

УДК 616.832-004.2-08

ПРОСПИДИН КАК БАЗИСНОЕ СРЕДСТВО ЛЕЧЕНИЯ ПРОГРЕССИРУЮЩЕГО ТЕЧЕНИЯ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

Т.М.Шамова, Я.Я.Гордеев

УО «Гродненский государственный медицинский университет»



ШАМОВА Татьяна Михайловна - доцент кафедры неврологии ГГМУ, кандидат медицинских наук, доцент, тел. раб. 78-49-80



ГОРДЕЕВ Яков Яковлевич - заведующий кафедрой неврологии ГГМУ, член-корреспондент Белорусской АМН, доктор медицинских наук, профессор

Представлены результаты лечения больных прогрессирующим рассеянным склерозом синтетическим цитостатическим препаратом проспидином. Проведено сравнительное исследование эффективности влияния проспидина, циклофосфамида и дексаметазона на динамику неврологических проявлений заболевания и показателей гормонально-иммунного статуса организма. Установлен более стойкий положительный терапевтический результат (по катамнезу) с минимальным воздействием препарата на гормонально-иммунный профиль при данном заболевании.

Ключевые слова: рассеянный склероз, терапия, проспидин, иммунология, гормоны.

The results of treatment of the patients with progressive multiple sclerosis by synthetic cytostatic medication – Prospidinum have been presented. The comparative research into influence of prospidinum, cyclophosphamid and dexamethasone on dynamics of MS neurologic manifestations and immuno-hormonic status indices has been carried out. The obtained data testify to more persistent positive therapeutic result (by catamnesis) with minimal effect of the medication on immuno-hormonic profile in this disease.

Key words: multiple sclerosis, treatment, prospidinum, cellular humoral immunity, cortisol, thyroid hormones.

Терапия рассеянного склероза (РС) при вторично и первично прогрессирующем течении заболевания представляет собой сложную и далекую от разрешения задачу. Актуальность данного вопроса становится понятной, если учесть, что указанные варианты течения РС являются основной причиной инвалидизации, потери трудоспособности и ухудшения качества жизни больных РС. В мировой практике не существует единого мнения о терапевтических подходах при прогрессирующем течении РС. Если при медленно прогрессирующем течении заболевания считается нецелесообразным назначение синтетических иммунодепрессоров [3], то при неуклонно прогрессирующем течении предпочтительнее отдается препаратам цитостатического и антипролиферативного действия, таким, как аза-

тиоприн [13], циклофосфамид [12], циклоспорин [3, 11]. Однако длительное использование этих лекарственных средств вызывает выраженные побочные эффекты, что существенно ограничивает их применение. Поэтому поиск цитостатических препаратов с менее выраженными побочными влияниями представляет актуальную задачу.

Целью настоящего исследования явилось изучение терапевтической эффективности проспидина в сравнении с другими вариантами лечения вторично - и первично-прогрессирующего РС и его влияния на некоторые показатели иммунного и гормонального статуса организма.

Материалы и методы исследования

Для достижения поставленной цели обследованы больные РС, находившиеся на стационарном

лечении в клинике неврологии за период 1980-2000 гг. Достоверный РС устанавливали с учетом диагностических критериев, рекомендованных S.Poser et al. с уточнениями J.Kurtzke [10]. Всем больным проводили нейроофтальмологическое и отоневрологическое обследование. Дополнительно с диагностической целью использовали компьютерную визоконтрастометрию, рентгено-компьютерную и магнитно-резонансную томографию.

Аналізу терапевтической эффективности были подвергнуты лица, страдающие РС не менее 1-го года, у которых наблюдалось вторично- или первично-прогрессирующее течение заболевания. Критериями прогрессирующего течения служили: отсутствие явно зарегистрированной ремиссии в течение года при первичной манифестации заболевания без выраженных признаков обострения и стабилизации патологического процесса (первично-прогрессирующий РС), прогрессирование заболевания на фоне очередного обострения не менее 3-х месяцев с отсутствием эффекта от кортикостероидной терапии (вторично-прогрессирующий РС). Результаты лечения оценивали по шкале оценки неврологического дефицита. В основу применяемой оценочной системы положена глубина двигательного дефекта - основного фактора, инвалидизирующего больного. Шкальные оценки представлены в десятичной системе, что при математической обработке полученных данных позволило объективно оценить степень индивидуального органического дефицита со стороны нервной системы, а также в определенной группе обследуемых. Воспроизводимость оценочных критериев проверяли путем обследования одного больного группой специалистов с последующей математической обработкой полученных индивидуальных карт (коэффициент ошибки 1,2-3,8%).

В качестве базисного препарата в комплексной терапии РС впервые использован проспидин - препарат, обладающий антиметаболическим, цитостатическим действием со слабо выраженными иммунодепрессантными свойствами [4,7,8]. Проспидин вводили парентерально по 100 мг в сутки, на курс лечения - 2.0 - 3.0 г. Эффективность проспидина сравнивали с результатами лечения РС другими способами лечения (дексаметазоном, циклофосфамидом, дексаметазоном в комбинации с циклофосфамидом и дексаметазоном с проспидином, симптоматическими средствами).

Дексаметазон назначали по 16-24 мг в/м ежедневно

но в течение 5 дней с дополнительным приемом препарата внутрь по нисходящей схеме по 6 - 4 - 2 - 1 табл./сутки по 7 дней (продолжительность курса лечения - 4 недели).

Циклофосфамид назначали по 200 мг в/м ежедневно или через день (на курс лечения 3.0 - 6.0 г) с еженедельным контролем гематологической картины. При резком падении количества лейкоцитов (менее $2 \cdot 10^9/л$) дополнительно использовали анаболические стероиды. Глюкокортикоиды и цитостатические препараты применяли с учетом показаний и противопоказаний к их использованию.

Симптоматическая терапия включала: витамины группы «В», салуретики, вазоактивные, антихолинэстеразные и антиспастические препараты.

Иммунологическую реактивность организма изучали по тестам, рекомендуемым для первичного обследования больных с предполагаемым иммунодефицитным состоянием [2, 6]. Исследование гормонов (кортизола, трийодтиронина, тироксина, тироксинсвязывающего глобулина) в сыворотке крови осуществляли радиоиммунологическим методом на счетчике гамма-излучения «Гамма-12» с помощью наборов для иммунохимического анализа ИБОХ НАНБ. Обследовано 143 больных РС и 48 доноров, сопоставимых по возрастным показателям. Полученный цифровой материал обработан при помощи пакета прикладных статистических программ (Statistica. Versio 6.0).

Результаты и обсуждение

Результаты исследования терапевтической эффективности анализируемых вариантов терапии прогрессирующих форм РС представлены в таблице 1.

После курса терапии дексаметазоном, проспидином, а также сочетанием дексаметазона с цитостатическими препаратами получено снижение индекса органического дефицита на 14-33% от исходного уровня. Применение симптоматической терапии не оказывало влияния на индекс органического дефицита у больных РС. Наиболее эффективным оказалось использование дексаметазона в сочетании с циклофосфамидом и в меньшей степени при лечении проспидином в сочетании с дексаметазоном.

Таблица 1. Результаты лечения прогрессирующих форм РС

Способы терапии	Кол-во больных	Органический дефицит (в баллах)			Катамнез (через 10-12 мес.)	
		Исходный уровень	После лечения	Регресс (%)	Орг. дефицит	Регресс (%)
СТ	67	179	168	-6,25	218	+21,6*
Д	43	204	179	-14,2*	224	+9,81
Д + Ц	39	213	141	-33,2*	187	-12,3*
Д + П	64	208	156	-25,5*	164	-21,2*
П	18	196	152	-22,5*	158	-19,6*

*коэффициент достоверности $p < 0,05$ по сравнению с показателями исходного уровня; СТ - симптоматическая терапия; Д - дексаметазон; Д+Ц - дексаметазон+циклофосфамид; Д+П - дексаметазон+проспидин; П - проспидин.

саметазоном. Степень достоверности полученных результатов подтверждается тем, что лечение проводилось в группах больных РС с приблизительно одинаковым исходным уровнем органического дефицита ($M = 203 \pm 3,92$, колебания 218-165), что по шкале нетрудоспособности соответствовало 2-й степени тяжести (по 3-х степенной градации). Эта категория больных наиболее показательна с точки зрения достоверности диагноза и выраженности неврологической органической симптоматики.

Изучение катамнеза больных РС с регистрацией индекса органического дефицита через 10-12 месяцев показало более стойкий положительный результат после курса терапии с применением проспирина. Применение дексаметазона в сочетании с цитостатическими препаратами по предлагаемой схеме вызывало клиническую стабилизацию патологического процесса у больных с вторично- и первично-прогрессирующим течением РС при негативном результате симптоматической терапии и лечении одним глюкокортикоидом.

Представляло интерес проследить динамику неврологических симптомов в группах больных РС при различных вариантах проводимой терапии (таблица 2).

Использование проспирина в качестве базисного препарата у больных РС приводило к более значительному регрессу органической симптоматики в двигательной, чувствительной и координаторной сферах. При этом наиболее существенные изменения под влиянием проспирина имели место со стороны нарушений координации (54,5-63,1% регресса) и расстройства функции мочевого пузыря (44,0-51,7% регресса), чего не наблюдали при других вариантах лечения. Несмотря на то, что при оценке органического дефицита получен высокий процент регресса после проведения курса лечения дексаметазоном в сочетании с циклофосфамидом, при использовании проспирина положительные результаты имели место со

стороны тех функциональных систем, поражение которых в основном инвалидизирует больных РС

Лечение РС проспирином в единичных случаях (1,8%) сопровождалось возникновением побочных эффектов, таких, как парестезии, головная боль, головокружение, тошнота. Указанные расстройства возникали в начале цикла лечения, не требовали отмены препарата и, как правило, регрессировали в течение 2-3 дней на фоне проведения терапии,

т.е. носили преходящий характер. По данным Н.И. - Переводчиковой [7], осложнения на фоне парентерального введения проспирина возникают при использовании большой дозы препарата (300-1000 мг в сутки).

Механизм действия проспирина до настоящего времени полностью не выяснен. Большинство исследований проведено у онкологических больных и при экспериментальных опухолях. Противоречивы сведения о влиянии указанного препарата на иммунный статус организма. Согласно исследованиям Л.Н.Фелитис и соавт. [8], проспирин не обладает иммуносупрессивной активностью, не предотвращает развития гемолитической болезни у мышей и не оказывает влияния на естественное течение экспериментального аллергического энцефаломиелита. Другими авторами [1] отмечено некоторое угнетение иммунного статуса организма при ревматоидном артрите. Однако во всех указанных случаях проспирин применяли в составе комплексной терапии (кортикостероиды, гипертермия) [4].

Нами проведено исследование влияния проспирина на морфологический состав крови и иммунногормональный профиль у больных РС (таблица 3).

Введение проспирина не оказывало существенного влияния на морфологический состав крови. Отмечено снижение уровня супрессоров на 28,0-48,1% от исходного уровня с возрастанием коэффициента отношения CD4+/CD8+ на 40,4-74,8%. Комбинированное применение проспирина и дексаметазона приводило к снижению уровня IgG в сыворотке крови. При лечении одним цитостатиком этот эффект не проявлялся. Под влиянием проспирина в сыворотке крови больных РС снижался уровень тироксина и тироксинсвязывающего глобулина. Коэффициент соотношения Т3/Т4 при этом повышался. Уровень кортизола не изменялся. При введении дексаметазона и проспирина уровень кортизола снижался на 50,4%.

Таблица 2. Регресс органической симптоматики (в баллах) по основным функциональным системам при различных вариантах лечения

Функциональные системы	Д		Д + Ц		Д + П		П		СТ	
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
Двигательная ***	104	90,1* -14,4	93,0	67,0* -18,1	98,0	62,0* -36,9	102	74,0* -27,4	108	110
Чувствительная ***	30,0	24,7	30,0	19,0* -46,8	32,0	15,5* -51,7	26,5	20,2	19,2	20,7
Координаторная ***	35,5	27,7* -21,9	29,0	24,5	31,0	11,5* -63,1	34,0	15,5* -54,5	31,0	25,8* -16,7
Черепные нервы ***	31,7	21,7* -31,5	21,0	13,0* -38,0	20,5	15,5	18,5	12,4	13,8	10,7
Тазовые функции ***	16,2	10,9* -32,7	13,2	10,5	14,5	7,00* -51,7	13,4	7,50* -44,0	15,5	14,0
Психопатологические симптомы	15,1	15,1	13,0	12,0	12,5	12,0	12,5	12,0	12,9	17,0

* - коэффициент достоверности $p < 0,05$ по сравнению с показателями исходного уровня.

1 - до лечения; 2 - после лечения; *** - регресс органической симптоматики в процентах от исходного уровня.

Таблица 3. Влияние проспирина на иммуно-гормональный профиль больных рассеянным склерозом

Показатели	Дексаметазон+проспирин		Проспирин	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
CD3+	58,8	57,7	60,1	57,4
CD4+	52,3	50,8	53,0	50,2
CD8+	13,9	10,0*	14,2	7,37*
CD4+/CD8+	3,68	5,17*	3,82	6,68*
CD16+	31,3	31,7	31,3	31,4
CD22+	7,62	6,25	6,68	5,56
IgG	12,1	10,3*	11,6	10,5
IgM	1,57	1,74	1,98	1,87
IgA	2,32	2,51	2,29	2,56
IgG/IgM	9,07	7,93	5,78	5,60
FAG	26,1	26,4	26,5	28,5
COR	439	226*	392	376
T3	1,00	1,16	1,09	1,23
T4	74,3	59,0*	76,2	54,3*
TSG	16,5	15,0	16,8	12,4*
T3/T4	0,015	0,022*	0,014	0,023*
T4/TSG	5,09	4,39	4,49	4,36

* - достоверность <0,05; CD3 – Т лимфоциты общие (%); CD16+ - NK-клетки (%); CD4+-хелперы (%); CD8+-супрессоры (%); CD22+ - В-лимфоциты (%); IgG-иммуноглобулин G (г/л); IgA-иммуноглобулин А (г/л); IgM-иммуноглобулин М (г/л); FAG-фагоцитарная активность нейтрофилов (%); COR-кортизол (нмоль/л); T3-трийодтиронин (ммоль/л); T4-тироксин (нмоль/л); TSG-тироксинсвязывающий глобулин (мкг/мл).

Известно, что проспирин снижает выход K⁺ и Na⁺ из клетки, угнетает активность фермента аденилатциклазы. Селективное цитостатическое действие проспирина по отношению к опухолевой клетке реализуется через угнетающее действие на РНК-синтезирующую способность ДНК [5,9].

В связи с вышеизложенным можно предположить, что в механизме лечебного действия проспирина при прогрессирующих формах РС играет роль его мембраностабилизирующее действие и способность тормозить синтез РНК.

Выводы

1. Применение проспирина в качестве базисного средства в комплексной терапии прогрессирующих форм РС вызывает более выраженный и стойкий положительный эффект как непосредственно после курса терапии, так и в отдаленном периоде, оказывая стабилизирующее влияние на патологические изменения в основных функциональных системах, инвалидизирующих больного (двигательной, координаторной сферах и регуляции функции тазовых органов).

2. Проспирин не вызывает осложнений, требующих отмены препарата, не изменяет морфологический состав крови и функциональную активность надпочечников при выраженном воздействии на супрессорное звено клеточного иммунитета, синтез тироксина и тироксинсвязывающего глобулина.

3. Применение проспирина в комплексной терапии вторично- и первично-прогрессирующего РС является методом выбора терапевтического воздействия, имеющим преимущество перед другими цитостатическими препаратами.

Литература

1. Бененсон Е.В., Немцов Б.В., Краснова С.Л. Новое базисное средство проспирин в терапии ревматоидного артрита. К оценке клинической эффективности и механизма действия проспирина // Терапев. архив. - 1986. - Т.58. -N12. - С.103-108.
2. Воробьев Е.И., Петров Р.В., Покровский В.М. Программа иммунологического обследования в системе массовых медицинских осмотров населения // Иммунология. - 1985. - N 5. - С.5-7.
3. Гусев Е.И., Демина Т.Л., Бойко А.Н. Рассеянный склероз. – Москва, 1997. –463 с.
4. Давыдов В.Ф., Яхонтов Н.Е., Пугачев В.Ф. Иммунный статус при сочетанном применении микроволновой гипертермии и проспирина у животных с перививаемыми опухолями //Мед. радиология. - 1987. - Т.32. - N10. - С.56-58.
5. Ершова Ю.А., Макаров В.Б., Чернов В.А. Цитогенетическое действие проспирина // Химико-фармацевт. журнал. - 1977. -Т.117. - N12. - С.14-18.
6. Новиков Д.К. Справочник по клинической иммунологии и аллергологии. - Минск: Беларусь, 1987. - 223 с.
7. Переводчикова Н.И., Личиницер М.Р., Акышбаев А.А. Клинико-фармакологическое изучение проспирина //Вопр. онкол. - 1983. - N2. - С.51-56.
8. Филитис Л.Н., Першин Г.Н. Об иммунодепрессивной активности проспирина // Фармакол. и токсикол. - 1977. - Т.1. - С.89-92.
9. Чернов В.А., Геодакян С.В. О роли плазматической мембраны в механизме противоопухолевого действия проспирина // Химико-фармацевт. журнал -1976. - Т.10. - N12. - С.7-13.
10. Kurtzke J. Multiple sclerosis: What's in a name? // Neurology - 1988. - V.38. - P.309-313.
11. Rudge P., Koetsier J., Mertin J. Randomized double blind controlled trial of cyclosporin in multiple sclerosis //J. Neurol., Neurosurg., Psychiatry –1989.-V.52.-P.559-565.
12. Weiner H.,Mackin G.,Orav E. Intermittent cyclophosphamide pulse therapy in progressive multiple sclerosis: final report of Northeast Cooperative Multiple Sclerosis Group //Neurology – 1993.-V.43.-P.910-918.
13. Yudkin P., Ellison G., Ghezzi A. Overview of azathioprine treatment in multiple sclerosis // Lancet –1991.-V.338.-P.1051-1055.

Resume

PROSPIDINUM - BASIC MEDICATION IN TREATMENT OF PROGRESSIVE MULTIPLE SCLEROSIS

T.M. Shamova, Y.Y. Gordeev
Grodno State Medical University

The efficiency of prospidinum in treatment of the progressive forms of multiple sclerosis was studied. It proved to be more effective than dexamethasonum and cyclophosphamidum.