

Gydymo beta interferonais įtaka išsėtinei skleroze sergančių pacientų emocinei būklei, nuovargiui bei gyvenimo kokybei

B. Viesulaitė
L. Aleknaitė
G. Kaubrys
R. Kizlaitienė
V. Budrys

*Vilniaus universiteto Medicinos
fakulteto Neurologijos ir
neurochirurgijos klinika,
VUL SK Neurologijos centras*

Santrauka. *Įvadas.* Įvairūs klinikiniai tyrimai rodo, kad gydymas beta interferonais (IFN beta) yra veiksmingas sergant remituojančia-recidyvuojančia išsėtinės sklerozės forma (RRIS). Yra įrodyta, kad IFN beta retina ligos paūmėjimų dažnį, lėtina progresavimą bei slopina naujų demielinizacijos židinių susidarymą centrinėje nervų sistemoje. Ligos eigą modifikuojančio gydymo įtaka pacientų emocinei būklei, nuovargiui ir gyvenimo kokybei nepakankamai ištirta, atliktų tyrimų rezultatai prieštaringi. Todėl šio darbo tikslas buvo įvertinti gydymo IFN beta įtaką RRIS sergančių pacientų emocinei būklei, nuovargiui ir gyvenimo kokybei.

Pacientai ir tyrimo metodai. Buvo ištirtos dvi RRIS sergančių pacientų grupės – 31 pacientas, atitinkantis gydymo IFN beta kriterijus ir laukiantis eilėje gydyti IFN beta (IFN- grupė), ir 29 pacientai, gydomi IFN beta (IFN+ grupė). Apklausėme ir 30 sveikų kontrolinių asmenų (kontrolinė grupė). Grupės buvo panašios pagal amžių ir lytį. Vertinome tiriamųjų emocinę būklę (HAD skalė), specifinį išsėtinei sklerozei nuovargį (FDS skalė), gyvenimo kokybę (SF-36 klausimynas). Sergantieji RRIS buvo ištirti ir neurologiškai – jų negalios laipsnis vertintas pagal EDSS skalę.

Rezultatai. Sudėtinio fizinio gyvenimo kokybės rodiklio (PCS, SF-36) balų vidurkis statistiškai patikimai skyrėsi tarp grupių – geriausia fizinė gyvenimo kokybė buvo kontrolinės grupės (51 balas), blogiausia – IFN- grupėje (39,7 balo). Sudėtinis psichinis gyvenimo kokybės rodiklis (MCS, SF-36) buvo patikimai geresnis kontrolinėje grupėje, lyginant su IFN- (47,9 vs 40,5), bei IFN+ grupėje, lyginant su IFN- (47,6 vs 40,5).

Nerimo simptomai (HAD nerimo poskalė) patikimai ryškesni buvo IFN- grupėje (8,3 balo), lyginant su kontroline (5,6; $p = 0,005$) bei IFN+ (6,1; $p = 0,02$) grupėmis. Depresijos simptomai (HAD depresijos poskalė) ryškiausi buvo IFN- grupėje (5,1) ir patikimai skyrėsi, lyginant su kontroline grupe (3,1; $p = 0,04$), tačiau tarp RRIS pacientų grupių depresijos gilumas reikšmingai nesiskyrė. Specifinis išsėtinei sklerozei nuovargis (FDS skalė) buvo labiau išreikštas IFN- grupėje (6,7), lyginant su IFN+ grupe (3,7; $p = 0,008$).

Daugelio faktorių tiesinės regresijos analizė parodė veiksnius, turinčius svariausią įtaką RRIS pacientų fizinei bei psichinei gyvenimo kokybei. Nuovargis, nerimas, depresija ir negalios laipsnis buvo nepriklausomai susiję su blogesne gyvenimo kokybe. IFN+ grupėje fizinei gyvenimo kokybei svarbiausią įtaką turėjo negalios laipsnis ($\beta = -0,443$, $p < 0,05$) ir nerimas ($\beta = -0,378$, $p < 0,05$), IFN- grupėje – specifinis išsėtinei sklerozei nuovargis ($\beta = -0,526$, $p < 0,01$). Psichinei gyvenimo kokybei IFN+ grupėje svariausią įtaką turėjo depresija ($\beta = -0,508$, $p < 0,05$), IFN- grupėje – tiek depresija ($\beta = -0,363$, $p < 0,05$), tiek nerimas ($\beta = -0,476$, $p < 0,01$) buvo reikšmingi veiksniai.

Išvados. Recidyvuojančios-remituojančios išsėtinės sklerozės gydymas beta interferonais pagerina fizinį ir psichinį gyvenimo kokybės rodiklius. Patikimos gydymo beta interferonais įtakos depresijai nenustatėme. Gydymas beta interferonais gali mažinti nerimą sergant recidyvuojančia-remituojančia išsėtinės sklerozės forma. Vartojant beta interferoną, sumažėja išsėtinei sklerozei būdingas specifinis nuovargis, reikšmingai veikiantis tiek fizinei, tiek psichinei pacientų gyvenimo kokybei.

Raktažodžiai: išsėtinė sklerozė, beta interferonai, gyvenimo kokybė, nerimas, depresija, nuovargis.

Adresas:

Gintaras Kaubrys
VUL SK Neurologijos centras
Santariškių g. 2, LT-08661 Vilnius
Tel. (8 5) 236 52 20, el. paštas: gintaras.kaubrys@santa.lt

Neurologijos seminarai 2007; 11(31): 20–27

Santrumpos: **IFN beta** – beta interferonai; **IS** – išsėtinė sklerozė; **RRIS** – recidyvuojanti–remituojanti išsėtinės sklerozės forma; **SSGK** – su sveikata susijusi gyvenimo kokybė; **EDSS** – išplėstinė negalios įvertinimo skalė; **HAD** – nerimo ir depresijos skalė; **HAD_N** – nerimo ir depresijos skalės nerimo poskalė; **HAD_D** – nerimo ir depresijos skalės depresijos poskalė; **INF+** – gydymą beta interferonais gaunančių tiriamųjų grupė; **INF-** – gydymo interferonais negaunančių išsėtine skleroze sergančių tiriamųjų grupė; **SF-36** – trumpoji 36 klausimų su sveikata susijusios gyvenimo kokybės vertinimo klausimyno forma; **FDS** – nuovargį apibūdinanti skalė; **PCS** – sudėtinis fizinės gyvenimo kokybės rodiklis; **MCS** – sudėtinis psichinės gyvenimo kokybės rodiklis.

ĮVADAS

Su sveikata susijusia gyvenimo kokybe (toliau – SSGK) sergant išsėtine skleroze (toliau – IS) susidomėta palyginti neseniai – pirmasis straipsnis publikuotas 1992 metais [1]. SSGK samprata apima tuos gyvenimo kokybės ar funkcionavimo aspektus, kuriuos veikia asmens sveikatos būklė. IS sergančiųjų pasitenkinimas gyvenimu yra prastesnis ne tik lyginant su sveikais asmenimis, bet ir su kai kuriomis kitomis lėtinėmis ligomis sergančiais pacientais, pavyzdžiui, lėtinėmis uždegiminėmis žarnyno ligomis, reumatoidiniu artritu, epilepsija, cukriniu diabetu [2]. IS normalų asmens fiziologinį funkcionavimą veikia įvairiais aspektais: per neurologinę simptomatiką, neuropsichiatrinę patologiją (kognityvinių funkcijų ir nuotaikos sutrikimus) ir kitus veiksnius (pvz., nuovargį) [3].

Sergantieji IS dažniau nei bendra populiacija bei kiti lėtinėmis ligomis ar lėtinėmis neurologinėmis ligomis sergantys pacientai patiria **emocijų sutrikimų**, dažniausiai pasireiškiančių depresija. Tarp šių pacientų 7,5 karto dažniau pasitaiko mėginimų nusižudyti, lyginant su sveikais asmenimis [4]. Net 50% IS pacientų iki 59 metų amžiaus patiria didžiąją **depresiją**, kuri gali pasireikšti bet kuriame ligos klinikinės eigos etape – tiek remisijos, tiek paūmėjimo, progresavimo metu [5]. Depresinio spektro sutrikimų etiologija, sergant IS, nėra visiškai suprata. Manoma, kad ji yra daugiaveiksni – svarbūs psichologiniai, socialiniai ir neurobiologiniai veiksniai, galima ir imunologinių bei genetinių veiksnių įtaka [6]. **Depresija** yra svarbus veiksnys sergančiųjų IS gyvenimo kokybei ir gali būti netgi pačiu svarbiausiu gyvenimo kokybę lemiančiu veiksmu. Pastaruoju metu labai susidomėta galimu beta interferonu (toliau – IFN beta) vaidmeniu paūminant depresiją sergantiems išsėtine skleroze [7].

Išsėtinei sklerozei labai būdingas simptomas – **specifinis nuovargis**, kurį anksčiau ar vėliau patiria didžioji dalis pacientų. Šis nuovargis kinta pagal temperatūrą taip pat, kaip ir demielinizacijos nulemta neurologinė simptomatika: padidėjus aplinkos ar kūno temperatūrai, nuovargis sustiprėja. Dažnai jis yra lėtinis ir išlieka tol, kol tęsiasi liga [8]. Kol kas labai nedaug žinoma apie šio nuovargio patofiziologinius mechanizmus. Daugėja duomenų, kad nuovar-

gio patogenezėje svarbus vaidmuo tenka centrinėms disfunkcijoms [9].

IS yra sunkiai prognozuojamos eigos liga – pacientams psichologiškai sunku gyventi laukiant paūmėjimų ir neišvengiamos invalidizacijos tolimesnėje ar visai artimoje ateityje [2]. Tyrimai rodo, kad klinicistai labiausiai būna susirūpinę neurologiniais IS simptomais, tačiau pacientai kaip svarbiausius veiksnius, lemiančius jų gerbūvį, linkę įvardinti funkcinį apribojimą, kognityvinių funkcijų sutrikimus ir emocines problemas [3].

Išsėtinės sklerozės **gydymas** skirstomas į veikiantį imuninius procesus ir simptominių. Imuninius procesus veikiančiam gydymui priklauso imunosupresinis paūmėjimų gydymas, generalizuota imunosupresija (greitai progresuojančioms ligos formoms) ir ligos eigą modifikuojantis gydymas. Klinikinėje praktikoje iš ligos eigą modifikuojančių vaistų (imunomoduliatorių) grupės vartojami 4 vaistai – du IFN beta-1a preparatai, IFN beta-1b ir glatiramero acetatas.

IFN beta klinikinėje praktikoje pradėti naudoti 1993 metais, kai buvo publikuoti pirmojo klinikinio tyrimo rezultatai [10], patvirtinti vėlesnėmis studijomis [11, 12]. Nustatyta, kad IFN beta gydant recidyvuojančią–remituojančią IS (toliau – RRIS), jie retina paūmėjimus, lėtina ligos progresavimą ir slopina naujų demielinizacijos židinių CNS susidarymą.

Daugumos klinikinių IS gydymo IFN beta tyrimų tikslas buvo nustatyti preparato poveikį fizinės negalios progresavimui, nes gydymo tikslas yra stabilizuoti ar sustabdyti negalios progresavimą. Negaliai įvertinti įvairiuose tyrimuose dažniausiai naudojama specialiai išsėtinei sklerozei pritaikyta išplėstinė negalios įvertinimo skalė (angl. EDSS, *Expanded Disability Status Scale*), t. y. vertinami fiziniai ligos požymiai. Ligos progresavimas vertinamas ir pagal radiologinius pokyčius. Rice GP su bendraautoriais 2001 m. atlikta visų iki tol atliktų dvigubai aklų, placebo kontroliuojamų randomizuotų RRIS gydymo IFN beta tyrimų analizė (remiantis Cochrane duomenų baze) parodė, kad iš visų autorių kriterijus atitikusių 7 tyrimų (atrinktų iš 208 publikacijų) nė viename nebuvo vertinama gydymo IFN beta įtaka gyvenimo kokybei [13].

Vis dėlto su sveikata susijusios gyvenimo kokybės vertinimas turėtų būti vienas iš klinikinių tyrimų rezultatų vertinimo matų, greta sveikatos pablogėjimo ir negalios vertinimo. Rezultatų vertinimas, remiantis SSGK rodikliais, ne tik leidžia pasverti gydymo duodamą naudą ir jo šalutinius poveikius, bet ir suteikia galimybę įvertinti paties paciento požiūrį į gaunamą gydymą [14].

Nors IS sergančiųjų pacientų gyvenimo kokybė vis plačiau tyrinėjama, IS gydymo poveikis pacientų gyvenimo kokybei, emocinei būklei, nuovargiui yra mažai ištirtas, o publikuotų tyrimų rezultatai prieštaringi.

DARBO TIKSLAS

Šio darbo tikslas yra nustatyti gydymo beta interferonu įtaką išsėtinei skleroze sergančiųjų pacientų emocinei būklei, nuovargiui ir gyvenimo kokybei.

1 lentelė. Tiriamųjų demografiniai duomenys, negalios laipsnis ir ligos trukmė.

		IFN+	IFN-	Kontrolė
Tiriamųjų skaičius		29	31	30
Amžius (metai)		30,6 ± 8,5 (19 ÷ 52)	32,4 ± 9,0 (18 ÷ 51)	28,2 ± 7,1 (19 ÷ 48)
Lytis	Moterys	19 (65,5%)	19 (61,3%)	18 (60,0%)
	Vyrai	10 (34,5%)	12 (38,7%)	12 (40,0%)
EDSS (balai)		2,4 ± 1,0 (1,0 ÷ 5,5)	2,4 ± 1,4 (0,5 ÷ 6,0)	
Trukmė (mėn.) nuo dgn.		45,3 ± 31,1 (4 ÷ 112)	48,8 ± 65,8 (3 ÷ 228)	

Nurodyti rodiklių (amžius, EDSS, ligos trukmė nuo diagnozės) vidurkiai ± standartiniai nuokrypiai; skliausteliuose pateikiami reikšmių intervalai.

PACIENTAI IR TYRIMO METODAI

Tyrimas buvo atliktas Vilniaus universitetinės ligoninės Santariškių klinikose (toliau – VUL SK) 2005 m. sausio–kovo mėnesiais. Iširta 60 pacientų, sergančių RRIS, kurie buvo atrinkti iš VUL SK Konsultacijų poliklinikos pacientų, bei 30 asmenų kontrolinė grupė.

Tiriamuosius suskirstėme į 3 grupes: 1) **IFN- grupė**: sergantieji IS bei atitinkantys gydymo IFN beta kriterijus – laukiantys eilėje gydyti IFN beta (n = 31);* 2) **IFN+ grupė**: sergantieji IS ir gydomi IFN beta (n = 29); 3) **kontrolinė IS nesergančių asmenų grupė** (n = 30).

Į tyrimą įtraukėme tik sergančius RRIS, kurių invalidizacijos laipsnis pagal išplėstinę negalios įvertinimo skalę EDSS [15] buvo mažesnis arba lygus 6 balams (EDSS ≤ 6,0). Negaunantys gydymo IFN beta asmenys buvo pripažinti tinkamais jį gauti. Į tiriamųjų grupę neįtraukti pacientai, kuriems tyrimo metu buvo paūmėjusi liga arba kurie sirgo kitomis sunkiomis ar lėtinėmis ligomis. Mūsų duomenimis (remiantis anamneze ir medicinine dokumentacija), tiriamieji nesirgo psichikos ligomis.

Sergančiųjų IS įtraukimo kriterijai:

1. IS diagnozuota remiantis Poser kriterijais [16].
2. Atlikti paraklininiai tyrimai (reikalingi kompensuojamam gydymui beta interferonu skirti – sukeltieji potencialai, neuroimunologiniai likvoro tyrimai, galvos ir/ar nugaros smegenų magnetinio rezonanso tomografija [17]).
3. RRIS forma.
4. Amžius 18–55 metai.**
5. Nevartoja kitų ligos eigą modifikuojančių vaistų.

Tiriamųjų grupės buvo panašios pagal amžių ir pasiskirstymą pagal lytį, o sergančiųjų IS grupės buvo homogeniškos ir pagal negalios laipsnį (EDSS) bei ligos trukmę nuo diagnozės nustatymo. Tiriamųjų demografiniai duomenys, negalios laipsnis ir ligos trukmė pateikti 1 lentelėje.

*Tyrimo metu gydymas beta interferonais sergantiems RRIS dar nebuvo kompensuojamas iš Privalomojo sveikatos draudimo fondo lėšų.

**Viršutinė 55 m. amžiaus riba buvo pasirinkta todėl, kad 50 m. – tipinės IS pradžios amžiaus viršutinė riba, dar 5 metus pridėjome, kadangi net ir susirgus šiame amžiuje, po 5 metų invalidizacija nebuvo didelė.

Instrumentai

Sergančiuosius IS ištyrėme neurologiškai, jų negalios laipsnį įvertindami pagal EDSS skalę. Visų grupių tiriamuosius apklausėme, pateikdami savarankiškai užpildyti anketas. Vertinome tiriamųjų emocinę būklę (HAD skalė; angl. *Hospital Anxiety and Depression scale*) bei gyvenimo kokybę (SF-36 klausimynas; angl. *The 36 item short-form health survey*), o sergančiųjų IS – ir specifinį ligai nuovargį (FDS skalė; angl. *Fatigue Descriptive Scale*).

HAD skalė yra plačiai naudojama depresijos ir nerimo sutrikimų atrankai. Nerimo ir depresijos skalės yra vertinamos nuo 0 iki 21 balo (kiekviena atskirai). Kuo didesnis surinktas balas, tuo daugiau nerimo ar depresijos simptomų. Balai tarp 8 ir 10 yra vertinami kaip ribiniai, 11 ir daugiau balų yra vertinami kaip kliniškai tikras nerimas ir depresija [18]. Šiame tyrime nerimą ir depresiją vertinome kiekybiškai, lygindami atskirų grupių nerimo ir depresijos skalių balų vidurkius.

SF-36 [19] klausimynas yra instrumentas, leidžiantis nustatyti asmeninį tiriamojo gyvenimo kokybės, susijusios su jo paties sveikata, vertinimą. Klausimyną sudaro 36 punktai, sugrupuoti į 8 poskales: bendras fizinio funkcionavimo lygis (PF, *Physical Functioning*), fizinis pajėgumas (RF, *Role-Physical*), skausmas (BP, *Bodily-Pain*), bendra sveikatos būklė (GH, *General Health*), gyvybingumas (VT, *Vitality*), socialinis funkcionavimas (SF, *Social Functioning*), emocinė būklė (RE, *Role-Emotional*), psichinė sveikata (MH, *Mental Health*). Pirmosios keturios poskalės sudaro sudėtinį fizinį gyvenimo kokybės rodiklį (PCS, *Physical Health*), likusios keturios – sudėtinį psichinį gyvenimo kokybės rodiklį (MCS, *Mental Health*). Punktai yra koduojami ir paverčiami į skalės nuo 0 iki 100 balus pagal SF-36 vertinimo standartą (mes pasinaudojome Online Scoring Service paslauga tinklalapyje www.sf-36.org). Žemesni balai atspindi prastesnę su sveikata susijusią gyvenimo kokybę.

FDS skalė buvo sukurta siekiant charakterizuoti IS sergančių pacientų nuovargį bei įvertinti jo sunkumą. Skalę sudaro 9 klausimai, kurie (bendrai) gali būti įvertinti nuo 0 iki 7 balų; fiksuojamas bendras FDS skalės balas apskaičiuojamas pagal specialią formulę, į kurią įrašomi už kiekvieną klausimą surinkti balai. Bendro FDS balo intervalas yra nuo 0 iki 17. Kuo šis balas aukštesnis, tuo paciento nuovargis yra išreikštesnis [20].

Pacientų užpildytas anketas patikrindavome iš karto – prireikus grąžindavome užpildyti praleistus punktus.

Statistinis rezultatų apdorojimas

Gautus duomenis statistiškai apdorojome statistine kompiuterio programa. Lygindami SF-36 rodiklių, HAD depresijos ir nerimo balų, FDS balų vidutines reikšmes tarp grupių, skirtumą statistinį reikšmingumą vertinome Student'o t-testu, skirtumą statistiškai patikimu laikydami p reikšmei esant mažesnei už 0,05 ($p < 0,05$).

Vertindami atskirų rodiklių ryšį su fizine bei psichine gyvenimo kokybe bei norėdami įvertinti, kurie iš nagrinėjamų veiksnių turėjo svariausią įtaką tiriamųjų sudėtiniam fizinės bei psichinės gyvenimo kokybės rodikliams, atlikome daugelio faktorių tiesinę regresiją (angl. *multiple regression*). Nagrinėjamų veiksnių reikšmė gyvenimo kokybei buvo patikrinta ir pažingsninės regresijos metodu (angl. *stepwise regression*). Standartizuoto regresijos koeficiento beta reikšmės laikėme statistiškai reikšmingomis, kai $p < 0,05$. Regresijų patikimumas buvo patikrintas ANOVA testu.

REZULTATAI

Naudodamiesi klausimyno SF-36 poskalių rezultatais bei sudėtiniais gyvenimo kokybės rodikliais, lyginome tiriamųjų grupių **gyvenimo kokybę**. Žemesni šių rodiklių balai atspindi prastesnę su sveikata susijusią gyvenimo kokybę. 2 lentelėje pateikiame fizinės gyvenimo kokybės, vertintos pagal PCS (sudėtinis fizinės gyvenimo kokybės rodiklis), palyginimą. Prasčiausia fizinė gyvenimo kokybė buvo IS sergančiųjų ir gydymo IFN beta negaunančiųjų grupėje (PCS vidurkis 39,7 balo) ir statistiškai patikimai skyrėsi nuo IFN+ (PCS vidurkis 45,6; $p = 0,01$) bei kontrolinės grupės (PCS vidurkis 51,0; $p < 0,001$). Gaunančiųjų gydymą IFN beta fizinė gyvenimo kokybė buvo patikimai prastesnė lyginant su kontroline grupe ($p = 0,009$).

Lyginant tiriamųjų grupių psichinę gyvenimo kokybę (2 lentelė), sudėtinis psichinės gyvenimo kokybės rodiklis (MCS) žemiausias buvo IFN- grupėje (40,5) ir statistiškai patikimai blogesnis, lyginant su IFN+ (47,6; $p = 0,02$) bei kontroline (47,9; $p = 0,01$) grupėmis. IFN+ ir kontrolinės grupių sudėtinis psichinės gyvenimo kokybės rodiklis patikimai nesiskyrė.

Vertindami tiriamųjų grupių **emocinę būklę**, lyginome HAD skalės nerimo ir depresijos balų vidurkius. Didesnis surinktų balų skaičius rodo esant daugiau nerimo ar depresijos simptomų. Tiriamųjų grupių nerimo ir depresijos palyginimas pateiktas 3 lentelėje. Labiausiai išreikštas nerimas buvo IFN- grupėje (HAD nerimo skalės vidurkis 8,4 balo) ir patikimai skyrėsi lyginant su IFN+ (6,1; $p = 0,02$) bei kontroline (5,6; $p = 0,005$) grupėmis. Nerimo išreikštumas IFN+ ir kontrolinėje grupėse statistiškai reikšmingai nesiskyrė ($p = 0,54$). Depresija labiausiai išreikšta taip pat IFN- grupėje (HAD depresijos skalės vidurkis 5,1 balo) ir patikimai skyrėsi nuo kontrolinės grupės (3,1 balo; $p = 0,04$). Lyginant IS sergančiųjų grupes tarpusavyje bei IFN+ grupę su kontroline, reikšmingo skirtumo nebuvo (p buvo atitinkamai 0,17 ir 0,5).

2 lentelė. Tiriamųjų grupių fizinės (PCS) ir psichinės (MCS) gyvenimo kokybės palyginimas.

	IFN-	IFN+	Kontrolė
PCS	39,7*	45,6**	51,0
MCS	40,5 [#]	47,6	47,9

Nurodytos reikšmės – PCS ir MCS vidurkiai.

*patikimas skirtumas tarp IFN- ir IFN+ ($p < 0,01$) bei IFN- ir kontrolinės ($p < 0,001$) grupių;

**patikimas skirtumas tarp IFN+ ir kontrolinės grupių ($p = 0,009$);

[#]patikimas skirtumas tarp IFN- ir IFN+ ($p = 0,02$) bei IFN- ir kontrolinės ($p = 0,01$) grupių.

3 lentelė. Tiriamųjų grupių nerimo (HAD_N) ir depresijos (HAD_D) išreikštumo bei nuovargio (FDS) palyginimas.

	IFN-	IFN+	Kontrolė
HAD_N	8,4*	6,1	5,6
HAD_D	5,1**	3,7	3,1
FDS	6,7 [#]	3,7	-

Nurodytos reikšmės – HAD nerimo ir depresijos skalių, FDS skalės bendro balo vidurkiai.

*patikimas skirtumas tarp IFN- ir IFN+ ($p = 0,02$) bei IFN- ir kontrolinės ($p = 0,005$) grupių;

**patikimas skirtumas tarp IFN- ir kontrolinės grupių ($p = 0,04$);

[#]patikimas skirtumas tarp IFN- ir IFN+ grupių ($p = 0,008$).

3 lentelėje taip pat pateikiame ir specifinio IS **nuovargio**, vertinto pagal FDS skalę, išreikštumo palyginimą. Gydymo IFN beta negaunančioje grupėje nuovargis buvo stipriau išreikštas (FDS skalės bendro balo vidurkis 6,7) nei gydymą gaunančių tiriamųjų grupės (3,7 balo) ir šis skirtumas buvo statistiškai patikimas ($p = 0,008$).

Vertindami atskirų veiksnių – nerimo, depresijos, negalios laipsnio, nuovargio – įtaką tiriamųjų gyvenimo kokybei, taikėme daugelio faktorių tiesinės regresijos metodą, į regresijos lygtį kaip nepriklausomus kintamuosius vienu metu įvesdami visus nagrinėjamus veiksnius. Kartu su rezultatais (4–7 lentelės) pateikiame ir kiekvienos lygties determinacijos koeficientą R^2 .

4 lentelėje yra parodytas nerimo (HAD_N), depresijos (HAD_D), negalios laipsnio (EDSS) ir nuovargio (FDS) ryšys su **fizine gyvenimo kokybe** (PCS) IFN+ ir IFN- grupėse (R^2 buvo atitinkamai 0,6 ir 0,4). Neigiamos standartizuoto regresijos koeficiento beta reikšmės reiškia, kad kuo daugiau depresijos ar nerimo simptomų, kuo didesnis EDSS balas ir labiau išreikštas nuovargis, tuo prastesnė fizinė gyvenimo kokybė. IFN+ grupėje statistiškai reikšmingi buvo nerimas ir negalios laipsnis, kuris turėjo svariausią įtaką fiziniui gyvenimo kokybės aspektui šioje grupėje (ANOVA $F = 4,29$; $p = 0,008$). IFN- grupėje svariausią įtaką fizinei gyvenimo kokybei, kitaip nei IFN+ grupėje, turėjo specifinis ligai nuovargis (ANOVA $F = 4,29$; $p = 0,008$).

Vertinant nerimo, depresijos, EDSS ir FDS įtaką **sudėtiniam psichinės gyvenimo kokybės rodikliui** (MCS), IFN+ grupėje patikimai reikšminga buvo tik depresija ($R^2 = 0,53$; ANOVA $F = 6,143$; $p = 0,002$). IFN- grupėje ne

4 lentelė. Emocinės būklės, negalios laipsnio ir specifinio IS nuovargio ryšys su fiziniu gyvenimo kokybės rodikliu (PCS).

	IFN+ ($R^2 = 0,6$)	IFN- ($R^2 = 0,4$)
	Standartizuotas regresijos koeficientas beta	
HAD_N	-0,378*	0,191
HAD_D	0,18	-0,146
EDSS	-0,443*	-0,247
FDS	-0,244	-0,526**

Nurodytos reikšmės – standartizuotas regresijos koeficientas beta. Neigiamos koeficientų reikšmės reiškia, kad kuo daugiau depresijos ar nerimo simptomų, kuo didesnis EDSS balas ir labiau išreikštas nuovargis, tuo prastesnė fizinė gyvenimo kokybė. R^2 – daugelio faktorių tiesinės regresijos determinacijos koeficientas; HAD_N – HAD nerimo skalė, HAD_D – HAD depresijos skalė; EDSS – bendras EDSS balas, FDS – bendras FDS balas. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

5 lentelė. Emocinės būklės, negalios laipsnio ir specifinio IS nuovargio ryšys su psichiniu gyvenimo kokybės rodikliu (MCS).

	IFN+ ($R^2 = 0,53$)	IFN- ($R^2 = 0,7$)
	Standartizuotas regresijos koeficientas beta	
HAD_N	-0,37	-0,476**
HAD_D	-0,508*	-0,363*
EDSS	0,106	-0,07
FDS	-0,021	-0,059

Nurodytos reikšmės – standartizuotas regresijos koeficientas beta. Neigiamos koeficiento reikšmės reiškia, kad kuo daugiau depresijos ar nerimo simptomų, kuo didesnis EDSS balas ir labiau išreikštas nuovargis, tuo prastesnė psichinė gyvenimo kokybė. R^2 – daugelio faktorių tiesinės regresijos determinacijos koeficientas; HAD_N – HAD nerimo skalė, HAD_D – HAD depresijos skalė; EDSS – bendras EDSS balas, FDS – bendras FDS balas. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

6 lentelė. Sergančiųjų IS būklės ir įvairių gyvenimo kokybę lemiančių veiksnių įtaka fiziniams (PCS) bei psichiniams (MCS) gyvenimo kokybės rodikliams.

	PCS ($R^2 = 0,5$)	MCS ($R^2 = 0,68$)
	Standartizuotas regresijos koeficientas beta	
g. grupė	0,168	0,087
HAD_N	-0,089	-0,434**
HAD_D	0,039	-0,4**
EDSS	-0,285*	-0,019
FDS	-0,436**	-0,031

Nurodytos reikšmės – standartizuotas regresijos koeficientas beta. Neigiamos koeficiento reikšmės reiškia, kad kuo daugiau depresijos ar nerimo simptomų, kuo didesnis EDSS balas ir labiau išreikštas nuovargis, tuo prastesnė psichinė ar fizinė gyvenimo kokybė. R^2 – daugelio faktorių tiesinės regresijos determinacijos koeficientas; g. grupė – gydymo grupė (gauna gydymą IFN beta ar ne), HAD_N – HAD nerimo skalė, HAD_D – HAD depresijos skalė; EDSS – bendras EDSS balas, FDS – bendras FDS balas. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

tik depresija, kaip IFN+ grupėje, bet ir nerimas buvo reikšmingas psichinei gyvenimo kokybei. Pastarasis darė stipresnę įtaką gyvenimo kokybei nei depresija (beta koeficientai atitinkamai buvo -0,476 ir -0,363; $R^2 = 0,7$; ANOVA $F = 15,525$; $p < 0,001$). Rezultatai pateikti 5 lentelėje. Atlikdami pažingsninę regresinę analizę nustatėme, kad IFN+ grupėje psichinei gyvenimo kokybei buvo reikšmingas ir nerimas (depresija: beta koeficientas = -0,459, $p < 0,05$; nerimas: beta koeficientas = -0,36, $p < 0,05$; $R^2 = 0,52$; ANOVA $F = 13,096$, $p < 0,001$).

Norėdami įvertinti gydymo grupės (IFN+ ar IFN-) reikšmę visų IS sergančių tiriamųjų fiziniams bei psichiniams gyvenimo kokybės rodikliams bei palyginti ją su kitų nagrinėjamų gyvenimo kokybę lemiančių veiksnių (nerimo, depresijos, negalios laipsnio, nuovargio išreikštumo) įtaka, taikėme daugelio faktorių tiesinės regresijos metodą, į tiesinės regresijos lygtį, kaip nepriklausomą kintamąjį, įtraukdami ir gydymo grupę. Rezultatai pateikti 6 lentelėje. Fizinei gyvenimo kokybei patikimai reikšmingi buvo negalios laipsnis ir nuovargis, pastarasis turėjo savaime įtaką PCS (beta koeficientai atitinkamai buvo -0,285, $p < 0,05$ ir -0,436, $p < 0,01$; $R^2 = 0,5$; ANOVA $F = 10,42$, $p < 0,001$). Analogiškai vertinant minėtų veiksnių įtaką psichinei gyvenimo kokybei, nerimas ir depresija turėjo beveik vienodą įtaką MCS (beta koeficientai atitinkamai buvo -0,434 ir -0,4; $p < 0,01$; ANOVA $F = 22,052$, $p < 0,001$).

REZULTATŲ APTARIMAS

Mūsų tyrimo rezultatai rodo, kad tiek fizinė, tiek psichinė gyvenimo kokybė prasčiausia buvo IFN- grupėje bei statistiškai patikimai skyrėsi nuo IFN+ ir kontrolinės grupių. Gaunamą gydymą beta interferonais pacientų fizinė gyvenimo kokybė taip pat buvo prastesnė, lyginant su kontroline grupe, tačiau psichinė gyvenimo kokybė tarp šių grupių patikimai nesiskyrė.

Iki šiol publikuotų panašių darbų, nagrinėjančių gydymo IFN beta įtaką IS sergančių pacientų gyvenimo kokybei, yra nedaug, jų duomenys yra prieštaringi: keletas studijų parodė teigiamus pokyčius kai kuriose gyvenimo kokybės klausimynų skalėse (SF-36), pradėjus gydymą IFN beta [21–23]. Kitų autorių duomenimis, nebuvo patikimo skirtumo tarp SF-36 skalės balų prieš pradedant gydymą ir po 6 mėnesių [24], vienerių metų gydymo [25]. Didesnės apimties tyrimai – didesnio pacientų skaičiaus ir ilgesnės gydymo IFN beta trukmės analizė – galbūt galėtų išspręsti šiuos prieštaravimus.

Kaip jau buvo minėta šio straipsnio įvade, pastaruoju metu labai susidomėta galimu IFN beta vaidmeniu paūminant ar netgi sukiant depresiją sergant išsėtine skleroze [26]. A. Feinstein 2000 m. atliko metodologinę studiją (nuo 1993 m.), nagrinėjančių ligos eigą, modifikuojančio gydymo ryšį su depresija, analizę (MEDLINE ir PSYCHLIT) [27]. Šis darbas parodė, kad duomenys apie galimą depresijos atsiradimą, vartojant kai kuriuos imuno-

modulatorius, yra priešaringi (ypač apie INF beta-1b). Be to, visos nagrinėtos studijos turėjo metodologinių nuotaikos vertinimo trūkumų. Išvadose A. Feinstein konstatuoja, kad kol kas dar anksti daryti išvadą, kad ligos eigą modifikuojantys vaistai yra susiję su depresija, ir pastebi, kad depresijos gydymas, nepaisant spėjamo depresijos ryšio su imunomodulatoriais, dažnai yra efektyvus. J. L. Goeb ir kitų 2006 m. atliktoje literatūros apžvalgoje daroma išvada, kad ryšys tarp INF beta ir depresijos ir / ar savižudybių kol kas lieka neaiškus ir gydytojai turėtų stebėti pacientų psichinę būklę, tačiau nereikėtų susilaikyti nuo INF beta skyrimo, net jeigu pacientas sirgo ar serga depresija [28].

Norėdami kiekybiškai įvertinti depresijos gilumą bei pagal šį rodiklį palyginti tiriamųjų grupes, į tyrimą įtraukėme tik tuos asmenis, kuriems niekada nebuvo diagnozuota psichiatrinė patologija, bei kitos sunkios ar lėtinės ligos. Mes nenustatėme patikimos gydymo INF beta įtakos depresijos išreikštamui – negavome statistiškai reikšmingo skirtumo tarp IS grupių. Labiausiai išreikšta depresija buvo INF- grupėje ir patikimai skyrėsi lyginant su kontroline grupe. Tai, kad INF+ grupėje depresijos gilumas buvo didesnis nei kontrolinėje, tačiau patikimo skirtumo negauta, galima paaiškinti mažu tiriamųjų skaičiumi – tikėtina, kad, esant didesnei imčiai, skirtumas tarp šių grupių taptų statistiškai reikšmingas.

Aukštas nerimo ir kitų nuotaikos sutrikimų komorbidiskumas leidžia tikėtis, kad nerimas taip pat turėtų būti dažnas tarp sergančiųjų IS. Vis tik nerimas nėra taip plačiai nagrinėjamas kaip depresija, tačiau keletas pastaraisiais metais atliktų studijų pateikė duomenis apie aukštą nerimo išreikštumą tarp sergančiųjų IS [29, 30]. Tyrimų, nagrinėjančių gydymo beta interferonais ryšį su nerimu, yra dar mažiau – medicininių publikacijų duomenų bazėse (MEDLINE, ProQuest) mums pavyko rasti tik vieną publikaciją. C. Borrás ir kitų atliktame tyrime, kuriame depresijos ir nerimo išreikštumas RRIS pacientams, gaunantiems INF beta, buvo įvertintas pradedant gydymą, po 12 mėn. (75 pacientai) ir po 24 mėn. (56 pacientai), buvo gautas nedidelis, bet statistiškai patikimas emocinės būklės (tiek depresijos, tiek nerimo) pagerėjimas po pirmųjų ir antrųjų gydymo metų [31].

Mūsų tyrimo duomenimis, labiausiai išreikštas nerimas buvo INF- grupėje, jis buvo patikimai didesnis, lyginant su INF+ ir kontroline grupėmis. INF+ grupės vidutinis nerimo skalės balas buvo didesnis už kontrolinės grupės, tačiau šis skirtumas buvo statistiškai nepatikimas. Taigi gauti rezultatai neprieštarauja anksčiau aptartų tyrimų duomenims ir rodo galimą teigiamą INF beta terapijos įtaką nerimo išreikštamui sergant RRIS.

Mūsų rezultatai rodo, kad INF beta vartojimas buvo susijęs su mažesniu nuovargiu, reikšmingai veikiančiu tiek fizinę, tiek psichinę pacientų gyvenimo kokybę. Lyginami vidutinės FDS skalės balų reikšmes, nustatėme, kad INF- grupėje nuovargis buvo labiau išreikštas.

Kol kas labai nedaug žinoma apie šio nuovargio patofiziologinius mechanizmus. Šiuo metu yra išskiriami keli galimi mechanizmai: 1) prouždegiminių citokinų, kuriuos

išskiria aktyvinti leukocitai, dalyvaujantys autoimuniniame procese, lemiama neuromoduliacija ir 2) demielinizacija ir aksonų centriniuose nerviniuose keliuose praradimas [32, 33]. INF beta vaidmuo, susijęs su šia patogenezė, galbūt galėtų būti paremtas tuo, kad jis slopina gama INF – vieno pagrindinių prouždegiminių citokinų – veikimą.

Ligos eigą modifikuojančių vaistų poveikiui nuovargiui skiriamas nepakankamas dėmesys – klinikiniuose INF beta-1a ir INF beta-1b tyrimuose negalavimas (angl. *malaise*) ir astenija gydytiems beta interferonu pacientams pasitaikė dažniau nei placebo grupėse, tačiau nėra aišku, kaip šie neigiami pojūčiai yra susiję su nuovargiu [32]. Taigi gydymo INF beta įtakai nuovargiui įvertinti reikalingi tolimesni kryptingi tyrimai.

Aktuali klausimu išlieka depresijos ir nuovargio tarpusavio ryšys, sergant IS. Nuovargis yra dažnas simptomas tiek sergant depresija, tiek IS, tačiau kodėl ir kaip gali egzistuoti šis ryšys IS – išlieka neaišku [34], juo labiau kad IS nuovargis kokybiškai skiriasi nuo nuovargio, sergant depresija [35]. Vis dėlto naujesnės studijos pateikia duomenis apie depresijos ir nuovargio ryšį, sergant IS [7]. Ši tema yra labai plati ir sudėtinga, reikalaujanti atskiro darbo ir nagrinėjimo, todėl mes jos šiame straipsnyje neanalizuosime.

Nustatę ryšį tarp INF beta vartojimo ir gyvenimo kokybės, bandėme išsiaiškinti, **per kuriuos konkrečius gyvenimo kokybės dėmenis imunomoduliacinis gydymas galėjo turėti įtakos** fizinei bei psichinei gyvenimo kokybei atspindintiems sudėtiniais (SF-36) rodikliams. Daugelio faktorių tiesinė regresija parodė, kad **fizinei gyvenimo kokybei** INF+ grupėje svariausią reikšmę turėjo negalios laipsnis, kai INF- grupėje – nuovargio išreikštumas. Be to, nuovargis INF- grupėje buvo labiau išreikštas nei INF+ grupėje. Kyla mintis, kad galbūt dalis INF beta poveikio gyvenimo kokybei slepiasi po poveikiu nuovargiui. **Psichinei gyvenimo kokybei** INF+ grupėje kaip nepriklausomas kintamasis daugelio faktorių tiesinės regresijos lygtyje reikšmingą įtaką turėjo tik depresija, INF- grupėje – depresija ir nerimas, pastarasis turėdamas svaresnę įtaką. Tačiau žingsninės regresijos metodas parodė, kad depresija ir nerimas psichinei gyvenimo kokybei buvo reikšmingi abiejose sergančiųjų IS grupėse.

Nežinome, kokiais kitais būdais, per kokius kitus veiksnius be mūsų nagrinėjamų (depresijos, nerimo, nuovargio, negalios laipsnio) INF beta gali veikti gyvenimo kokybę – todėl į daugelio faktorių regresijos lygtį, kaip nepriklausomąjį kintamąjį, įvedėme gydymo grupę (INF+ arba INF-). Gydymo grupė neturėjo reikšmingos įtakos nei fizinei, nei psichinei RRIS pacientų gyvenimo kokybei. Svariausią įtaką fizinei gyvenimo kokybei turėjo nuovargio išreikštumas ir kiek mažesnę – negalios laipsnis, o psichinei sveikatai – nerimas ir depresija.

Taigi mūsų tyrimo rezultatai rodo ir patvirtina anksčiau minėtų tyrimų duomenis, kad dažni IS simptomai – nuovargis ir depresija – turi reikšmingą įtaką IS sergančiųjų gyvenimo kokybei. Mūsų duomenys atskleidė ir nerimo, kuriam kol kas dar nėra skiriama pakankamai dėmesio, aktualumą sergant IS. Gauti rezultatai rodo galimą teigiamą

gydymo IFN beta įtaką RRIS pacientams, susijusią ne tik su biologinio ligos progresavimo slopinimu, bet ir su specifinio ligai nuovargio, nerimo mažinimu ir bendros gyvenimo kokybės gerinimu.

Norėtume pabrėžti, kad šiame straipsnyje pateikiamas darbas – nedidelės apimties žvalgomas tyrimas (angl. *pilot study*), kurio tikslas buvo preliminariai ištirti nuovargio, nerimo įtaką sergančiųjų RRIS gyvenimo kokybei, jų tarpusavio ryšį. Norėjome patyrinėti, kokią įtaką ir per kokius veiksmus gydymas IFN beta gali turėti įtakos IS sergančių pacientų gyvenimo kokybei. Galutinėms išvadoms apie gydymo IFN beta įtaką IS sergančių pacientų emociškai būklei, nuovargiui, gyvenimo kokybei suformuluoti būtų pageidautinas didesnės apimties, prospektyvinio modelio tyrimas.

IŠVADOS

1. Recidyvuojančios–remituojančios išsėtinės sklerozės gydymas beta interferonais pagerina fizinį ir psichinį gyvenimo kokybės rodiklius.
2. Patikimos gydymo beta interferonais įtakos depresijai nenustatėme.
3. Gydymas beta interferonais gali mažinti nerimą sergant recidyvuojančia–remituojančia išsėtinės sklerozės forma.
4. Beta interferonų vartojimas buvo susijęs su mažesniu specifiniu išsėtinei sklerozei nuovargiu, reikšmingai veikiančiu tiek fizinę, tiek psichinę gyvenimo kokybę.

Gauta:
2006 12 21

Priimta spaudai:
2007 03 10

Literatūra

1. Rudick RA, Miller D, Clough JD, et al. Quality of life in multiple sclerosis. Comparison with inflammatory bowel disease and rheumatoid arthritis. *Archives of Neurology* 1992; 49: 1237–42.
2. Benito – Leon J, Morales JM, Rivera – Navarro J, et al. A review about the impact of multiple sclerosis on health-related quality of life. *Disability and Rehabilitation* 2003; 25(23): 1291–303.
3. Rothwell PM, McDowell Z, Wrong CK, et al. Doctors and patients don't agree: cross sectional study of patients' and doctors' perceptions and assessments of disability in multiple sclerosis. *British Journal of Medicine* 1997; 314: 1580–3.
4. Sadovnick AD, Eisen K, Ebers GC, et al. Cause of death in patients attending multiple sclerosis clinics. *Neurology* 1991; 41(8): 1193–6.
5. The Goldman Consensus statement on depression in multiple sclerosis. Goldman Consensus Group. *Multiple Sclerosis* 2005; 11: 328–37.
6. Sadovnick AD, Remick RA, Allen J. Depression and multiple sclerosis. *Neurology* 1996; 46(3): 628–32.
7. Siegert RJ, Abernethy DA. Depression in multiple sclerosis: a review. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 2005; 76: 469–75.
8. Metz LM, Patten SB, Archibald CJ, et al. The effect of immunomodulatory treatment on multiple sclerosis fatigue. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 2004; 75(7): 1045–7.
9. Colombo B, Annovazzi P, Comi G. Understanding fatigue in multiple sclerosis: new insights in causes and assessment. *Neurological Sciences* 2006; 27(Suppl 4): s304–6.
10. Interferon beta-1b is effective in relapsing – remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomised, double blind, placebo – controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* 1993; 43(4): 655–61.
11. Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: final outcome of the randomized controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group and The University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. *Neurology* 1995; 45(7): 1277–85.
12. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Annals of Neurology* 1996; 39(3): 285–94.
13. Rice GP, Incurvaia B, Munari L, et al. Interferon in relapsing – remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews (Online)* 2001; (4): CD002002.
14. Rothwell PM. Quality of life in multiple sclerosis. Editorial commentry. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1998; 65: 433.
15. Išplėstinė negalios įvertinimo skalė – EDSS. Neurologijos seminarai 2001; 1–2(11–12): 186–9.
16. Poser CM, Paty DW, Scheinber L, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis. *Annals of Neurology* 1983; 13(3): 227–31.
17. LR sveikatos apsaugos ministro įsakymas 2000 m. gruodžio 21 d. Nr. 750 „Dėl kompensuojamo gydymo beta interferonais sergant išsėtine skleroze skyrimo tvarkos“. Valstybės žinios; Nr. 110–3552.
18. Zigmund AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1983; 67: 361–70.
19. Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36 – item short – form health survey (SF – 36). I. Conceptual framework and item selection. *Medical Care* 1992; 30(6): 473–83.
20. Iriate J, Katsamakias G, de Castro P. The fatigue descriptive scale (FDS): a useful tool to evaluate fatigue in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 1999; 5: 10–6.
21. Tatarinova MIu, Fokin IV, Boiko AN. Quality of life in multiple sclerosis and pharmaco-economic studies. *Zhurnal Nevropatologii i Psikiatrii imeni S. S. Korsakova* 2002; Suppl: 76–80.
22. Rice GP, Oger J, Duquette P, et al. Treatment with interferon beta-1b improves quality of life in multiple sclerosis. *Canadian Journal of Neurological Sciences* 1999; 26(4): 276–82.
23. Arnoldus JH, Killestein J, Pfenning LE, et al. Quality of life during the first 6 months of interferon – beta treatment in patients with MS. *Multiple Sclerosis* 2000; 6: 338–42.
24. Nortvedt MV, Riise T, Myhr KM, et al. Type I interferons and the quality of life of multiple sclerosis patients. Results from a clinical trial of interferon alfa-2a. *Multiple Sclerosis* 1999; 5(5): 317–22.
25. Vermersch P, de Seze J, Delisse B, et al. Quality of life in multiple sclerosis: influence of interferon – beta (Avonex) treatment. *Multiple Sclerosis* 2002; 8(5): 377–81.
26. Siegert RJ, Abernethy DA. Depression in multiple sclerosis: a review. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 2005; 76: 469–75.

27. Feinstein A. Multiple sclerosis, disease modifying treatments and depression: a critical methodological review. *Multiple Sclerosis* 2000; 6(5): 343–8.
28. Goeb JL, Even C, Nikolas G, et al. Psychiatric side effects of interferon - beta in multiple sclerosis. *European psychiatry: the journal of the Association of European Psychiatrists* 2006; 21(3): 186–93.
29. Smith SJ, Young CA. The role of affect on the perception of disability in multiple sclerosis. *Clinical Rehabilitation* 2000; 14: 50–4.
30. Zorzon M, de Marsi R, Nasuelli D, et al. Depression and anxiety in multiple sclerosis. A clinical and MRI study in 95 subjects. *Journal of Neurology* 2001; 248: 416–21.
31. Borrás C, Río J, Porcel J, et al. Emotional state of patients with relapsing - remitting MS treated with interferon beta - 1b. *Neurology* 1999; 52(8): 1636–9.
32. Schwid SR, Covington M, Segal BM, et al. Fatigue in multiple sclerosis: Current understanding and future directions. *Journal of Rehabilitation Research and Development* 2002; 39(2).
33. Heesen C, Nawrath L, Reich C, et al. Fatigue in multiple sclerosis: an example of cytokine mediated sickness behaviour? *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 2006; 77(1): 34–9.
34. Mohr DC, Hart SL, Goldberg A. Effects of treatment for depression and fatigue in multiple sclerosis. *Psychosomatic Medicine* 2003; 65: 542–7.
35. Society for Neuroscience www.sfn.org

B. Viesulaitė, L. Aleknaitė, G. Kaubrys, R. Kizlaitienė, V. Budrys

THE INFLUENCE OF INTERFERON BETA THERAPY ON EMOTIONAL STATE, FATIGUE AND QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS

Summary

Background. Various clinical trials have shown that interferon beta (IFN - beta) therapy is effective in patients with relapsing - remitting multiple sclerosis (RRMS). It has been proved that IFN beta significantly reduces relapse rate, slows the progression of the disease, and suppresses the formation of new foci of demyelination in central nervous system. However the impact of disease modifying treatment on emotional state, fatigue and quality of life (QoL) has not been widely investigated yet and results of various studies are contradictory. Therefore the aim of this research was to assess the influence of IFN - beta therapy on emotional state, fatigue and quality of life in patients with multiple sclerosis.

Materials and methods. Only patients with RRMS were included in this study. Two groups of patients - 31 patient who had not been treated with IFN beta (IFN- group) and 29 patients that

had been treated with IFN beta (IFN+ group) were investigated. The group of 30 healthy controls (control group) was also questioned. The groups did not differ in age and sex.

Participants were interviewed and then they answered Hospital Anxiety and Depression scale (HAD), Fatigue Descriptive Scale (FDS), 36-item Short-Form Health Survey (SF-36) in order to assess their emotional state, fatigue, and quality of life. Disability status in multiple sclerosis patients was evaluated using Expanded Disability Status Scale (EDSS). Patients with EDSS score = 6.0 were excluded from the further research.

Results. **Physical health measure** (PCS, SF-36) significantly differed between the groups with the highest score (that is with the best QoL) in control group and the lowest score in RRMS patients without IFN - beta therapy. There was also a significant difference comparing **Mental health measure** (MCS, SF-36) between controls and INF- group, and between IFN+ and IFN- groups showing the poorest mental health in IFN- group.

The level of **anxiety** (the mean score of HAD Anxiety subscale) was significantly higher in patients without IFN - beta therapy (8.3) in comparison to controls (5.6; $p = 0.005$). The level of anxiety was significantly higher in patients without IFN - beta (8.3) than in those receiving IFN- beta (6.1; $p = 0.02$). The level of **depression** (the mean score of HAD Depression subscale) was significantly higher in patients without IFN- beta therapy (5.1) than in controls (3.1; $p = 0.04$). However there was no significant difference between the groups of patients with RRMS.

Assessing **fatigue** related with multiple sclerosis we found that the level of fatigue (the mean score of FDS) in IFN - group (6.7) was substantially higher than in IFN+ group (3.7; $p = 0.008$).

Multiple linear regression analysis revealed major determinants of composite physical and mental health summary scores in groups of RRMS patients. Our research demonstrated that fatigue, anxiety, depression and disability were independently associated with impaired QoL in RRMS.

The most important determinants of physical health in IFN+ group were disability status ($\beta = -0.443$, $p < 0.05$) and anxiety ($\beta = -0.378$, $p < 0.05$) whereas in IFN - group multiple sclerosis related fatigue had the main role ($\beta = -0.526$, $p < 0.01$). Depression in IFN+ group ($\beta = -0.508$, $p < 0.05$) and both depression ($\beta = -0.363$, $p < 0.05$) and anxiety ($\beta = -0.476$, $p < 0.01$) in IFN- group were significant determinants of mental health measure.

Conclusions. Treatment with IFN - beta improves general physical and mental health measures in patients with RRMS. There was no significant influence of IFN - beta therapy on the level of depression. INF - beta therapy may reduce the level of anxiety in RRMS. Treatment with IFN - beta was also associated with significantly lower rates of multiple sclerosis related fatigue which has a substantial influence on QoL in multiple sclerosis patients.

Keywords: multiple sclerosis, interferon beta, quality of life, anxiety, depression, fatigue.