

## ПРИМЕНЕНИЕ МИТОКСАНТРОНА В СОЧЕТАНИИ С КОРТЕКСИНОМ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПРОГРЕДИЕНТНОГО РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА



*Н.П. ВОЛОШИНА, В.В. ВАСИЛОВСКИЙ, М.Е. ЧЕРНЕНКО*  
Институт неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины, г. Харьков

Рассеянный склероз (РС) является распространенным аутоиммунным демиелинизирующим заболеванием центральной нервной системы, которым страдают более миллиона человек во всем мире. РС — наиболее частая нетравматическая причина инвалидизации лиц молодого, а в последнее время и подросткового возраста.

Морфологически РС характеризуется перивентрикулярной инфильтрацией белого вещества мононуклеарными клетками и макрофагами, демиелинизацией, астроцитарной пролиферацией и глиозом, а также повреждением аксонов и гибелью олигодендроцитов [8]. Вначале у большинства пациентов заболевание носит ремиттирующий характер, который со временем может трансформироваться в неблагоприятный, прогрессирующий тип течения. У части пациентов заболевание с самого начала носит прогрессивный характер — первично-прогрессивный тип течения. Ремиттирующее течение и вторично-прогрессирующее течение (ВПТ) рассматриваются как различные стадии одного патологического процесса, в то время как первично-прогрессирующий тип (ППТ) течения РС предполагает наличие специфических патогенетических механизмов, при которых доминирует первичное поражение олигодендроцитов и нервных волокон [6].

Несмотря на то что РС был описан более 150 лет назад, только в конце прошлого века стали возможны эффективные методы патогенетического лечения этого заболевания. Это связано прежде всего с углублением знаний в области биохимии, иммунологии патологического процесса, усовершенствованием методов нейровизуализации, а также появлением стандартизированных методик оценки эффективности того или иного способа лечения заболевания. В настоящее время рассеянный склероз рассматривается не только как демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы, но и как нейродегенеративное заболевание. Единого взгляда на патогенез РС, а также на механизмы

формирования прогрессивного течения РС нет. Известно, что заболевание опосредовано миелин-реактивными Т-клетками, принадлежащими к Т-хелперам 1-го типа, то есть к подтипу CD4+ Т-клеток, продуцирующему провоспалительные цитокины: интерферон- $\gamma$ , фактор некроза опухоли  $\alpha$ , интерлейкин-2 [5]. В начале обострения РС происходит системная активация Т-хелперов, которые в результате приобретают способность проходить через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) [4]. Проникнув в мозг, они распознают антигены миеллина, получают дополнительный активационный сигнал, продуцируют хемокины и таким образом привлекают и активируют макрофаги и микроглию — эффекторы демиелинизации и аксонального повреждения [12]. Наблюдается избирательная очаговая деструкция миеллина волокон белого вещества ЦНС при относительной сохранности большинства аксонов, однако при продолжительном и тяжелом течении заболевания часть аксонов подвергается полному распаду [4]. Поражение все большего числа аксонов в ходе повторных обострений ведет к накоплению стойкого неврологического дефицита и прогрессированию РС. Существенное значение в развитии нейродегенерации при РС и других заболеваниях ЦНС имеет оксидантный стресс и локально продуцируемые продукты перекисного окисления, тесно связанные с активностью иммунопатологического процесса [7]. В многочисленных исследованиях была продемонстрирована роль увеличения продукции свободных радикалов и/или снижения антиоксидантной защиты мозга как одного из возможных механизмов повреждения ткани при РС [3]. Гиперпродукция свободных радикалов приводит к разрушению клеточных мембран и ДНК олигодендроцитов и нейронов [11].

Таким образом, применение препаратов, обладающих нейротрофическим, антиоксидантным эффектом, проникающих через ГЭБ, является важным компонентом патогенетической терапии различных поражений

ЦНС, в том числе и РС. В отличие от большинства нейродегенеративных заболеваний пациенты с РС могут быть выявлены на начальных стадиях заболевания, что способствует раннему началу модифицирующей течения заболевания терапии и снижению нейродегенеративных процессов, приводящих к прогрессированию заболевания и инвалидизации пациента. В настоящее время существует шесть модифицирующих течения заболевания препаратов, одобренных для лечения РС [7]. К препаратам первой линии относятся: интерферон бета-1a (авонекс и ребиф), интерферон бета-1b (бетаферон), глатирамера ацетат (копаксон). К препаратам второй линии — митоксантрон (новантрон, неоталем), натализумаб (тизабри). Стандартом терапии обострений и прогрессирования РС является назначение гормонотерапии, которая уменьшает длительность обострения, восстанавливает пораженные демиелинизирующим процессом функции ЦНС, нормализует проницаемость ГЭБ, но не влияет на течение заболевания в дальнейшем.

Исключительно важным является вопрос терапии прогрессивного течения РС. Если для больных с ремиттирующим течением препаратами выбора являются интерфероны, глатирамера ацетат, иммуноглобулины, то эффективность их при прогрессивных типах течения весьма дискуссионна, особенно если речь идет о больных с высокими баллами инвалидизации, при агрессивном течении заболевания с быстрым накоплением неврологического дефицита. Курс кортикостероидов, обладающих мощным противовоспалительным действием, существенно уменьшает объем мозга, видимо из-за противоотечного эффекта [9], и не влияет на объем очагов атрофии на Т1-изображениях, так называемых «черных дыр» [10], то есть на активность локального нейродегенеративного процесса.

С учетом того, что нейропротекция при РС должна быть направлена как на подавление воспаления и антигенспецифических и неспецифических иммунологических реакций, так и на другие возможные механизмы повреждения нервных волокон, нейронов и олигодендроцитов, нами была предпринята попытка комплексного воздействия на патологический процесс при прогрессивном РС. Комплексная терапия включала в себя кортикостероидные препараты, цитостатики, нейропротекторные препараты. Препаратом выбора для лечения прогрессивного рассеянного склероза является цитостатик митоксантрон (неоталем, новантрон). По химической структуре (наличие антрахинонового ядра) имеет элементы сходства с противоопухолевыми антрациклиновыми антибиотиками (доксорубин, рубомицин). Митоксантрон (дигидроксиантрацендион) активен при лечении острого миелобластного лейкоза и у взрослых, и у детей, острого резистентного лейкоза, неходжкинской лимфомы и рака молочной железы. За счет его миелосупрессорного эффекта, и в частности действия на патогенетически значимые при рассеянном склерозе CD4+ Т-клоны лимфоцитов, митоксантрон может использоваться в качестве патогенетической терапии рассеянного склероза. Митоксантрон тормозит

синтез РНК и ДНК за счет высокоаффинного встраивания в их структуру с последующей блокировкой синтеза, вызывает аберрацию хромосом и образующихся связей между цепями ДНК за счет действия на топоизомеразу II. По сравнению с другими цитостатиками, которые также используются для лечения РС (азатиоприн, имуран, метотрексат), митоксантрон при достижении адекватного терапевтического эффекта обладает меньшей выраженностью побочных явлений, которые чаще всего носят транзиторный характер [1].

В качестве препарата, обладающего нейропротекторными свойствами, был выбран кортексин. Чрезвычайно важным вопросом при назначении нейропротекторной терапии является способность препарата проникать через ГЭБ. Кортексин представляет собой лиофилизат, содержащий низкомолекулярные активные нейропептиды и L-аминокислоты, молекулярный вес которых не превышает 10 000 дальтон, что достаточно для проникновения через ГЭБ. Кортексин обладает тканеспецифическим многофункциональным действием на головной мозг, что проявляется в метаболической регуляции, нейропротекции, функциональной нейромодуляции, нейротрофической активности. Повышает эффективность энергетического метаболизма клеток мозга, улучшает внутриклеточный синтез белка. Кортексин регулирует процессы перекисного окисления липидов в клетках головного мозга, снижает образование свободных радикалов кислорода, таких как супероксид и NO, которые вырабатываются клетками воспаления и опосредуют демиелинизацию и повреждение ГЭБ путем окисления липидов и миелина. Свободные радикалы также могут играть большую роль и в процессе запуска фагоцитоза миелина макрофагами [13]. Препарат устраняет дисбаланс тормозных и возбуждающих аминокислот, регулирует уровень серотонина и допамина, стимулирует репаративные процессы в головном мозге, восстанавливает биоэлектрическую активность, не оказывая избыточного активирующего влияния.

Цель исследования заключалась в том, чтобы оценить влияние сочетанного применения митоксантрона и кортексина на течение патологического процесса и темпы развития инвалидизации при вторично-прогрессирующем РС.

Под нашим наблюдением находились 105 больных рассеянным склерозом (табл. 1). Диагноз был установлен в соответствии с критериями McDonald (2005). У всех пациентов было диагностировано прогрессивное течение РС: у 87 — вторично-прогрессивный тип, у 18 — первично-прогрессивный тип течения. У 56 человек применялась комбинация митоксантрона и кортексина, у остальных (49) — митоксантрон. Наблюдение велось в течение полугода. В случае прогрессирования заболевания пациенту назначался курс пульс-терапии ГКС (метилпреднизолон) 1000 мг внутривенно капельно в течение 3–7 дней.

Неврологический статус пациентов оценивался согласно функциональным критериям Ч. Позера. У всех пациентов наблюдались нарушения со стороны пирамидной системы, тяжесть которых варьировала от 2 бал-

Таблица 1. Распределение больных в зависимости от типа течения и получаемой терапии

| Тип течения, количество больных   | Назначаемые препараты |                          |
|-----------------------------------|-----------------------|--------------------------|
|                                   | Митоксантрон          | Митоксантрон + кортексин |
| Вторично-прогрессирующее (n = 87) | 39                    | 48                       |
| Первично-прогрессирующее (n = 18) | 10                    | 8                        |
| Всего больных (n = 105)           | 49                    | 56                       |

Таблица 2. Структура неврологических нарушений у больных РС

| Клинико-неврологические проявления |                          | Распределение больных по типу течения заболевания |                                     |            |                                     |            |  |
|------------------------------------|--------------------------|---|-------------------------------------|------------|-------------------------------------|------------|--|
|                                    |                          | Абс. число  | ППТ, n <sub>1</sub> = 18;<br>% ± m% | Абс. число | ВПТ, n <sub>2</sub> = 87;<br>% ± m% | Абс. число | Все больные, n <sub>0</sub> = 105;<br>% ± m% |
| 1                                  | Зрительные нарушения     | 15  | 83,3 ± 9,6                          | 73         | 83,9 ± 4,3                          | 88         | 83,8 ± 3,9                                   |
| 2                                  | Стволовые нарушения      | 17  | 94,4 ± 5,5                          | 81         | 93,1 ± 2,8                          | 98         | 93,3 ± 2,5                                   |
| 3                                  | Пирамидные нарушения     | 18  | 100                                 | 87         | 100                                 | 105        | 100  |
| 4                                  | Мозжечковые нарушения    | 18  | 100                                 | 87         | 100                                 | 105        | 100  |
| 5                                  | Чувствительные нарушения | 10  | 55,5 ± 15,7                         | 65         | 74,7 ± 5,3                          | 75         | 71,4 ± 5,2                                   |
| 6                                  | Сфинктерные нарушения    | 16  | 88,8 ± 7,8                          | 83         | 95,4 ± 2,2                          | 99         | 94,2 ± 2,3                                   |
| 7                                  | Ментальные нарушения     | 18  | 100                                 | 69         | 79,3 ± 4,8                          | 87         | 82,8 ± 4,0                                   |

лов (минимальные нарушения — снижение мышечной силы в одной или двух конечностях до 4 баллов по шкале VMRC) до 4 баллов (выраженный пара- или гемипарез, умеренный тетрапарез со снижением мышечной силы в трех или четырех конечностях до 3 баллов по шкале VMRC).

Также у всех пациентов были диагностированы изменения со стороны мозжечковой функциональной системы в виде умеренной (3 балла) или грубой (4 балла) атаксии туловища и конечностей, умеренной или грубой атаксии при ходьбе, невозможности выполнять координированные движения (5 баллов). При исследовании мозжечковой системы учитывался тот факт, что у большинства пациентов выраженность парезов влияла на исследование координаторных функций.

Как при ВПТ (83,9 ± 4,3 %), так и при ППТ (83,3 ± 9,6 %) наблюдались зрительные нарушения в виде снижения остроты зрения, сужения полей зрения, скотомы, височной деколорации, атрофии зрительных нервов.

Практически у всех пациентов (у 94,4 ± 5,5 % при ППТ и у 93,1 ± 2,8 % при ВПТ) определялись нарушения со стороны стволовых функций в виде снижения объема движений глазных яблок от легкого (1 балл) до умеренного или выраженного пареза глазодвигательных мышц (3–4 балла), нистагма разной степени выраженности, тригеминальных болей, слабости лицевой мускулатуры, частичной или полной потери слуха, дизартрии, дисфагии (табл. 2).

Нарушения чувствительности были представлены расстройством болевой, температурной, проприоцептивной чувствительности, парестезиями, симптомом Лермитта у 74,7 ± 5,3 % при ВПТ и у 55,5 ± 15,7 % при ППТ.

Нарушения со стороны тазовых органов были выявлены у 95,4 ± 2,2 % при ВПТ и у 88,8 ± 7,8 % при ППТ и проявлялись как недержанием мочи, императивными позывами на мочеиспускание, так и задержкой при мочеиспускании вплоть до необходимости катетеризировать мочевого пузыря.

Ментальные нарушения в виде эйфории или депрессии, снижения когнитивных функций, утомляемости наблюдались у всех пациентов с ППТ и в 79,3 ± 4,8 % случаев при ВПТ.

Митоксантрон разводился в 200 мл физиологического раствора NaCl и вводился внутривенно капельно из расчета 12,0 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела с частотой один раз в месяц.

Кортексин в дозе 10 мг растворялся в воде для инъекций и вводился внутримышечно два раза в сутки ежедневно на протяжении 10 дней.

Критерии выбора пациентов для лечения митоксантроном:

1. Подтвержденный клинически и лабораторно диагноз РС.
2. Возраст пациентов старше 18 лет.
3. Наличие у пациента первично- или вторично-прогрессирующего типа течения РС.
4. Исходный уровень лейкоцитов у пациента не ниже  $3,0 \times 10^9/\text{л}$ .
5. Отсутствие у пациента панцитопении, почечной, печеночной недостаточности или тяжелых манифестных инфекций.
6. Применение вне периода беременности или кормления грудью.
7. Отсутствие у пациента индивидуальной непереносимости препарата.

Эффективность терапии оценивалась по следующим параметрам:

1. Темпы прогрессирования заболевания, длительность этапов стабилизации.
2. По данным исследования неврологического статуса.
3. Прогрессирование инвалидизации по шкале EDSS (табл. 3).

Как видно из табл. 3, применение митоксантрона при ППТ оказало стабилизирующее действие на патологический процесс с незначительным снижением сте-

**Таблица 3. Динамика балла инвалидизации в зависимости от типа течения и получаемой терапии**

| Вид терапии, тип течения заболевания |     | Динамика балла по шкале EDSS          |                                       |  |
|--------------------------------------|-----|---------------------------------------|---------------------------------------|--|
|                                      |     | Средний балл по EDSS в начале лечения | Средний балл по EDSS через три месяца | Средний балл по EDSS через шесть месяцев |
| Митоксантрон                         | ВПТ | 5,9                                   | 5,8                                   | 5,5                                      |
|                                      | ППТ | 6,4                                   | 6,4                                   | 6,2                                      |
| Митоксантрон + кортексин             | ВПТ | 6,3                                   | 5,9                                   | 5,2                                      |
|                                      | ППТ | 6,2                                   | 6,0                                   | 5,7                                      |

пени инвалидизации (0,2 балла). Несколько лучшая динамика наблюдалась в группе больных ВПТ, в которой балл по шкале EDSS снизился на 0,4. Снижение степени инвалидизации более чем на один балл наблюдалось в группе больных с ВПТ, которые на протяжении полугодия получали митоксантрон в комбинации с кортексином. В группе пациентов с ППТ, получавших митоксантрон и кортексин, снижение балла инвалидизации через шесть месяцев составило 0,5. Следует отметить, что в группе больных, принимавших кортексин, снизились явления астении, наблюдалось улучшение интеллектуально-мнестических функций.

У всех пациентов ежемесячно осуществлялся мониторинг показателей клинических анализов крови и мочи, биохимических показателей функции печени, электрокардиографических показателей. За весь период наблюдения значимых отклонений в клинических, биохимических, электрокардиографических показателях выявлено не было. При введении кортексина побочных эффектов зарегистрировано не было. Наиболее часто при введении митоксантрона встречались тошнота, рвота в первые 24 часа после введения препарата (75 % больных), которые купировались введением церукала, мотилиума. В группе больных, которые получали кортексин, указанные выше симптомы развивались в 53 % случаев. Наименьшее количество побочных эффектов при введении митоксантрона наблюдалось у больных, получивших комбинацию пульс-терапии кортикостероидами и кортексина (37 %).

В результате проведенного исследования была доказана эффективность применения митоксантрона в сочетании с кортексином для лечения прогрессивного типа течения РС. В группах больных, получавших комбинацию митоксантрона и кортексина, наблюдалось регрессирование неврологической симптоматики, в то время как изолированное применение митоксантрона оказывало преимущественно стабилизирующее действие. Существенное влияние кортексин оказал на ментальную функциональную систему в виде улучшения когнитивных функций, снижения явлений утомляемости, астении. Предшествующая введению митоксантрона пульс-терапия кортикостероидами в сочетании с последующим назначением кортексина снижает частоту развития побочных эффектов в виде симптомов интоксикации.

Учитывая современные представления, рассматривающие РС не только как демиелинизирующее, но и как нейродегенеративное заболевание, применение препаратов, обладающих нейропротекторным, нейротрофическим, антиоксидантным действием, их сочетание с иммуномодулирующей и иммуносупрессивной терапией представляется перспективным, требующим дальнейшего изучения направлением в терапии РС.

## Литература

1. Волошина Н.П., Васильевский В.В., Черненко М.Е. Применение препарата митоксантрон (Еbewe) в терапии больных с прогрессирующим типом течения рассеянного склероза // Украинський вісник психоневрології. — 2005. — Т. 13, вип. 3(44).
2. Гусев Е.И., Бойко А.Н. Рассеянный склероз: от изучения иммунопатогенеза к новым методам лечения. — Москва: ООО «Губернская медицина», 2001. — 128 с.
3. Одинак М.М., Бисага Г.Н., Зарубина И.В. Новые подходы к антиоксидантной терапии при рассеянном склерозе // Журн. неврол. и псих. Спецвыпуск «Рассеянный склероз». — 2002. — 72-75.
4. Рассеянный склероз. Избранные вопросы теории и практики / Под ред. И.А. Завалишина, В.И. Головкина. — Москва, 2000. — 640 с.
5. Lassman H., Bruck W., Lucchinetti C. Heterogeneity of multiple sclerosis pathogenesis: implications for diagnosis and therapy // Trends. Mol. Med. — 2001. — 7. — 151-121.
6. Luccinetti C., Bruck W., Parisi J. et al. A quantitative analysis of oligodendrocytes in multiple sclerosis lesions: a study of 113 cases // Brain. — 2000. — 122. — 2279-2295.
7. Moosman B., Behl C. Antioxidants as treatment for neurodegenerative disorders // Expert Opin. Investing Drugs. — 2002. — 11. — 1407-1435.
8. Raine C. Demyelinating diseases // Textbook of Neuropathology. — 3<sup>rd</sup> ed. / R. Davis and D. Robertson, editors. — Baltimore: Williams & Wilkins, 1997. — 627-714.
9. Rao A.B., Richert N., Howard T. et al. Methylprednisolone effect on brain volume and enhancing lesions in MS before and during INF-1b // Neurology. — 2002. — 59. — 688-694.
10. Sharrack B., Hughes R.A.C., Morris R.W., et al. The effect of oral and intravenous methylprednisolone treatment on subsequent relapse rate in multiple sclerosis // J. Neurol. Sci. — 2000. — 173. — 73-77.
11. Smith K.J., Kapoor R., Hall S.M., Davies M. Electrically active axons degenerate when exposed to nitric oxide // Ann. Neurol. — 2001. — 49. — 470-476.
12. Trapp B.D., Peterson J., Ransohoff R.M. et al. Axonal transection in lesions of multiple sclerosis // N. Engl. J. Med. — 1998. — 338. — 278-285.
13. Van der Craen M., Declercq W., Van den Brande I. et al. The proteolytic procaspase activation network: an in vitro analysis // Cell. Death. Differ. — 1999. — 6. — 1117-1124. □