

Оценка результатов лечения препаратом «Лейклагин» у больных рассеянным склерозом

1УЗ «9-я городская клиническая больница» г.Минска, 2 УО «Белорусский государственный медицинский университет

Проблема рассеянного склероза (РС) является одной из актуальных в невропатологии. В статье проведено сравнительное изучение клинической эффективности базисной терапии и схемы лечения с применением препарата «Лейклагин» у больных РС. С помощью метода Каплана-Майера показано увеличение вероятности стабилизации неврологических нарушений при РС под воздействием лечения препаратом «Лейклагин».

Ключевые слова: рассеянный склероз, препарат «Лейклагин», метод Каплана-Майера

Рассеянный склероз (РС) - это хроническое прогрессирующее воспалительно - дегенеративное заболевание центральной нервной системы (ЦНС), которое клинически проявляется рассеянной неврологической симптоматикой, патоморфологически – очагами воспаления и демиелинизации с последующим образованием склеротических бляшек в белом веществе головного и/или спинного мозга [1]. Для течения заболевания в большинстве случаев характерны обострения и ремиссии, длительность которых практически не поддается прогнозированию. РС чаще поражает лиц молодого, наиболее трудоспособного возраста, сопровождается значительными трудопотерями и ранней инвалидизацией [2,3]. Морфологической основой болезни является образование очагов разрушения миелина (демиелинизация) белого вещества головного и спинного мозга. При РС одновременно поражается несколько различных отделов нервной системы, что приводит к появлению разнообразной неврологической симптоматики. Активированные Т-клетки проникают через ГЭБ и атакуют антигенпредставляющие клетки (макрофаги и клетки глии). Последние поглощают и презентуют антигены на своей мембране в комплексе с HLA-молекулами класса II, которые соединяясь с рецептором Т-клетки, служат главным звеном в развитии аутоиммунного процесса при РС. Происходит их миграция в очаг поражения, выделяются цитокины провоспалительного характера, нарушается проницаемость ГЭБ, активируются В-клетки и все составляющие гуморального иммунитета, система комплемента, а также моноциты/макрофаги. Последние, продуцируя активные метаболиты кислорода, запускают реакции воспалительного стресса. Результатом являются очаговые разрушения и гибель олигодендроцитов с формированием бляшки [4]. Препарат «Лейклагин» (2-хлор-2'-дезоксиденозин) относится к классу нуклеозидов. Он является аналогом 2-дезоксиденозина, входящего в

состав ДНК, у которого атом водорода во 2-й позиции пуринового гетероцикла замещен на атом хлора. «Лейклагин» проникает через клеточную мембрану с помощью эффективной системы активного транспорта и фосфорилируется клеточными киназами до 5'-трифосфата, который и является его биологически активной формой. Он в определенной мере способен встраиваться вместо дезоксиаденозин-5'-монофосфата в растущую цепь ДНК. При этом после последовательного встраивания двух и более молекул аналога, удлинение цепи ДНК прекращается [6,7,9].

Цель настоящего исследования - провести сравнительное изучение клинической эффективности базисной терапии и схемы лечения с применением препарата «Лейклагин» у больных РС.

Материал и методы исследования

В исследование был включен 101 пациент с верифицированным диагнозом РС по критериям McDonald [8].

Учитывая различные типы клинического течения РС, применение глюкокортикостероидов при эксацербациях заболевания, которые обладают противовоспалительным действием, подавляют продукцию провоспалительных цитокинов, действуют на Т - клеточное звено иммунитета, стабилизируют ГЭБ, с целью выявления особенностей влияния «Лейклагина» на клиническое течение РС, при сравнительной оценке эффективности терапии в основной и контрольной группах, пациенты были разделены на следующие подгруппы: 1-я (А) – пациенты ОГ (20 человек) с рецидивно - ремиттирующим вариантом клинического течения заболевания вне эксацербации; 2-я (В) – пациенты ОГ(41 человек) с прогрессирующими вариантами клинического течения заболевания при отсутствии эффекта от ранее проводимой терапии; 3-я (С) – пациенты КГ(20 человек), получавшие в лечении глюкокортикостероидные гормоны (ГКС); 4-я (D) – пациенты КГ (20 человек), которым проводилась только симптоматическая терапия. Больные с рецидивно-ремиттирующим вариантом клинического течения РС получали «Лейклагин» в виде подкожных инъекций из расчета 0,05 мг/ кг массы в сутки 5-дневными циклами с интервалами в 28 дней (5 курсов терапии). Больные с прогрессирующими вариантами клинического течения РС получали «Лейклагин» в виде внутривенной инфузии на 0.9%-200.0 мл изотонического раствора из расчета 0.1 мг/ кг. массы тела в сутки, ежедневно на протяжении 5 дней. Повторные курсы лечения назначались на 28 день от начала предыдущего цикла, так же проводилось 5 курсов терапии.

По продолжительности, возрастному и половому составу анализируемые группы были сопоставимы (таблица 1). Ближайшие результаты лечения больных РС препаратом «Лейклагин» оценивались по завершении 5 курсов терапии препаратом и через три месяца после лечения. В качестве «конечных точек» на этом этапе исследования были выбраны: степень регресса неврологического дефицита и степень инвалидизации по шкалам Куртцке, EDSS.

Оценка результатов проводилась исходя из средних значений с учетом стандартного отклонения, стандартной ошибки. Для оценки динамики изменений по шкалам и индексам применялись метод непараметрической статистики – критерий Вилкоксона и U-критерий Манна-Уитни. Для статистической обработки данных с использованием приведенных выше критериев использовался пакет прикладных программ STATISTICA- 6.0 в среде WINDOWS XP.

Для эффективного использования всех данных о каждом пациенте исследуемой когорты был применен метод «анализа дожития» (Каплана-Майера) в варианте «анализа времени наступления события» в период наблюдения.

Таблица 1

Клинико - демографическая характеристика больных рассеянным склерозом, включенных в исследование

Сигнифицильный параметр		Исследуемые группы			
		Основная, n=61		Контрольная, n=40	
		1гр (А), n=20 больные РС с рецидивно-релизмирующим типом течения заболевания	2гр (В), n=41 больные РС с прогрессирующим типом течения заболевания	3гр (С), n=20 больные РС, получающие в лечении глюкокортикостероидные гормоны	4гр (D) больные РС, не получающие
Пол [n (%)]	Мужской	9(14.7%)	17(27.8%)	8(20%)	10
	Женский	11(18%)	24(39.5%)	12(30%)	10
Возраст (лет)		38.3 ± 8.69		39.87 ± 11.06	
Среднее ± SD					
Длительность заболевания		10.2±5.61	14.1±5.81	9.25±6.2	11.
Среднее ± SD					
Число exacerbаций	за 1 год до лечения	1.54±0.68	1.06±0.49	1.05±0.6	0.5
	за 2 года до лечения	1.63±0.54	1.47±0.78	1.65±0.68	0.8
Оценка по EDSS в баллах, [n (%)]	1.0-3.0	12(19.7%)	3(4.9%)	6(15%)	3(
	3.5-5.5	8(13.1%)	29(47.6%)	14(35%)	11(
	≥ 6.0	-	9(14.7%)	-	6(

Результаты исследования

Анализ результатов лечения сразу после курса терапии больных с рецидивно - ремитирующим вариантом течения заболевания (1-я группа А) показал статистически достоверное уменьшение степени пареза с $1,86 \pm 0,25$ до $1,73 \pm 0,12$ баллов ($p = 0,03$), координаторных нарушений с $2,2 \pm 0,22$ до $1,93 \pm 0,21$ баллов ($p = 0,04$). Отмечено достоверное снижение степени инвалидизации в основной группе А пациентов с $3,13 \pm 0,27$ до $2,96 \pm 1,02$ баллов ($p = 0,04$). У пациентов с прогрессирующими клиническими типами течения РС (2-я группа В) выявлено статистически достоверное уменьшение степени пареза с $3,04 \pm 0,13$ до $2,85 \pm 0,14$

баллов ($p = 0,01$), уменьшение спастичности с $1,65 \pm 0,11$ до $1,56 \pm 0,12$ баллов ($p=0,04$), снижение степени инвалидизации с $5,01 \pm 0,2$ до $4,86 \pm 0,22$ баллов ($p = 0,005$).

В контрольной группе, получавшей ГКС (3-я группа С), отмечено уменьшение степени пареза с $2,85 \pm 0,24$ до $2,6 \pm 0,22$ баллов ($p = 0,02$), координаторных нарушений с $2,7 \pm 0,16$ до $2,45 \pm 0,15$ баллов ($p = 0,02$) и уменьшение спастичности с $2,0 \pm 0,2$ до $1,6 \pm 0,18$ баллов ($p = 0,002$).

Степень инвалидизации в группе С составила до лечения $5,0 \pm 0,34$ балла, после лечения - $4,65 \pm 0,34$ балла ($p = 0,005$). В контрольной группе, получавшей симптоматическую терапию (4-я группа D), отмечено только снижение степени спастичности с $1,45 \pm 0,16$ до $1,25 \pm 0,17$ баллов ($p = 0,04$). Степень инвалидизации составила до лечения $3,77 \pm 0,25$ балла, после лечения - $3,62 \pm 0,27$ балла ($p = 0,02$).

В период наблюдения в течение трех месяцев для оценки эффективности терапии препаратом «Лейклагин» в основной группе и в контрольных подгруппах был применен метод «анализа дожития» (Каплана-Майера) в варианте «анализа времени наступления события». Вероятность наступления события, в нашем случае – это вероятность длительности существования периода стабилизации неврологического синдрома под влиянием различных видов терапии. Результаты представлены на серии нижеследующих рисунков 1-3.

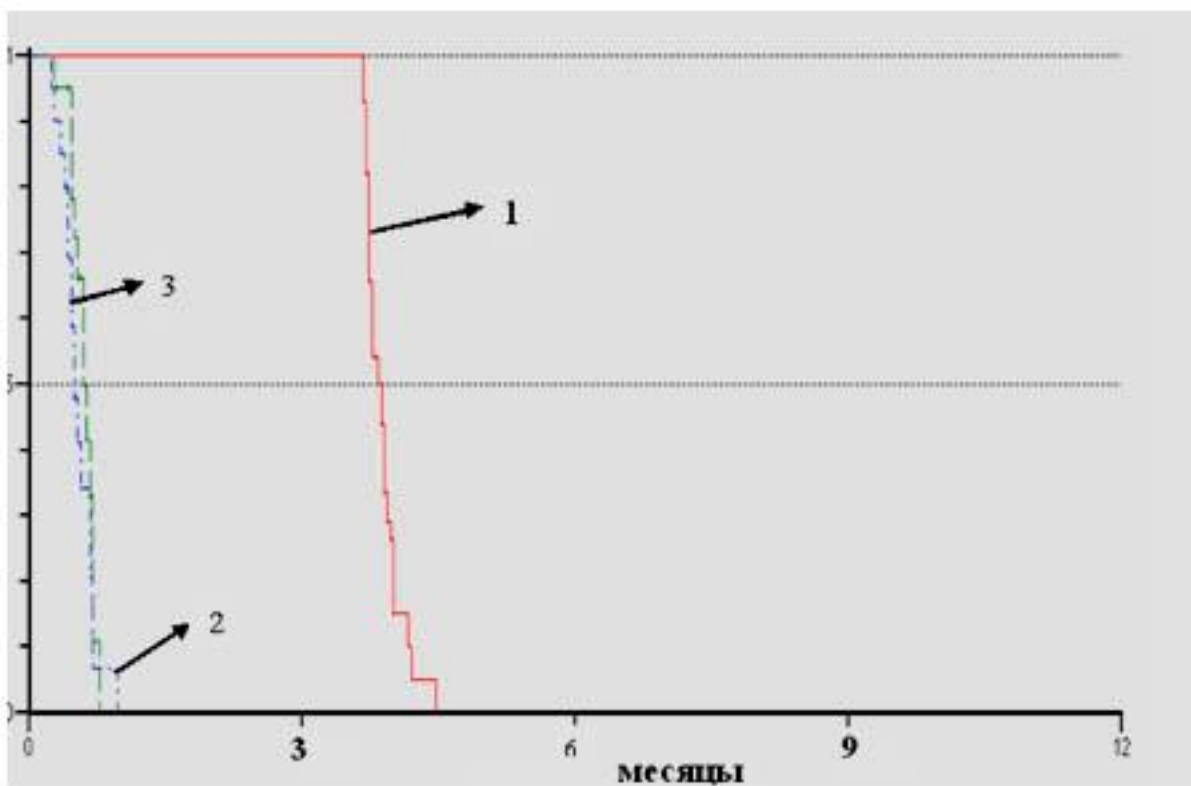


Рисунок 1. Графики времени наступления события (усугубление пирамидных нарушений) у больных, получавших лейклагин и пациентов контрольной группы.

по оси абсцисс – период наблюдения;

по оси ординат – показатель оцениваемой вероятности наступления

события для членов гипотетической когорты:
 кривая 1- пациенты основной группы (А и В);
 кривая 2 – пациенты контрольной группы, получавшие базисную схему терапии и глюкокортикостероиды (С);
 кривая 3 – пациенты контрольной группы, получавшие только базисную схему терапии(Д);

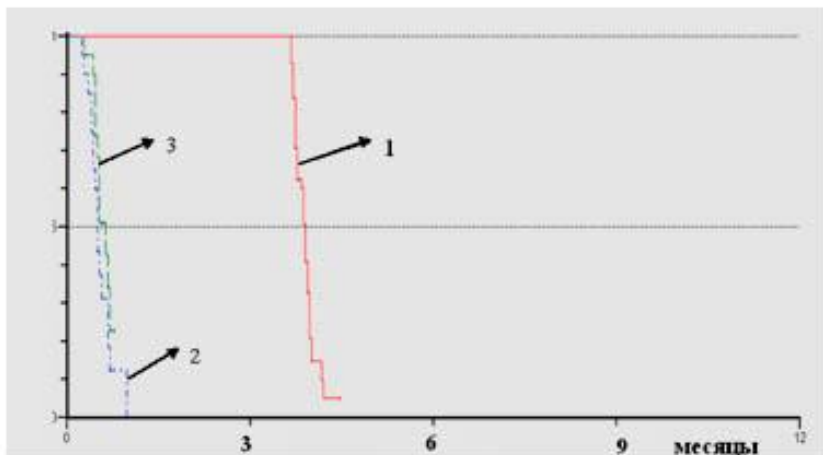


Рисунок 2. Графики времени наступления события (усугубление координаторных нарушений) у больных, получавших лейкладин и пациентов контрольной группы. Обозначения те же, что на рисунке 1

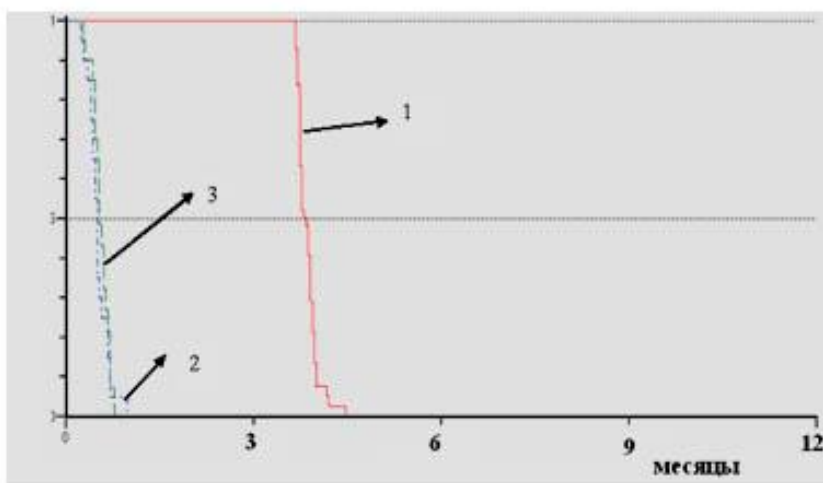


Рисунок 3. Графики времени наступления события (усугубление стволовых нарушений) у больных, получавших лейкладин и пациентов контрольной группы. Обозначения те же, что на рисунке 1

Как следует из анализа данных, представленных на рисунке 1, вероятность стабилизации функционального состояния пирамидной системы у пациентов, получавших лейкладин, превышает таковую у пациентов находящихся на базисной терапии, в том числе с включением в схему глюкокортикостероидов. Во временном выражении это составляет удлинение периода стабилизации пирамидных нарушений у пациентов, которым применяют лейкладин на 1,5-2 месяца, по сравнению с таковым у пациентов контрольной группы.

Из рисунка 2 видно, что вероятность стабилизации координаторных нарушений у больных рассеянным склерозом, находящихся на курсовом

лечении лейккладином, превышает таковую у пациентов, получающих базисную терапию, в том числе с использованием глюкокортикостероидов. Вероятное время удлинение периода стабилизации координаторных нарушений при применении лейккладина составляет 1,3 месяца, по сравнению с вероятным периодом стабилизации указанных нарушений пациентов контрольной группы.

На рисунке 3 представлены расчетные данные вероятности стабилизации стволовых нарушений у больных РС, находящихся на курсовом лечении лейккладином. Очевидно, что вероятное время удлинение периода стабилизации стволовых нарушений при применении лейккладин составляет 1,37 месяца, по сравнению с вероятным периодом стабилизации указанных нарушений пациентов контрольной группы.

При оценке по шкале инвалидизации EDSS после лечения и через 3 месяца в основных группах А и В отмечено достоверное сохранение стабилизации в отличие от контрольных групп С и D (в группе А - $2,7 \pm 0,27$ балла, в группе В - $4,89 \pm 0,22$ балла). Данные представлены на рисунках 4-7.

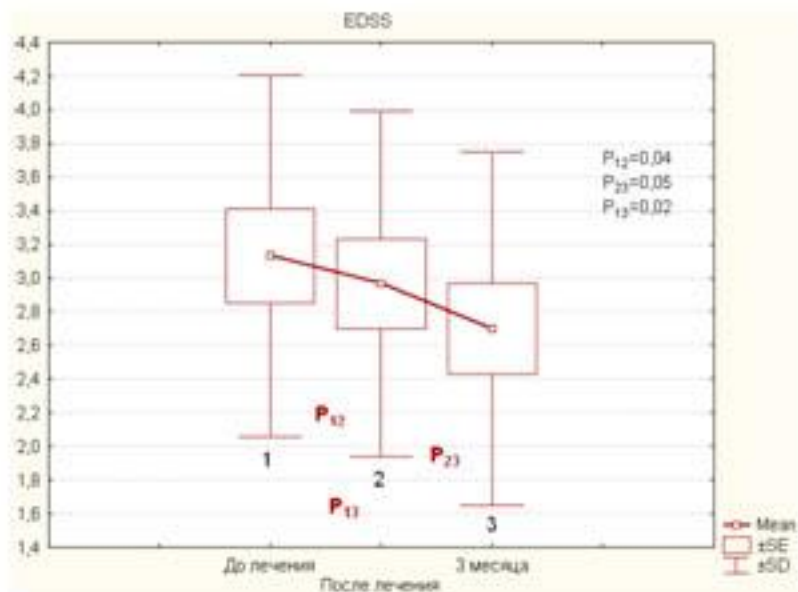


Рисунок 4. Степень инвалидизации в основной группе А в период наблюдения три месяца

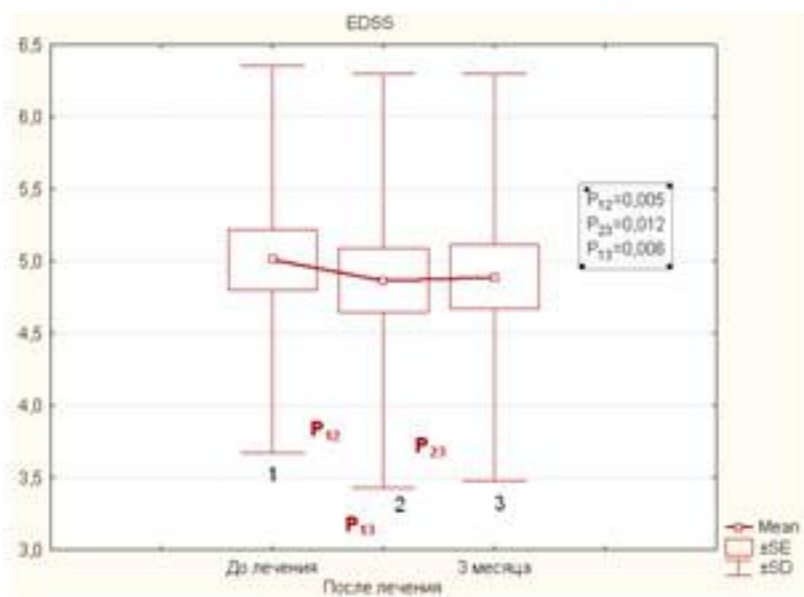


Рисунок 5. Степень инвалидизации в основной группе В в период наблюдения три месяца

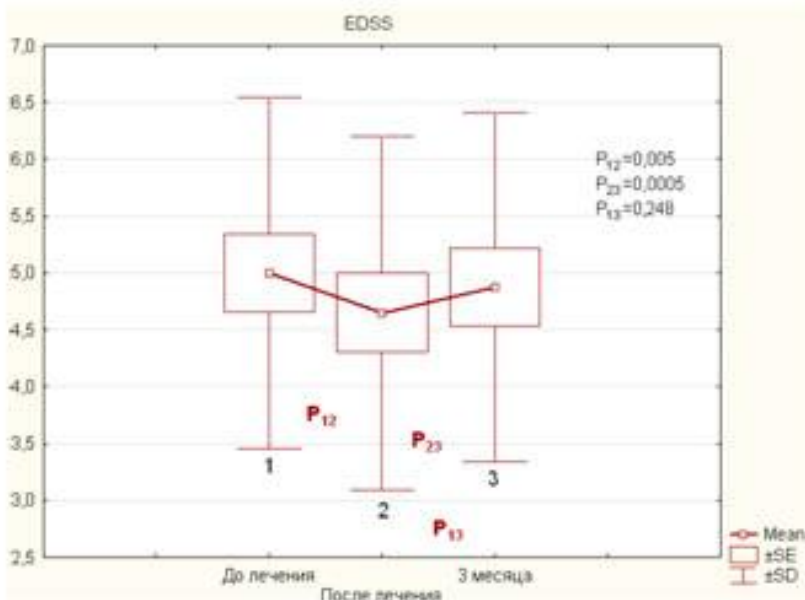


Рисунок 6. Степень инвалидизации в контрольной группе С в период наблюдения три месяца

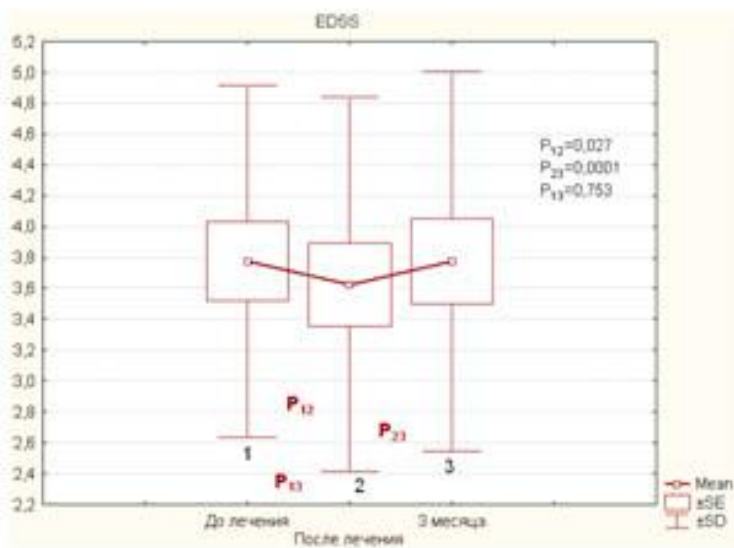


Рисунок 7. Степень инвалидизации в контрольной группе D в период наблюдения три месяца

Обсуждение и выводы

Проблема рассеянного склероза (РС) является одной из актуальных в невропатологии. Отсутствие единого взгляда на этиологические факторы и патогенетические механизмы, поражение лиц молодого трудоспособного возраста, недостаточная эффективность лечения придают этой проблеме важное научно - практическое и социальное значение. Достижения последних лет в патогенетической и симптоматической терапии позволяют исключить РС из списка “некурабельных” неврологических заболеваний. Основными задачами

лечения таких больных являются: купирование обострения заболевания, воздействуя на очаги аутоиммунного воспаления и усиление компенсаторно-приспособительных механизмов; предотвращение и отдаление во времени развития новых обострений, либо уменьшение их выраженности, воздействие на симптомы, затрудняющие возможность выполнять работу, вести привычный образ жизни (симптоматическое лечение), чтобы максимально улучшить качество жизни пациента. Многолетние фундаментальные исследования РС свидетельствуют на сегодняшний день о непрерывности течения при нем иммунопатологического процесса с постоянным повышением активности мононуклеарной системы в условиях стойкого повышения проницаемости гематоэнцефалического барьера. Спектр клеточных и гуморальных факторов, участвующих в осуществлении иммунопатологического процесса при этом заболевании очень широк, и включает аутореактивные клоны, антигенпрезентирующие клетки, все виды глиальных и эндотелиальных клеток, систему про- и противовоспалительных цитокинов, адгезивных молекул, обеспечивающих процессы миграции и межклеточного взаимодействия, иммуноглобулины и иммунные комплексы и др. [3,4,5]

Основной мишенью терапевтических опций является воздействие на иммунную систему как по неспецифическому пути (системная иммуносупрессия при использовании цитотоксических препаратов), так и при помощи иммуномодуляции с целью подавления воспалительного процесса, который, как отмечалось выше, приводит к демиелинизации. Данные проведенного нами исследования по оценке ближайших результатов лечения больных РС препаратом «Лейкладин» позволяют сделать следующие выводы:

1. С помощью метода Каплана - Майера по оцениваемым по Куртцке функциональным системам в основных группах (А – пациенты с рецидивно - ремитирующим вариантом клинического течения заболевания и группы В - пациенты с прогрессирующими вариантами клинического течения заболевания), в отличие от контрольных подгрупп, отмечается увеличение вероятности стабилизации на 1-1,5 месяца неврологических нарушений, сопровождающих РС, под воздействием лечения лейкладином в течение периода наблюдения 3 месяца.
2. При оценке по шкале инвалидизации EDSS после лечения и через 3 месяца в основных группах отмечено сохранение стабилизации по исследуемому показателю.
3. При оценке по шкале Куртцке в основной группе А выявлено статистически достоверное уменьшение степени пареза и координаторных нарушений; в основной группе В выявлено статистически достоверное уменьшение степени пареза и уменьшение спастичности.

Полученные данные позволяют рекомендовать препарат «Лейкладин» у больных с различными вариантами течения РС для улучшения клинического течения заболевания и сохранения стабилизации в

неврологическом статусе.

Авторы выражают благодарность главному врачу УЗ«9-я городская клиническая больница г. Минска» В.С. Кушниренко и заместителю главного врача Т.А. Каменецкой за создание благоприятных условий для проведения клинического изучения препарата «Лейкладин».

Литература

1. Войтов, С. А. Рассеянный склероз: диагностика и лечение / С. А. Войтов, В. В. Ващилин, Г. Д. Ситник // Неврология и нейрохирургия в Беларуси. 2009. № 1. С. 18–31.
2. Гусев, Е. И. Рассеянный склероз: от новых знаний к новым методам лечения / Е. И. Гусев, А. Н. Бойко // Российский медицинский журнал. 2001. № 1. С. 4–10.
3. Гусев, Е. И. Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания / Е. И. Гусев, И. А. Завалишин, А. Н. Бойко. М: Миклош., 2004. 540 с.
4. Завалишин, И. А. Патогенез и лечение рассеянного склероза / И. А. Завалишин, Т. Д. Жученко, А. В. Пересадова // Вестник Российской АМН. М., 2001. № 7. С. 18–22.
5. Столяров, И. Д. Рассеянный склероз: нейроиммунопатогенез, иммунодиагностика и иммунотерапия / И. Д. Столяров [и др.] // Нейроиммунология. 2003. Т. I, № 1. С. 32–36.
6. Beutler, E. The treatment of chronic progressive multiple sclerosis with cladribine / E. Beutler [et al.] // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 1996. V. 93, № 4. P. 1716-1720.
7. Grieb, P. Treatment of multiple sclerosis with cladribine (2-CdA), a new immunosuppressant agent. Theoretical basis and preliminary results / P. Grieb, Z. Stelmasiak // Neurol. Neurochir. Pol. 1995. V. 29, № 1. P. 69–76.
8. Polman, C. H. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria" / C. H. Polman [et al.]. Ann Neurol. 2005; 58(6):840–846.
9. Rice, G. P. Cladribine and progressive MS: clinical and MRI outcomes of a multicenter controlled trial. Cladribine MRI study group / G. P. Rice, M. Filippi, G. Comi // Neurology. 2000. Vol. 54, № 5. P. 1145–1155.