

Пантокальцин в лечении и реабилитации пациентов с дегенеративными заболеваниями нервной системы

Е.А. Карпова, А.В. Карбанов, С.А. Ключников, С.Н. Иллариошкин

Лечение и реабилитация пациентов с нейродегенеративными заболеваниями являются трудной задачей. В силу позднего возраста манифестации симптомов и сложного патогенеза, затрагивающего многие нейротрансмиттерные системы, при таких заболеваниях требуется применение препаратов комплексного действия с высоким уровнем безопасности и хорошей переносимостью. Одним из таких средств является Пантокальцин – кальциевая соль гопантеновой кислоты, механизм действия которой обусловлен прямым влиянием на ГАМК-рецепторный комплекс (ГАМК – γ -аминомасляная кислота). ГАМКергические механизмы имеют большое значение в патогенезе болезни Паркинсона и других поздних нейродегенеративных заболеваний, проявляющихся двигательными и когнитивными расстройствами, поэтому назначение Пантокальцина у этой категории пациентов представляется особенно перспективным. В статье анализируются точки приложения и многообразные эффекты Пантокальцина, а также приводится собственный опыт авторов по его применению у пожилых лиц с нейродегенеративной патологией (болезнь Паркинсона, эссенциальный тремор, спиноцеребеллярные атаксии и др.). Подчеркивается, что в современном ряду ноотропов Пантокальцин является одним из наиболее привлекательных лекарственных средств, он характеризуется незначительным количеством побочных эффектов и может быть рекомендован для широкого применения как в стационарной, так и в амбулаторной практике.

Ключевые слова: нейродегенеративные заболевания, поздний возраст, лечение, Пантокальцин, γ -аминомасляная кислота.

Одной из важнейших медико-социальных тенденций современности является неуклонное увеличение доли лиц пожилого и старческого возраста, особенно в развитых странах. Предполагается, что такая динамика сохранится по крайней мере в следующие 25 лет, а темпы ежегодного прироста пожилого населения достигнут 2,8% в 2025–2030 годах [1]. Пожилой возраст ассоциирован с большим количеством заболеваний и патологических состояний, затрагивающих нервную систему. Возрастная патология – это в первую очередь нейродегенеративные заболевания, такие как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, лобно-височная деменция и др. [2–4].

В настоящее время активно разрабатывается целый ряд инновационных подходов к терапии наиболее широко распространенных нейродегенеративных заболеваний. В их числе можно назвать различные технологии нейромодуляции, использование вакцин с целью инактивации ключевых патологических белков в центральной нервной системе (ЦНС), клеточные репаративные технологии, ме-

тоды генной терапии и др. [5–7]. Однако на сегодняшний день сохраняют свою актуальность и традиционные подходы к лечению нейродегенеративных заболеваний с применением, в зависимости от этиологии, ноотропных препаратов в качестве основной или вспомогательной терапии.

В истории изучения и последующего внедрения в клиническую практику ноотропных препаратов можно выделить ряд этапов. Отправной точкой следует считать открытие Е. Робертсом и С. Франкелем в 1950 г. центральной медиаторной роли γ -аминомасляной кислоты (ГАМК). В дальнейшем, в 1960 г., было установлено, что ГАМК является основным тормозным медиатором ЦНС [8]. Первые синтезированные на основе ГАМК препараты демонстрировали, однако, весьма скромную эффективность в связи с тем, что ГАМК плохо проникает через гематоэнцефалический барьер. Стало очевидным, что дальнейшие исследования должны быть направлены на преодоление этой молекулой гематоэнцефалического барьера.

Следующим этапом стал синтез японскими учеными **гопантеновой (гомопантотеновой) кислоты (ГПК)** – высшего гомолога пантотеновой кислоты, или витамина B_5 . Отметим, что пантотеновая кислота широко распространена в растительном и животном мире (само ее название происходит от греческого слова, означающего “вездесущий”), синтезируется микрофлорой кишечника и играет важную роль в образовании коэнзима А – участника окисления жирных кислот, глюконеогенеза, окислительного декарбоксилирования кетокислот, синтеза стеролов, ацетилхолина, порфиринов, лимонной кислоты в цикле Кребса и других биологических процессов в организме [9]. По сравнению

ФГБНУ “Научный центр неврологии”, Москва.

Елена Александровна Карпова – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. отделения нейрореабилитации и физиотерапии.

Алексей Вячеславович Карбанов – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. научно-консультативного отделения.

Сергей Анатольевич Ключников – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. 5-го неврологического отделения.

Сергей Николаевич Иллариошкин – член-корр. РАН, зам. директора по научной работе, рук. отдела исследований мозга.

Контактная информация: Карпова Елена Александровна, 1694651@mail.ru

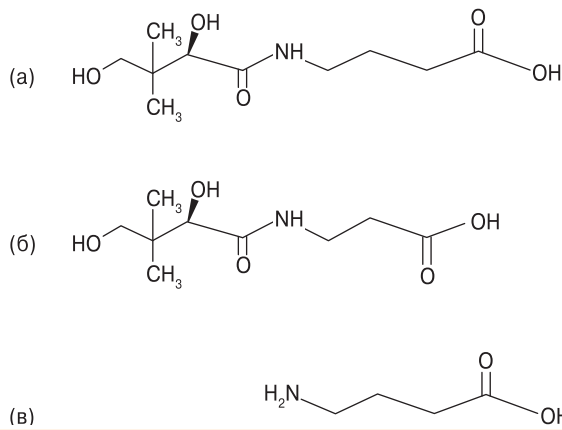


Рис. 1. Химическая структура ГПК (а), пантотеновой кислоты (б) и ГАМК (в).

со структурой пантотеновой кислоты в составе ГПК имеет место одно весьма существенное изменение: β-аланин замещен на ГАМК (рис. 1). В дальнейшем ГПК была идентифицирована в головном мозге животных.

Присутствие ГАМК в составе молекулы ГПК и вдохновило исследователей на ее дальнейшее изучение и модификацию [10, 11]. Экспериментально было установлено, что ГПК легко проникает через гематоэнцефалический барьер и за счет входящей в состав ГАМК оказывает поливалентное воздействие на активность ЦНС. В то же время при добавлении меченой ГАМК к гомогенатам мозга и других тканей *in vitro* образуется ГПК.

Одним из ноотропных препаратов на основе ГПК является **Пантокальцин**, который представляет собой кальциевую соль ГПК. Механизм действия Пантокальцина обусловлен его прямым влиянием на рецептор-канальный комплекс ГАМК_B (рис. 2). Этот комплекс представляет собой метаботропный трансмембранный G-белоксвязанный подтип ГАМК-рецепторов, воздействующий через G-белки на калиевые ионные каналы клетки и играющий ключевую роль в процессе клеточной возбудимости и синаптической передачи [12]. Таким образом, воздействуя на указанный рецепторный комплекс, Пантокальцин вызывает усиление ГАМКергических тормозных процессов. Также предполагается его влияние на другие медиаторные системы мозга (дофаминовую, норадреналиновую, серотониновую, глутаматную) [13].

Мишенью для Пантокальцина как производного ГПК служат разные звенья клеточного метаболизма. Выявлено, что ГПК улучшает утилизацию глюкозы в нейронах коры головного мозга, мозжечка, подкорковых ядер, гипоталамуса; активирует синтез аденозинтрифосфата, белка и РНК; увеличивает энергетический обмен путем влияния на метаболизм трикарбоновых кислот; повышает устойчивость нейронов к гипоксии и ишемическому повреждению; способствует улучшению реактивности церебральных сосудов [14, 15]. Именно в связи с такими комплексными эффектами производных ГПК по отношению к их клиническому спектру в литературе нередко применяется термин

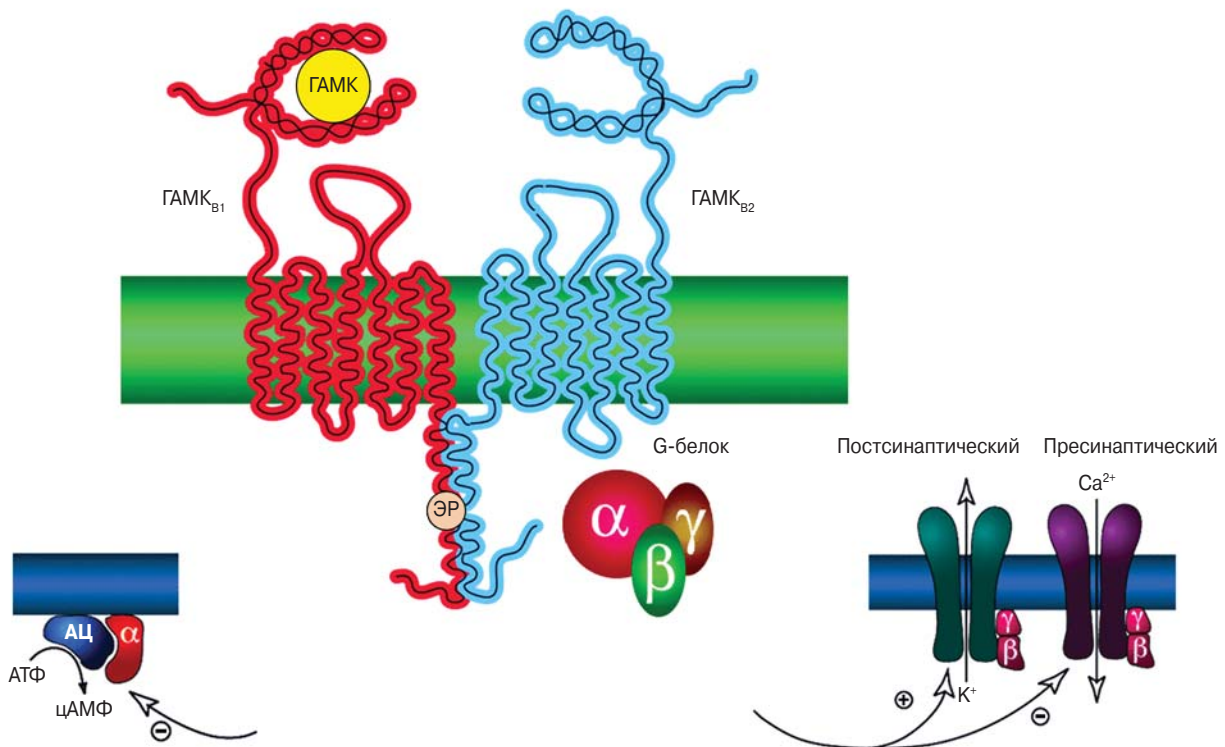


Рис. 2. Схема строения ГАМК_B-рецептора. АТФ – аденозинтрифосфат, АЦ – аденилатциклаза, ГАМК_{B1}, ГАМК_{B2} – субъединицы, цАМФ – циклический аденозинмонофосфат, ЭР – эндоплазматический ретикулум.

“когнитивная реабилитация”, особенно в нейропедиатрической практике [11, 16].

Поступление препарата в мозг несколько отсрочено в сравнении с другими органами и тканями и достигает максимума через 60 мин, однако затем он длительно сохраняется в мозговой ткани, особенно в хвостатом ядре, церебральной коре и мозжечке. В организме наибольшие концентрации создаются в печени, почках, в стенке желудка, коже. При введении в организм ГПК практически не метаболизируется, и в течение 48 ч из организма в неизменном виде выводится 95–98% поступившей дозы (67,5% – почками, 28,5% – с калом) [14].

Высокий терапевтический потенциал Пантокальцина у детей с задержкой психомоторного развития, тиками, синдромом дефицита внимания с гиперактивностью, энурезом, астеноневротическим синдромом, эпилепсией и др. убедительно продемонстрирован в большом количестве исследований [13, 14, 17–19]. Однако этот препарат в силу его ГАМКергической направленности перспективен также в терапии и реабилитации пациентов с нейродегенеративной патологией позднего возраста. Это связано с тем, что ГАМКергические механизмы играют весьма значимую роль в развитии болезни Паркинсона и других нейродегенеративных экстрапирамидных заболеваний. Так, известно, что в функционировании всей экстрапирамидной системы ключевое значение имеет тонкое взаимодействие прямого и непрямого стриопаллидарных путей, нейротрансмиттером которых (в комбинации с субстанцией Р или энкефалином соответственно) выступает ГАМК [20]. В экстрапирамидной системе синхронизация активности индивидуальных нейронов обеспечивается электронным сопряжением между их дендритами, а сила такого сопряжения модулируется ГАМКергическими импульсами из мозжечковых ядер [21]. Предполагается, что в происхождении паркинсонического тремора может иметь значение сдвиг баланса между ГАМКергическими и дофаминергическими влияниями в каудовентральной части GPi (globus pallidus internus – внутренняя часть бледного шара) в сторону дофамина [22]. При эссенциальном треморе также отмечен сложный дисбаланс медиаторных систем, включая повышение содержания глутамата и снижение уровня ГАМК, глицина и серина в цереброспинальной жидкости [23]. В экспериментальных условиях эссенциальный тремор моделируется у животных посредством применения нейротоксина гармалина – производного β-алкалоидов, ингибирующего ГАМК_A-рецепторы и тем самым оказывающего облегчающий эффект на ритмическую активность нижних оливарных ядер [24]. Еще одна модель эссенциального тремора связана с делецией α₁-субъединицы ГАМК_A-рецептора, что сопровождается 50% утратой этих рецепторов в головном мозге, включая моторные пути в стволе, мозжечке, таламусе и базальных ганглиях [25]. Выявлено, что у трансгенных мышей-носителей делеции

α₁-субъединицы ГАМК_A-рецептора развиваются типичные экстрапирамидные осцилляции [26]. Прямым подтверждением роли ГАМК в развитии экстрапирамидных двигательных расстройств служит доказанный клинический эффект при этих заболеваниях ряда лекарственных препаратов, влияющих на ГАМКергическую нейротрансмиссию (клоназепам, примидон, топирамат, габапентин, леветирацетам, зонисамид и др.), что связано с облегчающим действием на постсинаптические ГАМК-рецепторы и торможением на уровне неспецифической таламоретикулярной формации и лимбической системы [27].

С учетом изложенного, выявленный в эксперименте тормозной ГАМК-опосредованный эффект Пантокальцина в сочетании с нейрометаболической, нейропротективной и нейротрофической активностью делает его использование патогенетически оправданным при экстрапирамидных гиперкинезах, ассоциированных с болезнью Паркинсона и другими нейродегенеративными заболеваниями. Свойство Пантокальцина повышать кортикосубкортикальный контроль создает благоприятный фон для действия основных противопаркинсонических препаратов, так как в проявлениях паркинсонизма помимо нейротрансмиттерного дефицита имеет значение общая нейродинамика взаимодействия различных уровней моторной системы [28, 29]. Как и все ноотропы, у этой категории пациентов препарат положительно воздействует на формирование и воспроизведение памятного следа, что приводит к улучшению памяти, восприятия, внимания, мышления, повышению способности к обучению, активации интеллектуальных функций. В то же время для Пантокальцина характерна высокая безопасность с точки зрения рисков возникновения психотических эпизодов, спутанности сознания и других состояний, которые могут наблюдаться у пожилых пациентов с нейродегенеративными заболеваниями при назначении глутаматных антагонистов (амантадин, мемантин), ноотропов в высоких дозах и других психо-/нейростимуляторов [30]. Эта особенность Пантокальцина позволяет расширить окно терапевтических возможностей его применения у лиц старших возрастных групп, особенно при болезни Паркинсона, поскольку специфика патогенеза болезни и проводимого лечения (необходимость комбинации различных противопаркинсонических препаратов, дисбаланс множества нейротрансмиттерных систем и т.д.) диктует необходимость осторожного подхода к назначению любых лекарственных средств центрального действия.

Под нашим наблюдением находилось 18 пациентов (11 мужчин, 7 женщин; средний возраст 59 лет) с различными формами первичного паркинсонизма, эссенциальным тремором, дистонией, спиноцеребеллярными атаксиями, миоклоническим синдромом дегенеративного генеза, хореей Гентингтона, принимавших в составе комплексной терапии Пантокальцин повторными курсами на

протяжении различных периодов – от 2 до 7 лет. Длительность курсов составляла 2–6 мес, доза препарата – от 1,5 до 3 г/сут. На фоне проводимого лечения у ряда пациентов было отмечено положительное влияние препарата на экстрапиримидные гиперкинезы, особенно на тремор и миоклонии. Так, пациенты отмечали, что им стало легче контролировать насильственные движения в эмоционально окрашенных ситуациях, что способствовало улучшению социализации и имело важное психологическое значение. Последнее обстоятельство, в свою очередь, благоприятно сказывалось на течении заболевания и общей динамике реабилитационного процесса, становясь дополнительным фактором уменьшения выраженности гиперкинезов. Важно отметить наблюдавшееся свойство Пантокальцина стабилизировать эмоционально-аффективную сферу, что было особенно заметно у пожилых пациентов: при добавлении Пантокальцина к схеме лечения уменьшался тревожный компонент, настроение становилось более ровным, улучшался сон. При этом проявления общей седации отсутствовали, напротив, уже к концу 2-го месяца лечения могло проявляться мягкое психостимулирующее действие Пантокальцина, которое отмечалось пациентами как улучшение внимания и памяти, что в ряде наблюдений было подтверждено результатами нейропсихологического обследования.

Ни у кого из пациентов, в том числе у лиц старше 70 лет, при приеме Пантокальцина не было выявлено существенных побочных эффектов; лишь в двух случаях отмечены преходящие кожные высыпания, не потребовавшие отмены препарата. Не наблюдалось эпизодов психомоторного возбуждения, повышения артериального давления или других нежелательных явлений, свойственных обычно соединениям из группы психо-/нейростимуляторов. Также ни в одном случае не было зарегистрировано неблагоприятного влияния Пантокальцина на действие других принимаемых препаратов, в том числе на эффективность подобранной ранее многокомпонентной противопаркинсонической терапии. Очевидно, что способность Пантокальцина “встраиваться” в тщательно подобранные схемы лечения представляет собой важное его преимущество по сравнению со многими другими активными нейрометаболическими средствами.

Таким образом, с учетом разнообразия оказываемых фармакологических воздействий, Пантокальцин обладает широким потенциалом в лечении и реабилитации пациентов с неврологическими и психическими заболеваниями различного возраста, в том числе пожилых лиц с нейродегенеративными заболеваниями. Пантокальцин возможно назначать как изолированно, так и в комбинации с другими препаратами. Можно констатировать, что в современном ряду ноотропов Пантокальцин является одной из наиболее привлекательных опций и может быть

рекомендован для применения как в стационарной, так и в амбулаторной практике.

Список литературы

1. World Population Prospects. The 2000 Revision. N.Y., 2001. <http://www.un.org/esa/population/publications/wpp2000/highlights.pdf> Accessed January, 13, 2017.
2. Нейродегенеративные болезни и старение. Руководство для врачей. Под ред. Завалишина И.А., Яхно Н.Н., Гавриловой С.И. М., 2001; 454с.
3. Иллариошкин С.Н. Возрастные расстройства памяти и внимания: механизмы развития и возможности нейротрансмиттерной терапии. Неврологический журнал 2007; 2: 34–40.
4. Иллариошкин С.Н. Конформационные болезни мозга. М.: Янус-К 2003; 248с.
5. Brundin P., Atkin G., Lamberts J.T. Basic science breaks through: new therapeutic advances in Parkinson's disease. Mov Disord 2015; 30: 1521–1527.
6. Селивёрстов Ю.А. Клинические исследования по болезни Паркинсона: что нового? Бюллетень Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений 2016; 1: 22–27.
7. Ставровская А.В., Ямщикова Н.Г., Ольшанский А.С., Бабкин Г.А., Иллариошкин С.Н. Оценка эффектов новых пептидных соединений у экспериментальных животных с токсическими моделями болезни Альцгеймера. Анналы клинической и экспериментальной неврологии 2016; 2: 33–41.
8. Машковский М.Д. Лекарства 20-го века. М.: Новая волна 1998; 320с.
9. Клиническая фармакология по Гудману и Гилману. Под ред. Гилмана А.Г. Т. 4. Пер. с англ. М.: Практика 2006.
10. Werry J.S., Aman M.G., editors. Practitioner's guide to psychoactive drugs for children and adolescents. N.Y.: Plenum Medical; 1993. 350p.
11. Маслова О.И. Тактика реабилитации детей с задержками нервно-психического развития. Русский медицинский журнал 2000; 8: 746–748.
12. Padgett C.L., Slesinger P.A. GABA_B receptor coupling to G-proteins and ion channels. Adv Pharmacol 2010; 58: 123–147.
13. Муратова Н.В. Пантокальцин®: области клинического применения. Русский медицинский журнал 2007; 10: 868–873.
14. Сосина В.Б. Возможности и перспективы применения Пантокальцина в клинической практике. Русский медицинский журнал 2006; 2: 109–111.
15. Студеникин В.М., Шелковский В.И., Балканская С.В. Применение гопантеновой кислоты в нейропедиатрии: 30-летний опыт применения и перспективы. Практика педиатра 2009; 3: 47–51.
16. Маслова О.И., Мамедьяров А.М., Немкова С.А. Когнитивная реабилитация. Доклад на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием “Фармакотерапия и диетология в педиатрии”. М., 2013. https://www.youtube.com/embed/aGPD_W7g0e8?feature=player_detailpage Accessed January, 13, 2017.
17. Зыков В.П. Диагностика и лечение тиков и синдрома Туретта у детей. Русский медицинский журнал 2006; 4: 333–336.
18. Мусатова Н.М. Пантокальцин в лечении синдрома гиперактивности и дефицита внимания. Трудный пациент. Педиатрия 2006; 6: 41–44.
19. Бородин В.И., Будтуева Ф.С. Место Пантокальцина в комплексной терапии энуреза у детей. Трудный пациент. Педиатрия 2006; 9: 33–37.
20. Grimaldi G., Manto M. Tremor: from pathogenesis to treatment. San Rafael (CA): Morgan & Claypool; 2008.
21. Llinas R., Yarom Y. Oscillatory properties of guinea-pig inferior olivary neurons and their pharmacological modulation: an in vitro study. J Physiol 1986; 376: 163–182.

22. Rajput A.H., Sitte H.H., Rajput A., Fenton M.E., Pifl C., Hornykiewicz O. Globus pallidus dopamine and Parkinson motor subtypes: clinical and brain biochemical correlation. *Neurology* 2008; 70(16 Pt. 2): 1403–1410.
23. Mally J., Baranyi M., Vizi E.S. Change in the concentrations of amino acids in CSF and serum of patients with essential tremor. *J Neural Transm* 1996; 103: 555–560.
24. Wilms H., Sievers J., Deuschl G. Animal models of tremor. *Mov Disord* 1999; 14: 557–571.
25. Kralic J.E., Korpi E.R., O'Buckley T.K., Homanics G.E., Morrow A.L. Molecular and pharmacological characterization of GABA(A) receptor alpha1 subunit knockout mice. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 302: 1037–1045.
26. Kralic J.E., Criswell H.E., Osterman J.L., O'Buckley T.K., Wilkie M.E., Matthews D.B., Hamre K., Breese G.R., Homanics G.E., Morrow A.L. Genetic essential tremor in gamma-aminobutyric acid receptor alpha1 subunit knockout mice. *J Clin Invest* 2005; 115: 774–779.
27. Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А. Дрожательные гиперкинезы. Руководство для врачей. М.: Атмосфера 2011; 360с.
28. Obeso J.A., Rodriguez-Oroz M.C., Goetz C.G., Marin C., Kordower J.H., Rodriguez M., Hirsch E.C., Farrer M., Schapira A.H., Halliday G. Missing pieces in the Parkinson's disease puzzle. *Nat Med* 2010; 16: 653–661.
29. Jenner P., Morris H.R., Robbins T.W., Goedert M., Hardy J., Ben-Shlomo Y., Bolam P., Burn D., Hindle J.V., Brooks D. Parkinson's disease – the debate on the clinical phenomenology, aetiology, pathology and pathogenesis. *J Parkinsons Dis* 2013; 3: 1–11.
30. Экстрапиримидные расстройства. Руководство по диагностике и лечению. Под ред. Штока В.М., Ивановой-Смоленской И.А., Левина О.С. М.: МЕДпресс-информ 2002; 608с.

Pantocalcin in Management and Rehabilitation of Patients with Neurodegenerative Disorders

E.A. Karpova, A.V. Karabanov, S.A. Klyushnikov, and S.N. Illarionov

Management of patients with neurodegenerative disorders is a challenging process. Due to late onset and complicated pathogenesis with involvement of multiple neurotransmitter systems, treatment of neurodegenerative disorders demands use of well tolerated medicines with good safety profiles. Pantocalcin is one of that kind of medicines. It is a derivative of hopantenic acid which affects the GABA receptor complex (GABA – γ -aminobutyric acid). GABAergic processes are involved in the pathogenesis of Parkinson disease and other late-onset neurodegenerative disorders with movement and cognitive deficits. For that reason, Pantocalcin can be considered as a promising therapeutic option in that cohort of patients. Pantocalcin's targets and diverse effects are discussed in the paper. Authors' experience of Pantocalcin use in the elderly patients with neurodegenerative disorders (Parkinson disease, essential tremor, spinocerebellar ataxias, etc.) is presented. Among other products with nootropic effects, Pantocalcin has a better safety profile and can be used both in hospitals and within outpatient service.

Key words: neurodegenerative disorders, elderly patients, treatment, Pantocalcin, γ -aminobutyric acid.