серийные (умеренные) — от 10 до 30, статусные (выраженные) — более 30.

В исследование были включены 30 больных тикозными гиперкинезами в возрасте 4—15 лет с длительностью заболевания 1—3 года. Набор пациентов был осуществлен в консультативно-диагностическом отделении Тушинской детской городской больницы Департамента здравоохранения г. Москвы в 2008—2009 г.г.

Таблица 1. Распределение больных хроническими тиками на группы в зависимости от дозы пантокальцина

Группы больных	Доза препарата пантокальцин в сутки
1 группа, n= 7	0,5 г
2 группа, n= 7	1 г
3 группа, n= 6	2 г
4 группа, n= 10	Группа сравнения

Таблица 2. Результаты лечения у больных 1-й группы

Тики	Исходно абс. число за 20 минут	Через 1 мес. абс. число за 20 минут	Через 2 мес. абс. число за 20 минут
Моргание	112±52	38±11	10±3*
Повороты, наклоны головы	10±2	5±3	2±1*
Движения крыльев носа	23±16	11±9	5±1*
Открывание рта	не наблюдалось	не наблюдалось	не наблюдалось
Зажмуривание (блефароспазм)	54±4	18±3**	8±1**
Плечевые	43±17	17±7	9±1**
Пальцевые	40±12	16±15	12±6*
В нижних конечностях (1 больной)	37	30	30
Двигательные стереотипии	61±32	38±22	19±5
Звуки	не наблюдалось	не наблюдалось	не наблюдалось

Примечание: * p<0,05; ** p<0,001 (при сравнении с исходными данными).

На основании давности заболевания гиперкинезы были ранжированы как хронические тики у всех больных. У большинства детей наблюдали распространенные формы тиков, включая моторные и вокальные феномены. В исследуемой группе пациентов преобладали мальчики

(соотношение по полу составило 4:1). У трети больных отмечена наследственная предрасположенность к развитию тиков (тип наследования — аутосомно-доминантный).

Все больные были разделены на 4 группы (табл. 1). В 1-ю группу вошли 7

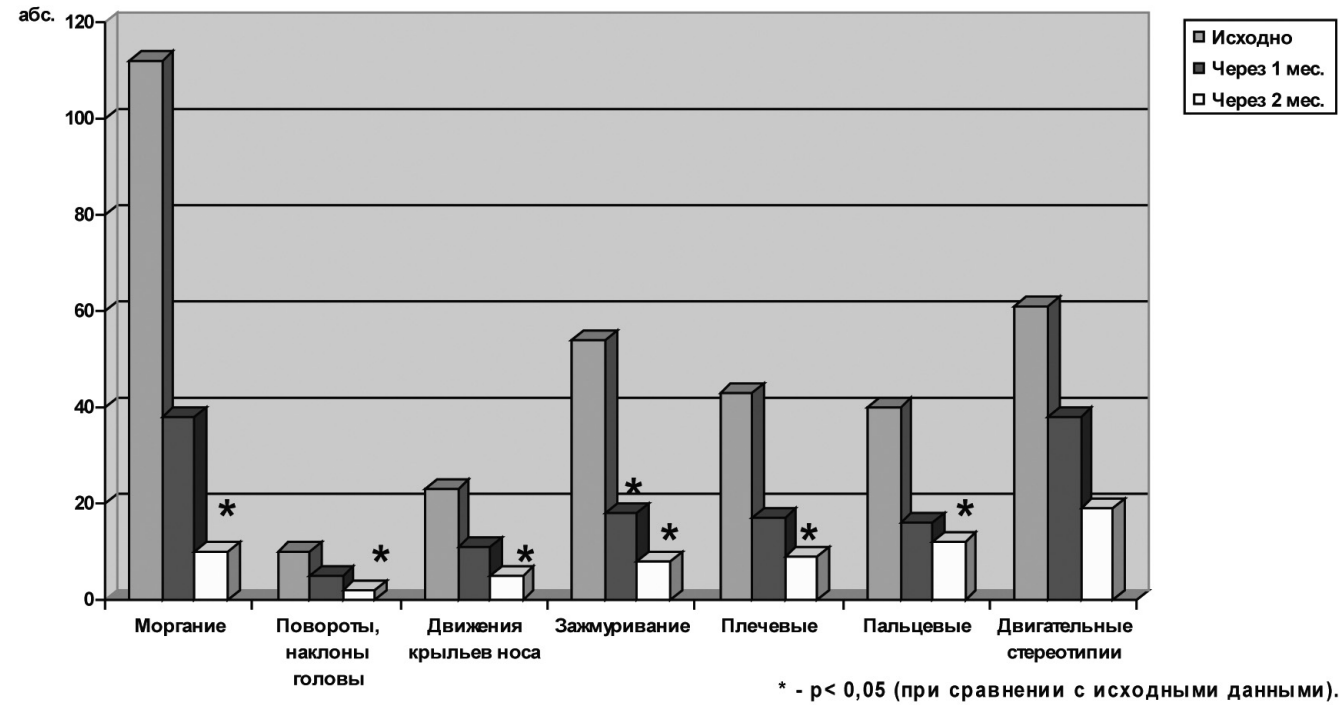


Рис. 1. Результаты лечения препаратом пантокальцин у больных хроническими тиками.

Таблица 3. Результаты лечения препаратом пантокальцин у больных 2-й группы

Тики	Исходно абс. число за 20 минут	Через 1 мес. абс. число за 20 минут	Через 2 мес. абс. число за 20 минут
Моргание	90±32	18±8*	10±6**
Повороты, наклоны головы	13±5	14±6	6±3
Движения крыльев носа	22±11	9±3	6±3
Открытие рта	18±7	6±2	3±1*
Зажмуривание (блефароспазм)	32±8	21±7	11±3*
Плечевые	50±18	25±10	не наблюдалось
Пальцевые	19±6	9±4	4±3*
В нижних конечностях (1 больной)	64	41	30
Двигательные стереотипии	28±6	16±5	10±2*
Звуки	84	77	70

Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$ (при сравнении с исходными данными).

больных, которым пантокальцин был назначен в дозе 0,5 г в день; 2-ю группу составили 7 больных, принимавших пантокальцин в дозе 1 г в день; в 3-й группе у 6 детей пантокальцин применяли в дозе 2 г в день. 4-ю группу (группу сравнения) составили 10 больных, сопоставимых по возрасту и тяжести заболевания, кото-

рым был назначен глюконат кальция в дозе 0,5 г в день.

Результаты терапии оценивали через 1 и 2 мес. после начала лечения. Проводили оценку тяжести и семиотики тиков. Для тестирования кратковременной памяти использовали пробу на запоминание 10 слов [7]. Статистическая обработка ре-

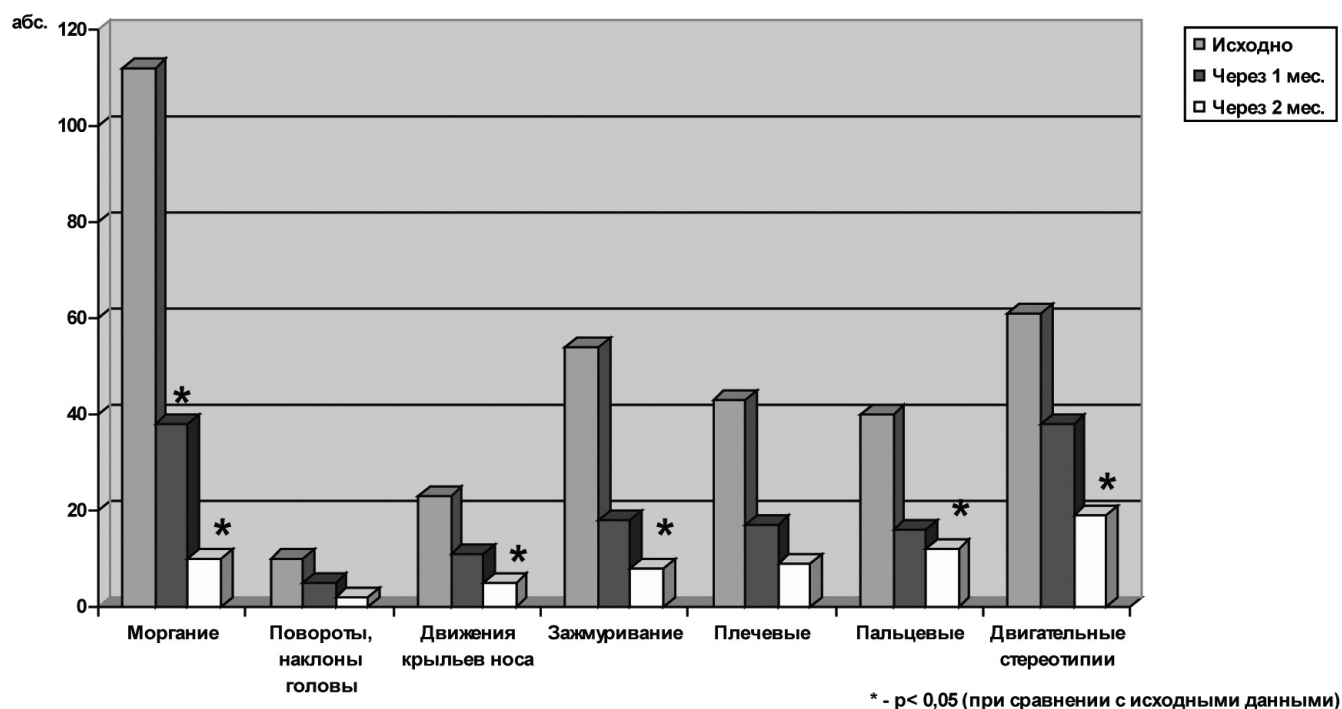


Рис. 2. Результаты лечения препаратом пантокальцин у больных хроническими тиками (2-й группы).

Таблица 4. Результаты лечения препаратом пантокальцин у больных хроническими тиками 3-й группы

Тики	Исходно абс. число за 20 минут	Через 1 мес. абс. число за 20 минут	Через 2 мес. абс. число за 20 минут
Моргание	104±40	21±2*	5±2**
Повороты, наклоны головы	9±4	9±4	5±2
Движения крыльев носа	30	9	3
Открывание рта	26	13	9
Зажмуривание (блефароспазм)	78±20	15 (1 больной)	9
Плечевые	52±23	27±20	17±12
Пальцевые	28±11	7±4*	4±3*
В нижних конечностях	не наблюдалось	не наблюдалось	не наблюдалось
Двигательные стереотипии	31±10	12±5	3±1*
Звуки	70±30	45±12	42±14

Примечание: * р<0,05; ** р<0,001 (при сравнении с исходными данными).

зультатов проведена с использованием пакетов программ MS Office 2000.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В 1-й группе отмечалось уменьшение числа моторных тиков более чем на 50% у 3 пациентов (43%, р<0,05) через 1 мес. после начала лечения; при этом статистичес-

ки достоверное снижение числа тиков было выявлено только по блефароспазму. Через 2 мес. терапии пантокальцином в дозе 0,5 г в день отмечена статистически достоверная редукция большего числа вариантов гиперкинезов: моргание, наклоны и повороты головы, движения в плечах и пальцах, движения крыльев носа. Через 1

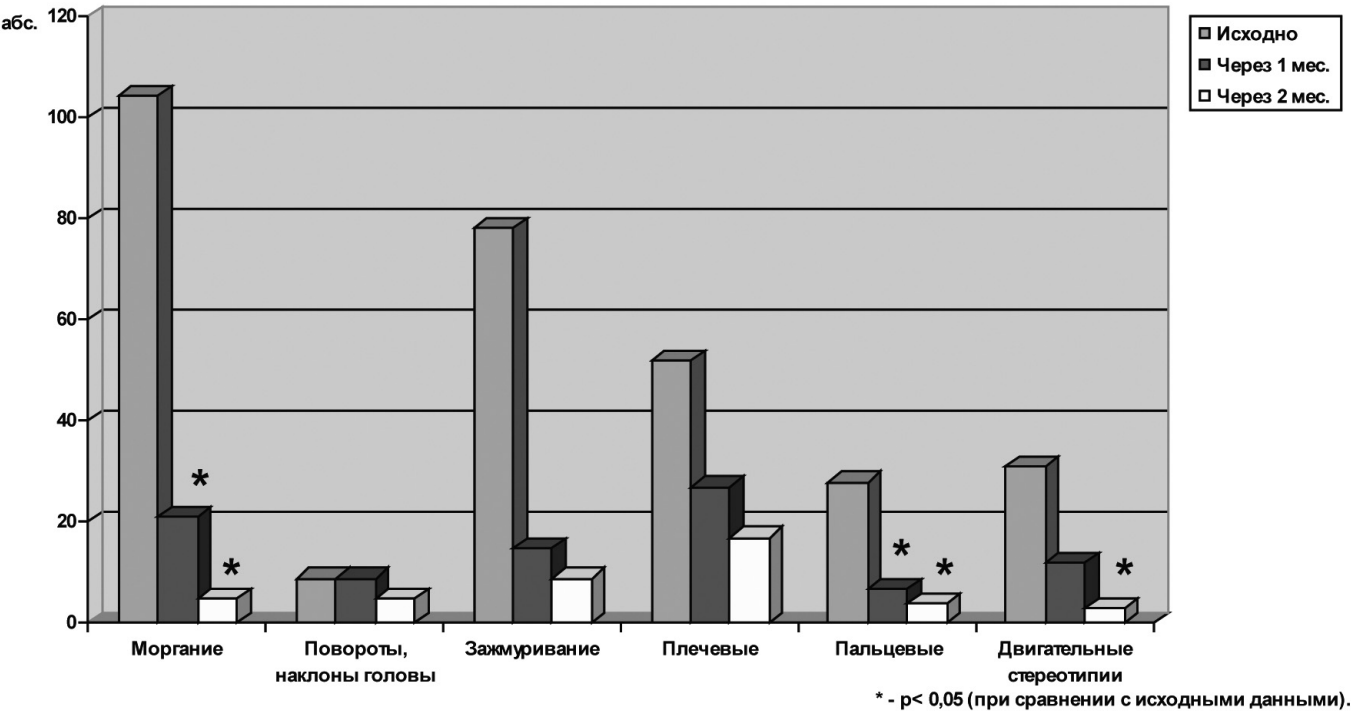


Рис. 3. Результаты лечения препаратом пантокальцин у больных хроническими тиками (3-й группы).

Таблица 5. Динамика гиперкинезов у больного К., 10 лет

Тики	Исходно абс. число за 20 минут	Через 2 мес. абс. число за 20 минут
Моргание	220	6
Повороты, наклоны головы	20	1
Движения крыльев носа	56	0
Зажмуривание (блефароспазм)	56	7
Плечевые	76	4

и 2 мес. наблюдения в 1-й группе наблюдалось также достоверное уменьшение двигательных стереотипий (табл. 2, рис. 1).

У больных 2-й группы через месяц лечения достоверно снижалось количество морганий. Выявлена высокая достоверность по влиянию пантокальцина на регресс двигательных стереотипий и тиков в пальцах. Через 2 мес. на фоне общего снижения гиперкинезов наблюдался достоверный регресс моргания и блефароспазма. Вокальные проявления болезни сохранялись в прежнем объеме на протяжении всего периода наблюдения (табл. 3, рис. 2).

У больных 3-й группы через месяц терапии обнаружено достоверное снижение частоты моргания (от статусных до серийных тиков), снижение числа тиков в пальцах и двигательных стереотипий. Через 2 мес. сохранялся положительный эффект препарата по уменьшению таких тиков, как моргание, повороты головы, плечевые тики, двигательные стереотипии. За время наблюдения редукция вокальных тиков не достигала статистически достоверных значений (табл. 4, рис. 3).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют об эффективности применения пантокальцина в лечении хронических моторных серийных и статусных тиков. В течение 2 мес. терапии во всех группах наблюдался положительный эффект, а у ряда больных — полный регресс гиперкинезов. Отмечалось уменьшение количества моторных тиков: мор-

гание, повороты, наклоны головы, зажимывание глаз, двигательные стереотипии. Вместе с тем, не было обнаружено клинически значимого снижения количества вокальных симптомов при терапии пантокальцином в различных концентрациях во все сроки наблюдения.

Результаты исследования указывают также на дозозависимый эффект пантокальцина в отношении гиперкинезов. При терапии пантокальцином в дозе 0,5 г в день достоверно уменьшалось число тиков виде зажимывания, а в дозах 1—2 г в день отмечено подавление также частых морганий, пальцевых тиков. Через 2 мес. после начала лечения у всех пациентов 1-й группы отмечено уменьшение числа тиков более чем на 50%. Во 2-й группе у 5 пациентов (70%) локальные моторные тики регрессировали полностью, и у 2 пациентов наблюдалось стойкое снижение числа тиков, более чем на 50%. В 3-й группе полный регресс локальных тиков наблюдался у 4 пациентов (68%), у 2 обследуемых отмечалось уменьшение числа тиковых гиперкинезов до единичных.

В результате приема пантокальцина в дозе 1—2 г в день было обнаружено повышение уровня кратковременной памяти, которое, в свою очередь, отражает и функцию памяти в целом. Исследование кратковременной памяти методикой пробы «10 слов» показало следующие результаты. Через 2 мес. после начала лечения в 1-й группе определено не-

памяти при пятом ($7,12 \pm 1,12$ и $7,3 \pm 1,2$ $p > 0,3$) и десятом ($6,7 \pm 1,21$ и $7,1 \pm 1,1$ $p > 0,3$) повторениях. У пациентов 2-й группы отмечалось достоверное ($p < 0,01$) повышение количества воспроизводимых слов при всех повторениях (первое — $4,3 \pm 0,41$ и $4,9 \pm 0,57$; третье — $6,7 \pm 0,89$ и $7,46 \pm 0,68$; пятое — $7,3 \pm 1,3$ и $8,2 \pm 0,81$; десятое — $7,48 \pm 1,3$ и $8,56 \pm 0,9$). У пациентов 3-й группы отмечалось достоверное ($p < 0,01$) повышение количества воспроизводимых слов при всех повторениях (первое — $4,8 \pm 0,45$ и $5,3 \pm 0,51$; третье — $5,2 \pm 0,62$ и $5,8 \pm 0,59$; пятое — $6,1 \pm 0,78$ и $6,8 \pm 0,9$; десятое — $6,9 \pm 0,8$ и $7,4 \pm 1,1$). Таким образом, повышение уровня кратковременной памяти проявляется при приеме пантокальцина в дозах не менее 1 г в сутки.

В качестве примера эффективности пантокальцина в дозе 2 г в день приводим следующее наблюдение.

Больной К., 10 лет, жалобы на множественные моторные тики: зажмуривание, частое моргание, повороты головы, движение плечами. Гиперкинезы стали затруднять обучение и коммуникабельность ребенка.

Анамнез заболевания: первые симптомы в виде частого моргания появились в 7 лет после стрессовой ситуации, обострения наблюдались каждые 3–6 мес., неоднократно принимал глицин (курсы в течение 1 мес.) и фенибут с кратковременным эффектом. *При осмотре:* в неврологическом статусе менингеальных, общемозговых и очаговых симптомов нет, черепная иннервация в норме, положительный симптом Хвостека с нижней ветви лицевого нерва. Проба «10 морганий» — положительная, проба «10 сгибаний-разгибаний пальцев рук» — положительная. Результаты исходной оценки тяжести и семиотики тиков представлены в табл. 5. Проба «10 слов»: 4, 5, 7, 5, 6 (норма на 5-ом предъявлении — 8–10 слов), тип кривой — истощение, уровень ответов —

ниже возрастной нормы.

Пантокальцин был назначен в дозе 2 г в день, последний прием в 18.00.

Контрольное обследование через 2 мес. терапии пантокальцином выявило значительный эффект по регрессу тиков и повышение уровня кратковременной памяти. Пробы «10 морганий» и «10 сгибаний-разгибаний пальцев» — отрицательные. Проба 10 слов: 4, 5, 7, 7, 8, тип кривой — восходящий, уровень ответов — соответствует норме. Ребенок хорошо учится в школе, коммуникабельность адекватная. Динамика гиперкинезов представлена в табл. 5. С учетом длительности наблюдения исходных гиперкинезов у ребенка, курс лечения рекомендовано продолжить до 4–6 мес.

Побочных эффектов на фоне проводимой терапии у пациентов всех групп за время исследования зарегистрировано не было.

В группе сравнения, представленной 10 пациентами, принимавшими глюконат кальция, уменьшение числа тиков и повышения уровня памяти не отмечалось.

Таким образом, результаты проведенного исследования подтверждают положительное действие пантокальцина не только на частоту и распространенность тиков, но и на когнитивные функции пациентов, что может свидетельствовать о действии пантокальцина на уровне корковых отделов мозга. Достоверное действие препарата отмечено в лечении статусных моторных тиков: моргание, наклоны головы, зажмуривание глаз, а также двигательных стереотипий. Можно сделать вывод о том, что продолжительные курсы терапии пантокальцином (длительностью два и более месяцев) в дозе 1–2 г в день служат эффективным методом лечения хронических тиковых гиперкинезов у детей.

Библиография

1. Бондаренко Е.С., Малышев Ю.И., Зыков В.П. и соавт. Патобиохимические аспекты экстрапирамидных синдромов детского возраста // Альманах «Исцеление». — М., 1993. — С. 166—172.
2. Зыков В.П. Тики детского возраста — М., 2002. — 188 с.
3. Зыков В.П., Бегашева О.И. Когнитивные нарушения у больных тиками и синдромом Туретта и их коррекция энцефалом // Журн неврол и психиат. — 2003. — №11. — С. 10—15.
4. Зыков В.П. Клиническая систематизация тиков у детей // Журн неврол и психиат. — 2003. — №6. — С. 64—67.
5. Зыков В.П. Новикова Е.Б. Иммуномодулирующая терапия у больных тиками и синдромом Туретта // Материалы Конгресса педиатров России. — М., 2005.
6. Лисс Дж. А. Тики // М.: Медицина, 1989. — 336 с.
7. Лурия А.Р. Основы нейропсихологии // М., 1973. — 373 с.
8. Назарова Е.К. Клинико-генетическая характеристика тиков у детей // Дис. ... канд. мед. наук. — М., 2003. — 117 с.
9. Регистр лекарственных средств в России. — Вып. 9 (неврология и психиатрия). — М., 2006. — 863 с.
10. Сухотина Н.К., Крыжановская И.Л., Копелевич В.М., Куприянова Т.А., Коновалова В.В. Пантогам как средство лечения нервно-психических заболеваний в детском и подростковом возрасте // Пособие для врачей. — М., 2009. — 43 с.
11. Comings D.E., Gonzalez N., Wu S., Gade R., Muhleman D., Saucier G., Johnson P., Verde R., Rosenthal R.J., Lesieur H.R., Ruge L.J., Miller W.B., MacMurray J.P. Studies of the 48 bp repeat polymorphism of the DRD4 gene in impulsive, compulsive, addictive behaviors: Tourette syndrome, ADHD, pathological gambling, and substance abuse // Am. J. Med. Genet. — 1999. — V. 88. — № 4. — P. 358—368.
12. Ghofrani H.A., Osterloh I.H., Grimminger F. Sildenafil: from angina to erectile dysfunction to pulmonary hypertension and beyond // Nat. Rev. Drug. Disc. — 2006. — V. 5. — P. 689—702.
13. Leckman J.F. Phenomenology and natural history of tic disorders // J. Brain. Dev. — 2002. — V. 25 (Suppl 1). — P. 24—28.
14. Pauls D.L., Cohen D.J., Heimbuch R. Familial pattern and transmission of Gilles de la Tourette syndrome and multiple tics // Arch. Gen. Psychiat. — 1981. — V. 38. — P. 1091—1093.
15. Robertson M. Tourette syndrome, associated conditions and the complexities of treatment // Brain. — 2000. — V. 123. — № 3. — P. 425—462.
16. Singer H.S., Wendlandt J., Krieger M., Giuliano J. Baclofen Treatment in Tourette syndrome: a double-blind, placebo-controlled, crossover trial // Neurology. — 2001. — V. 56(5). — P. 580—581.