

---

# Greitai progresuojančios piktybinės išsėtinės sklerozės gydymas mitoksantronu

---

**R. Kizlaitienė**  
**V. Budrys**  
**G. Kaubrys**

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

**Santrauka.** Straipsnyje, apžvelgus išsėtinės sklerozės eigos ypatumus, nagrinėjami pagrindiniai išsėtinės sklerozės ankstyvojo imunomoduliuojančio gydymo principai ir galimos nepakankamai efektyvaus ankstyvojo gydymo priežastys. Vertinami išsėtinė skleroze sergančio paciento tvarkingo gydymo imunomoduliuojančiais vaistais aspektai, šalutiniai ankstyvojo gydymo sukelti reiškiniai, neutralizuojančių antikūnių prieš beta interferonus išsivystymo įtaka gydymo efektyvumui. Apibrėžiami greitai progresuojančios išsėtinės sklerozės diagnostiniai kriterijai. Vertinant atsaką į ankstyvą imunomoduliuojantį gydymą, svarbu atsižvelgti į ligos paūmėjimų dažnį, negalios progresavimą ir pakitimų dinamiką magnetinio rezonanso tomografijos tyrime, lyginant su periodu iki pradėto gydymo. Apžvelgus klinikinių tyrimų rezultatus, nurodomi pagrindiniai principai, kuriais remiantis ir nesant pakankamo atsako į gydymą glatiramero acetatu ar beta interferonais, galima būtų atrinkti pacientus agresyvesniam gydymui mitoksantronu. Kadangi mitoksantronas palyginus neseniai, nuo 2000 metų, patvirtintas progresuojančiai išsėtinei sklerozei gydyti, todėl, apibūdinus pagrindines chemines ir farmakokinetines mitoksantrono savybes, plačiai pateikiama mitoksantrono atliktų klinikinių tyrimų duomenų analizė ir jų klinikinė nauda. Kadangi mitoksantronas sukelia trumpalaikius ir ilgalaikius šalutinius poveikius, pateikiamos rekomendacijos apie vaisto skyrimo metodiką, paciento, kuriam skiriamas šis gydymas, priežiūros taktiką. Lietuvoje mitoksantronas agresyvios eigos išsėtinei sklerozei gydyti pradėtas taikyti nuo 2005 metų, todėl pateikiamos 2005–2007 metais gydytų pacientų pagrindinės demografinės ir klinikinės charakteristikos, preparato skyrimo ypatumai ir galima terapinė nauda.

**Raktažodžiai:** Išsėtinė sklerozė, greitai progresuojanti eiga, imunomoduliuojantis gydymas, neutralizuojantys antikūniai, mitoksantronas.

Neurologijos seminarai 2008; 12(35): 16–25

---

## IVADAS

Išsėtinė sklerozė (IS) – tai lėtinė uždegiminė demielinizuojanti centrinės nervų sistemos (CNS) liga, kuri dažnai yra progresuojanti ir sukelianti nuolatinį CNS pažeidimą ir lėtinę neurologinę negalią [1].

Siekiant, kad moksliniuose tyrimuose būtų galima interpretuoti klinikinius ir laboratorinius duomenis bei parinkti efektyvų IS gydymą, svarbu apibrėžti IS klinikinę eigą. Istoriskai bandant suskirstyti IS eigos variantus, buvo kilę nemažai problemų, tačiau pastaruoju metu literatūroje laikomasi IS eigos klasifikacijos, kurią 1996 metais pateikė mokslininkai Lublin ir Reingold: recidyvuojanti remituojanti (RR), progresuojanti recidyvuojanti (PR), pirminė progresuojanti (PP), antrinė progresuojanti (AP), gerybinė ir piktybinė. Gerybinės eigos IS diagnozuojama, kai paciento visos funkcinės sistemos išlieka visiškai funkciškai nepriklausomos praėjus 15 metų nuo ligos pradžios. Pikty-

binės eigos IS – greitai progresuojanti IS eiga, dėl kurios per palyginti trumpą laikotarpį nuo susirgimo pradžios daugelyje neurologinių sistemų vystosi ryški negalia arba liga baigiasi paciento mirtimi [2].

John Kurtzke akcentavo, kad svarbiausi klinikinės būklės po penkerių ligos metų prognostiniai rodikliai: negalios išreikštumas pagal išplėstinę negalios skalę (angl. *Extendend Disability Status Scale*, EDSS), piramidiniai ir smegenėlių simptomai, daugelio funkcinių sistemų pažeidimas pačioje ligos pradžioje. Confavreux 1980 m. klinikiniam tyrime pastebėjo, kad kuo greičiau recidyvuojanti remituojanti IS eiga pereina į antrinę progresuojančią eigą, tuo ligos prognozė prastesnė. Atliktų natūralios IS eigos klinikinių tyrimų išvados per paskutinius du dešimtmečius aiškiau apibrėžia pagrindinius teiginius:

- IS RR eiga prasideda 85% atvejų, progresuojanti ligos eiga nuo pradžios pasireiškia 15% pacientų;
- dauguma atvejų IS RR po kurio laiko pereina į IS AP eigą, o vidutinis laikas, per kurį pasikeičia ligos eiga, – 19 metų;
- 40% progresuojančios formos atvejų kartojasi paūmėjimai;
- paūmėjimai, nustatomi kliniškai, turi tik nedidelę įtaką negrįžtamos negalios kaupimuisi;

---

### Adresas:

Rasa Kizlaitienė  
VUL SK Neurologijos centras  
Santariškių g. 2, LT-08661 Vilnius  
El. paštas: rasa.kizlaitiene@santa.lt

1 lentelė. Ligos eigą modifikuojantis (LEM) gydymas (patvirtintas FDA) [28].

LEM preparatas	Patvirtinta indikacija	Dozė / skyrimo būdas	Dažnis	Rekomenduojami atlikti tyrimai
Glatiramero acetatas (Copaxone)	RR	20 mg/į paodį	1 k./d.	Nėra.
Interferonas beta-1a (Avonex)	Recidyvuojančios formos. KIS su MRT atitinkančiu IS	30 g/į raumenis	1 k./sav.	KFT ir BKT pradant, kartoti po 1, 3 ir 6 mėn., toliau periodiškai, jei nėra klinikinių simptomų. SFT kas 6 mėn. turintiems skydliaukės disfunkciją ar pagal poreikį.
Interferonas beta-1a (Rebif)	Recidyvuojančios formos	22 g/ ar 44 g/į paodį (reikalinga titracija)	3 k./sav.	KFT ir BKT pradant, po 1, 3, 6 mėn., toliau periodiškai, jei nėra klinikinių simptomų. SFT kas 6 mėn. turintiems skydliaukės disfunkciją ar pagal poreikį.
Interferonas beta-1b (Betaferon)	Recidyvuojančios formos. KIS su MRT atitinkančiu IS	250 g/į paodį (reikalinga titracija)	kas antrą d.	KFT ir BKT pradant, po 1, 3, 6 mėn., toliau periodiškai, jei nėra klinikinių simptomų. SFT kas 6 mėn. turintiems skydliaukės disfunkciją ar pagal poreikį.
Mitoxantronas (Novantrone)	Blogėjanti RR, PER ar AP IS	12 mg/m <sup>2</sup> /į veną. Max kumuliacinė dozė 140 mg/m <sup>2</sup>	kas 3 mėn.	KSIF prieš pradant ir prieš kiekvieną dozę. Kontraindikuotina, jei KSIF < 50%; KFT ir BKT pradant ir prieš kiekvieną dozę.
Natalizumabas (Tysabri)	Recidyvuojančios formos. Nėra atsako į LEM. Tik monoterapijai	300 mg/į veną	kas 4 sav.	Galvos smegenų MRT su kontrastu prieš pradant. MRT ir SS testuojant dėl JC viruso, kai įtariama PML. Klinikinis stebėjimas 3 ir 6 mėn., toliau kas 6 mėn.

KIS – klinikai izoliuotas sindromas, KFT – kepenų funkcijos tyrimas; BKT – bendras kraujo tyrimas + trombocitai; SFT – skydliaukės funkcijos tyrimas; KSIF – kairiojo skilvelio imetimo frakcija.

MRT – magnetinio rezonanso tomografijos tyrimas; SS – smegenų skysčio tyrimas; PML – progresuojanti daugiažidininė leukoencefalopatija.

- vidutiniškai 8, 20 ir 30 metų praeina iki negalia pagal EDSS pasiekia 4, 6 ir 7 balus atitinkamai;

- EDSS 4, 6 ir 7 balus RR IS pasiekia per ilgesnį laiką, lyginant su nuo pat pradžių progresuojančia IS, bet vidutinis pacientų amžius, kai jie pasiekia EDSS 4, 6 ir 7 balus, yra apie 42, 53 ir 63 metus, nepriklausomai nuo pradinės ligos eigos;

- negrįžtamos negalios pradžia tiek RR, tiek ir progresuojančios IS formų atvejais priklauso nuo paciento amžiaus;

- IS turi tik labai nedidelę įtaką pačiai gyvenimo trukmei [3].

Demielinizacija ir aksonų netekimas lemia negrįžtamus neuropatologinius pakitimus, kurie akumuliuojasi ir sukelia invalidumą, todėl imunomoduliuojantį IS gydymą svarbu pradėti kuo anksčiau. Kadangi tendencija kuo anksčiau pradėti IS gydymą didėja, kartu didėja ir tikimybė, kad gydymas nebus pakankamai sėkmingas. Nors IS neišgydoma liga, tačiau šiuo metu taikomi IS gydyti ligos eigą modifikuojantys (LEM) vaistai veikia ligos eigą, mažindami jos aktyvumą ir stabdydami invalidumo progresavimą (1 lentelė). Nepaisant taikomo gydymo LEM

vaistais, kai kurių pacientų negalia progresuoja. Tuomet būtina nustatyti, ar atsakas į LEM gydymą individualiam pacientui yra optimalus. Remiantis įrodymais pagrįstos medicinos duomenimis, galima būtų atrinkti suboptimaliai, t. y. nepakankamai, į IS gydymą LEM vaistais reaguojančius pacientus. Pagrindinės nesėkmingo gydymo priežastys: gydymosi susitarimų nesilaikymas, šalutiniai preparatų reiškiniai, neutralizuojantys antikūniai ir neatsakanti į gydymą pati ligos eiga (angl. *non-responsive disease*) [4, 5]. Šiuo metu plačiai akcentuojamas ankstyvas ir efektyvus IS gydymas, todėl šiame straipsnyje, nedetalizuodami, kaip parinkti ankstyvą konkrečiam pacientui efektyviausią gydymą beta interferonu ar glatiramero acetatu, norėtume aptarti pagrindinius efektyvaus gydymo klausimus, susijusius su kita aktualia problema: kaip atrinkti suboptimaliai į LEM gydymą reaguojančius IS ligonius, kokios būtų nesėkmingo ankstyvojo LEM gydymo priežastys, kokia būtų terapijos mitoksantronu (s. Mitoxantrone, s. Oncotrone, s. Novantrone) nauda agresyvios IS eigos gydymui ir kokia būtų pacientų, kuriems skiriamas gydymas mitoksantronu, gydymo bei priežiūros taktika.

## IS GYDYMO IŠPLĖTIMAS, SUINTENSYVINIMAS

Išsėtinės sklerozės ekspertų grupė (angl. *Multiple Sclerosis Consensus Group*) pateikia IS gydymo išplėtimo arba, kitaip sakant, suintensyvinimo praktines rekomendacijas, kuriose nurodoma, kad IS paūmėjimams gydyti skiriami kortikosteroidų pulsterapijos kursai, o bazinis imunomoduliuojantis gydymas turi būti pradėtas kuo anksčiau. Ankstyvo imunomoduliuojančio gydymo naudą pavirtina atliktų klinikinių tyrimų (CHAMPS: Avonex 30 g im, ETOMS: Rebif 22 g į p ir BENEFIT: Betaferon 250 g į p) rezultatai [6, 7]. Taip pat yra duomenų iš glatiramero acetato šešerių metų stebėjimo studijos, atliktos JAV, nurodančių, kad ankstyvesnė gydymo pradžia susijusi su mažesniu negalios progresavimu EDSS [8]. Šiuo metu nėra vienareikšmių rekomendacijų, paremtų klinikiniais įrodymais, apie optimalią gydymo beta interferonais ar kitais imunomoduliuojančiais vaistais trukmę. Tačiau sprendimas tokią gydymą tęsti individualiam pacientui turi būti priimtas šioje srityje patyrusio neurologo ir tokio sprendimo pagrindiniai motyvai turėtų būti: santykinai mažas arba daug mažesnis paūmėjimų dažnis, lyginant su 12 mėn. periodu iki gydymo pradžios, ir stabilus, ne daugiau nei 1 balu EDSS progresuojanti ligos eiga per paskutiniuosius 12 mėn. nuo gydymo pradžios, bei ryškių šalutinių

reiškinių, turinčių įtakos paciento gyvenimo kokybei, nebuvimas [6].

Amerikos neurologų akademijos pateiktos praktinio gydymo rekomendacijos, liečiančios mitoksantrono taikymą, nurodo, kad, remiantis II ir III klasių klinikiniais tyrimais, mitoksantronas galimai sumažina paūmėjimų dažnį pacientams su recidyvuojančiomis IS eigomis (B lygio rekomendacija), tačiau preparato potencialus toksiškumas riboja jo klinikinę naudą ankstyvai IS gydyti. Keletas II ir III klinikinių tyrimų taip pat nurodo, kad mitoksantronas galimai turi teigiamą efektą ligos progresavimui (C lygio rekomendacija) [9]. Šiuo metu FDA patvirtintas IS gydymas apima imunomoduliuojančius vaistus (t. y. beta interferonus, glatiramero acetatą), imunosupresantą mitoksantroną ir monokloninę antikūnį natalizumabą. Šie preparatai veikia uždeginę IS fazę, darydami įtaką imuninei sistemai daugiaplaniu būdu. Šių preparatų gydymo efektai apibendrinti 2 lentelėje. Dabartinėse rekomendacijose nurodoma, kad, norint pristabdyti negalios progresavimą, imunomoduliuojantį gydymą reikia pradėti kuo anksčiau, o mitoksantronas yra pasirinkimo vaistas, esant aktyviai ligos eigai, arba indikuotinas tiems pacientams, kuriuos galima priskirti prie nepakankamai į LEM gydymą reaguojančiųjų grupės. Mitoksantronas FDA patvirtintas progresuojančios RR IS, AP IS arba RP IS gydymui. IS gydymo strategijos principai pateikti 3 lentelėje [10].

2 lentelė. Farmakoterapijos, patvirtintos išsėtinei sklerozei gydyti, efektyvumas [10].

Medžiaga	Klinikiniai paūmėjimai	Ligos progresavimas	Negalia	MRT
Interferonas beta	Mažina paūmėjimų dažnį.	Stabdo ilgalaikį ligos progresavimą.	Atitolina laiką iki ilgalaikės klinikinės negalios.	Mažina naujų MRT židinių skaičių.
Glatiramero acetatas	Mažina klinikinių paūmėjimų skaičių.	Mažiau pacientų blogėja, daugiau pacientų gerėja.	Mažesni negalios pokyčiai.	Mažina MRT židinių tūrį ir atrofiją. Mažina aktyvių židinių skaičių. Mažina hipointensinių T1 židinių tūrį.
Mitoksantronas	Mažina klinikinių paūmėjimų skaičių.	Sumažina ilgalaikį ligos progresavimą. Mažina gydytų paūmėjimų skaičių.	Mažesni negalios pokyčiai.	Mažiau naujų aktyvių židinių. Mažina kontrastą kaupiančių židinių skaičių. Mažina T2 židinių kiekį.
Natalizumabas	Mažina klinikinių paūmėjimų dažnį.	Sumažina ligos progresavimą.	Mažesni negalios pokyčiai.	Mažina naujų aktyvių židinių skaičių.

3 lentelė. Išsėtinės sklerozės gydymo taktika (adaptuota pagal Kieseier ir Hartung) [10].

Klinikinė subforma	Terapija
Paūmėjimas	Didelių dozių gliukokortikoidų pulsterapijos kursai.
Kliniškai izoliuotas sindromas su didele tikimybe išsivystyti patvirtintai IS	Interferonas beta.
Recidyvuojanti remituojanti IS	Pirmo pasirinkimo vaistas: interferonas beta, glatiramero acetatas. Antro pasirinkimo vaistas: mitoksantronas, intraveninis imunoglobulinas G, azatioprinas.
Antrinė progresuojanti IS	Su paūmėjimais: mitoksantronas, interferonas beta.
Pirminė progresuojanti IS	Nėra įrodyto efektyvaus gydymo.
Progresuojanti recidyvuojanti IS	Mitoksantronas.

## PAGRINDINIŲ NESĖKMINGO ANKSTYVO IMUNOMODULIUOJANČIO GYDYMO PRIEŽASČIŲ ANALIZĖ

Pagrindinės galimo nepakankamai efektyvaus ankstyvojo gydymo priežastys, kaip jau minėta: paciento gydymosi susitarimų nesilaikymas, šalutiniai ankstyvojo gydymo sukelti reiškiniai, neutralizuojančių antikūnių prieš beta interferonus išsivystymas ir neatsakanti į gydymą ligos eiga.

Visų pirma svarbu teisingai nustatyti IS diagnozę, ekskliuduojant nespecifinius simptomus, tokius kaip nuovargis, sensorinius *n. vagus* simptomus ar nespecifinius pakitimų magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) tyrime. Tikėtinai idealus gydyti imunomoduliuojančiais vaistais bus RR IS eigos pacientas, kuriam ligos aktyvumas nustatytas kliniškai ar radiologiškai. Pacientas turi būti informuotas, kad imunomoduliuojančio gydymo tikslas yra sustabdyti paūmėjimus ateityje ir užkirsti kelią negalios progresavimui, tačiau šiuo gydymu nesiekama pagerinti jau esamų klinikinių ligos išraiškų. Taip pat pacientas turi būti informuotas apie šalutinius beta interferonų ir glatiramero acetato sukeltus reiškinis bei galimus jų kupiravimo būdus. Svarbiausia, kad pacientas, kada jam pradėdamas imunomoduliuojantis gydymas, galėtų kreiptis į gydytoją neurologą ar apmokytą medicinos personalą ir gauti kvalifikuotus atsakymus į klausimus apie gydymo monitoravimą ar tiesiog į klausimus, susijusius su kitomis būklėmis sergant IS, tokiomis, kaip nėštumo planavimas, vakcinacija ir kt. [4].

## NEUTRALIZUOJANTYS ANTIKŪNIAI

Tarp veiksmų, galinčių turėti įtakos nepakankamam atsakui į LEM gydymą, yra ne tik susijusių su ligos sunkumu, bet ir susijusių su paties paciento individualumu ir individualiu atsaku į jam skiriamą gydymą. Žinoma, kad, gydant interferonu beta (IFN beta), daliai pacientų vystosi neutralizuojantys antikūniai (NAk). Diskutuojamas galimas NAk poveikis IFN beta gydymo efektyvumui. Toks klausimas ypač aktualus, kadangi sprendimas nutraukti gydymą IFN beta preparatu, remiantis NAk nustatymu, apribotų šios rūšies efektyvių imunomoduliuojančių vaistų skyrimo galimybę. Įvertinti NAk įtaką IS eigai gana sunku, kadangi galima remtis tik netiesioginiais, biologinio atsako, markeriais, tokiais kaip ligos paūmėjimų dažnis, negalios progresavimas, MRT tyrime aktyvių, kontrastą kaupiančių, židinių nustatymas. Įrodyta, kad visi IFN beta gali produkuoti NAk išsivystymą. NAk paplitimas didesnis vartojant didesnes dozes ir skiriant IFN beta dažnesniu režimu. Taip pat skiriamas į paodį IFN beta-1b gydymas labiau imunogeniškas nei IFN beta-1a. Mažiausias NAk paplitimas, skiriant IFN beta-1a intraraumeninėmis vieną kartą per savaitę injekcijomis [11].

Ar genetiniai faktoriai gali turėti įtakos antikūnių susidarymui? Yra duomenų, kad IgG lygis, stimuliuojant peri-

ferines kraujo ląsteles, normaliems individams gali skirtis ir kai kurie individai produkuoja pastoviai aukštus antikūnių titrus [12]. Ar NAk gali turėti įtakos nepakankamam atsakui į LEM gydymą išsivystymui? Praktikoje sprendimą pakeisti gydymą klinicistai priima remdamiesi klinikiniais kriterijais, tokiais kaip paūmėjimų padažnėjimas arba negalios progresavimas, tačiau kai kurie tiria pacientus ir dėl NAk. Europos neurologų federacijos nuorodose dėl anti-IFN beta antikūnių tyrimo sergant IS nurodoma: NAk tikslinga nustatyti po 12 ir 24 mėn. (A lygio rekomendacija); nustatius NAk teigiamus (NAk+) titrus, tyrimą reikia kartoti po 3–6 mėn. (A lygio rekomendacija); su persistuojančiais dideliais NAk titrais gydymą IFN beta reikia nutraukti (A lygio rekomendacija). Taip pat nurodoma, kad NAk tyrimai turi būti atliekami specialiose laboratorijose ir, prieš atliekant NAk tyrimą, būtina nustatyti surišančiuosius antikūnius (SAk) (A lygio rekomendacija) [13].

Tačiau yra nuomonė, jog biologinio IFN beta poveikio naudingumo sumažėjimas, lemiantis padidėjusį ligos aktyvumą, gali būti kompensuojamas susidariusio IFN beta – monocitų ir limfocitų komplekso, imunoreguliaciniu efektu. Pastarasis poveikis gali būti siejamas su NAk+ pacientams IFN beta-1b klinikiniuose tyrimuose aprašoma ligos stabilizacija ar išsėdėjimo pagerėjimu. Potencialus NAk kliniškinis efektas laikui bėgant gali keistis. Didelės IFN dozės tolerancijos fenomenas, kada, padidinus IFN dozę, sukliamas NAk sumažėjimas, taip pat reikalingas patikslinti. Ir jei tai būtų teisinga, tai galėtų būti vienu iš būdų monitoruojant pacientų gydymą [11].

Nors pasaulyje apie 150 000 IS ligonių gydomi IFN beta, tačiau klinikinių tyrimų, galinčių vienareikšmiškai atsakyti į klausimus, susijusius su NAk atsiradimu ir jų įtaka IS eigai, nepakanka. Apibendrinant Amerikos neurologų akademijos nurodymus, galima būtų teigti, kad, nors rezultatai nurodo, jog pastovus didelis persistuojantis NAk titras (> 100 iki 200 NU/ml) turi ryšį su terapinio IFN beta efektyvumo sumažėjimu, vertinant klinikinius ir radiologinius ligos aktyvumo rodiklius, manoma, kad šiandien nėra pakankamai informacijos apie NAk, kad būtų galima pateikti tiksliai rekomendacijas, kokį testą naudoti, kiek kartų ir kaip dažnai testuoti dėl NAk ir kokį NAk titrą laikyti teigiamu. Reikalingi tolesni ir standartizuoti klinikiniai tyrimai [14]. Sprendimas keisti gydymą turi būti priimtas atsizvelgiant į paciento klinikinę būklę [11].

## NEPAKANKAMAI Į LEM GYDYMĄ REAGUOJANČIŲ IS PACIENTŲ NUSTATYMAS. KRITERIJAI

Kadangi labai įvairūs patologiniai procesai tik fenotipiškai atrodo panašūs, todėl LEM gydymo ribotumas gali būti sąlygotas genetinių veiksmų ir aplinkos faktorių heterogeniškumo. Nepakankamas atsakas į tam tikrą preparatą, kuris buvo pradėtas taikyti ankstyvoje ligos pradžioje, gali būti genetiškai determinuotas. Kaip jau buvo anksčiau įvertinta, pacientas gali nepakankamai laikytis gydymo re-

žimo arba gydyti taikyto preparato vartojimo būdas ir dozės buvo nepakankamai optimaliai parinktos. Kartu reikia nepamiršti, kad imunomoduliuojantis gydymas yra efektyvus retinant ligos paūmėjimus, mažinant neurologinę negalią, ligos aktyvumą, stebimą magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) tyrime, tačiau pačios ligos neišgydo. IS metu uždegimas ir atrofija labai ankstyvi procesai, sukeliantys didėjančią, progresuojančią, kumuliacinę, neurologinę negalią. Todėl yra svarbu apibrėžti ribas, kai nusprendžiama, jog LEM gydymas neduoda pageidaujamo efekto, tokius ligonius atpažinti pakankamai anksti, kad būtų galima pritaikyti efektyvesnį gydymą, stabdantį negalios progresavimą. Pastarųjų metų patyrimas, natūralios IS eigos vertinimas ir MRT tyrimai turėjo įtakos tokiems kriterijams sukurti.

Neurologai, 2004 m. sausio mėn. iš šešiolikos IS centrų susirinkę JAV, įvardijo nepakankamai į LEM gydymą reaguojančių (angl. *suboptimal responders*) IS ligonių kriterijus, kurie remiasi klinikinių tyrimų įrodymais: paūmėjimais, negalios progresavimu ir MRT tyrimų vertinimu [15].

### Paūmėjimai ir negalia

Paūmėjimai sukelia ilgalaikį invalidumą. Lublin su bendraautorais, vertindami EDSS ligoniams, gydytiems placebo prieš ir po paūmėjimo, nustatė, kad liekamasis deficitas po 90 dienų vidutiniškai sudaro 0,24 balo [16]. Tačiau EDSS ganėtinai grubus vertinimo metodas, kadangi labiausiai atspindi vaikščiojimą ir motorines funkcijas, o subtilias ligos išraiškas, tokias kaip ištvėmė, nuovargis ar kognityvinės funkcijos, vertina nepakankamai. Taigi, net jei, vertinant EDSS, pablogėjimo nenustatoma, atliekant subtilesnius tyrimus, pvz., funkcinį MRT tyrimą, aptinkama, jog recidyvo metu atliekant paprastas užduotis normali smegenų aktyvacija yra pažeidžiama [17]. Panašūs pakitimai aptinkami jau kliniškai izoliuotų sindromų metu. Duomenys įrodo, kad iš pradžių smegenų adaptaciniai sugebėjimai kompensuoja ligos sukeltus pažeidimus, o šių „įvykių“ daugėjant, smegenų rezervas senka ir jau įmanoma objektyviai įvertinti funkcijos praradimą. Dažnesni pasikartojantys pirmaisiais ligos metais paūmėjimai susiję su didesne rizika negaliai išsivystyti. Todėl paūmėjimų dažnis, naudojant LEM gydymą, turėtų būti svarbus kriterijus atrenkant nepakankamai į gydymą reaguojančius pacientus. Natūralios eigos studijos nurodo, jog ankstyvoje IS fazėje paūmėjimai kartojasi vidutiniškai 1–1,5 karto per metus. Dažnesni paūmėjimai ar jų nesuretinimas, lyginant su 6 mėn. laikotarpiu iki LEM gydymo, nurodo, kad pacientas priklauso subresponderių grupei. Pačių recidyvų atpažinimas, jų dažnumo įvertinimas priklauso ir nuo ligonio neurologinės apžiūros dažnio bei neurologo patyrimo.

Svarbu nustatyti ir ūmių simptomų funkcinį išreikštumą, ir liekamąją negalią po paūmėjimo – tai taip pat būtų kriterijus, apibūdinantis gydymo efektyvumą. Panašiai kaip ir vėlesnės negalios progresavimo tikimybė, labiau tikėtina, jog didesnė liekamoji negalia išliks po tokio recidyvo, kuris apima keletą sistemų, t. y. yra poliregioninis, ir jei

vyrauja motoriniai ar smegenėlių simptomai. Tačiau yra nuomonių, jog sensoriniai paūmėjimai, nors ir nesukeliantys negalios, nuo motorinių paūmėjimų kokybiškai nesiskiria, tik atspindi kitą lokalizaciją. Tyrimai, kuriuose naudojama fMRT, nurodo, kad recidyvo atsistatyme dalyvauja adaptaciniai, papildomų smegenų sričių ryšiai. Todėl keletas iš eilės besikartojančių recidyvų gali išsekinti smegenų rezervą. Iš to seka, kad funkcijos atsistatymas po recidyvo gali būti nepakankamas gydymo atsako vertinimo kriterijus [15, 18].

Uždegiminiai MRT įvykiai dažnesni nei kliniškai registruojami paūmėjimai, o tokių „nebylių“ įvykių seka sukelia jau nustatomą neurologinį deficitą. Vertinant po uždegiminio įvykio likusį deficitą, svarbu diferencijuoti ir fluktuacijas, sukeltas kitų faktorių (depresijos, medikamentų, nuovargio, spastiškumo, gretutinės ligos), galinančių prailginti būklės atsistatymą po paūmėjimo.

Svarbus periodas, po kurio galima vertinti EDSS progresavimą. Geriausias jautrumo (76,5%) ir specifiškumo (89%) derinys pastoviam EDSS progresavimui vertinti yra vienas balas per pusę metų. Tačiau, žinant, jog aksonų degeneracija gali būti uždelstas ankstyvojo pažeidimo atspindys, teigiama, jog toks trumpas laikotarpis gali būti nepakankamas EDSS dinamiškai įvertinti. Todėl, imunomoduliuojantį gydymą naudojančių ligonių priskirti prie nereaguojančių į LEM gydymą būtų galima tik po vienerių ar daugiau metų [15].

### MRT kriterijai

Ankstyvas, per pirmuosius 5 ligos metus kumuliacinis MRT T2 židinių kiekis koreliuoja su vėlesne neurologinė negalia, tačiau vėlesnėse ligos stadijose (po 5 metų) turi mažesnę reikšmę negalios prognozei [19]. Kontrastą MRT T1 kaupiančių aktyvių židinių kiekis koreliuoja su didesniu negalios išsivystymu ir paūmėjimų skaičiumi [20]. Tačiau negydytų ligonių keleto tyrimų metaanalizė nenustatė ryšio su kumuliaciniu EDSS progresavimu per 2 metus. Tokios asociacijos, matyt, nebuvo gauta, kadangi MRT ir EDSS visgi yra galimai riboti vertinimo metodai. Labiau jautresni metodai: MR perkėlimo (angl. *magnetization transfer*), DTI (angl. *diffusion tensor imaging*), N-acetyl-aspartato (NAA) nustatymas magnetinio rezonanso spektroskopija (MRS) galimai būtų labiau jautrūs prognozuojant neurologinę negalią [21]. Visgi, atrenkant į LEM gydymą reaguojančius pacientus, svarbu žinoti, kad RRIS IFN beta-1a ir IFN beta-1b mažina naujų MRT židinių ploto susidarymą po 4 metų, lyginant su prieš studiją buvusiais MRT duomenimis. Todėl MRT židinių daugėjimas būtų kriterijus atrenkant nereaguojančius į LEM gydymą. Kadangi LEM gydymas yra tik iš dalies efektyvus, todėl visgi tikimasi nedidelės židinių akumuliacijos. Tačiau individualių pacientui standartų nėra. Kai kurių klinikinių tyrimų duomenys rodo, jog, gydant IFN beta, gali kauptis 12 židinių per metus, lyginant su 4–5 židiniiais per metus placebo grupėje [22]. Kadangi klinikiniai tyrimai trunka trumpai, sunku numatyti, ar tokie standartai tinka klinikinėje praktikoje, o skirtingi MRT tyrimų protokolai bei su-

dėtingi T2 židinių ploto skaičiavimai sudaro paklaidas ir atliekami daugiausia tik mokslinių tyrimų centruose. Nurodoma, kad T1 gadolinį kaupiantys (Gd+) židiniai koreliuoja su dažnesniais recidyvais, didesniu T2 židinių plotu, smegenų atrofija, tačiau nepastoviai su negalios progresavimu ir naujais aktyviais židiniiais. Apie 30–40% Gd+ židinių tampa juodomis skylėmis (angl. *black holes*). Gd+ židinius aptikti galima tik dažnai atliekant MRT tyrimą, o tas įmanoma tik tyrimų centruose. Lėtiniai T1 židiniai ir juodosios skylės atspindi sunkesnę pažeidimą ir turi didesnę ryšį su negalia nei T2 židiniai. Taip pat žinoma, jog ir ūmūs židiniai, atspindintys uždegimą, dėl edemos T1 režime gali būti hipointensiniai. Jie palaipsniui linkę regresuoti. Su neurologine negalia taip pat koreliuoja ir smegenų atrofija. RRIS atrofija, besivystanti per pirmuosius 2 ligos metus, koreliuoja su negalia EDSS, nustatoma po 8 metų [23].

Taigi apibendrinant galima pateikti pagrindinius nepakankamai į LEM gydymą reaguojančių IS pacientų nustatymo principus: 1. laikotarpis, per kurį galima įvertinti LEM gydymo efektą, yra 6–12 mėn.; 2. būtina atlikti klinikinį neurologinės būklės vertinimą dinamikoje, atliekant pakartotinus ligonio ištyrimus; 3. svarbus subjektyvus gydytojo ir paties ligonio išpūdis apie gydymą; 4. vertintini MRT tyrime ligos aktyvumo ir progresavimo požymiai [15].

## NEPAKANKAMAI Į LEM GYDYMĄ ATSAKANČIŲ IS LIGONIŲ GYDYMAS MITOKSANTRONU

Mitoksantronas – tai sintetinis antineoplastinis anthracenedionas, sukurtas 1979 m. kaip mažiau kardiotoksiškas doksorubicino analogas. 1987 metais Maisto ir vaistų valdybos (angl. *Food and Drug Administration*, FDA) patvirtintas suaugusiųjų ūminei mieloidinei leukemijai ir 1996 metais simptominiams hormonams refrakteriniams prostatos vėžiui gydyti. Kadangi peroraliai yra prastai rezorbuojamas, todėl skiriamas intraveniniu būdu. Mitoksantronas 2000 metais FDA buvo patvirtintas progresuojančiai RR IS, AP IS ir RP IS gydyti. Rekomenduojamas gydymo režimas yra 12 mg/m<sup>2</sup> kas 3 mėnesius. Nors visoms trimis indikacijoms siūlomos dozės labai panašios, tačiau skyrimo dažnumas labai skirtingas.

### Mitoksantrono cheminė struktūra

Tai maža molekulė, todėl praeina per hematoencefalinį barjerą ir sąveikauja su CNS ląstelėmis. Chemoterapijoje naudingas, kadangi veikia ir DNR replikaciją, ir nuo DNR priklausančią RNR sintezę. Taip pat inhibuoja topoizomerazę II, taip veikdamas DNR atsistatymą. Ląstelių kultūrose užmuša proliferacines ir neproliferacines ląsteles, t. y. jo veikimo mechanizmas yra nepriklausomas nuo ląstelių ciklo ir tai jį išskiria iš daugelio kitų citotoksinių vaistų. Mitoksantronas kaip chemopreparatas yra citotoksiškas tumorų ląstelėms, tačiau, gydant IS, užmušamos norma-

lios, sukeliančios patologinę autoimuninę funkciją, ląstelės.

Mitoksantrono farmakokinetiką galima apibūdinti plazmos koncentracijos kreivės kitimu: greitas skilimo pusperiodis – 4,1–10,7 min., vidutinis skilimo pusperiodis – 0,3–3,1 val., ilgasis skilimo pusperiodis – 8,9 val.–9 paros. Taigi greitą pradinio pasiskirstymo fazę lydi reliatyviai lėta eliminacijos iš audinių fazė. Daugiausia pasišalina su tulžies ekskrecija ir 10% pasišalina pro inkstus. Taip pat ilgai išlieka audiniuose, todėl autopsijose nustatoma, jei vaistas buvo skirtas nuo 10 iki 272 dienų iki paciento mirties. Jo daugiausia buvo aptikta skyd liaukės audinyje, kepenyse ir širdyje, o mažiausia koncentracija rasta smegenyse.

Ikiklinikiniuose tyrimuose, naudojant eksperimentinio autoimuninio encefalomyelito (EAE) modelį, pastebėta, kad mitoksantronas sumažino galūnės parėžę triušiu EAE metu, prailgino laiką iki EAE išsivystymo. Leidžiant kasdien 10 dienų po imunizacijos, apsaugojo nuo ūmaus EAE išsivystymo (0 vs 81%), suleistas remisijos metu, apsaugojo nuo recidyvo išsivystymo. Mitoksantronas slopina ardančią makrofagų poveikį mielinui. Inhibuodamas makrofagų proliferaciją, IS atveju slopina T-limfocitų, B-limfocitų proliferaciją ir antikūnų susidarymą, gerina T-supresorių funkciją, slopina DNR replikaciją ir didina nuo DNR priklausančią RNR sintezę – taip slopindamas ląstelių dalijimąsi, sukelia antigeną turinčio komplekso apoptozę, inhibuoja proinflammatorių citokinų (IFN, TNF, IL-2) sekreciją – veikia priešuždegimiškai. Slopindamas makrofagų sukeltą mieliną degradaciją, mažina aksonų netekimą ir atrofiją [24]. Taigi jo poveikis pasižymi priešuždegiminėmis ir imunomoduliuojančiomis savybėmis.

### Mitoksantrono klinikinis pritaikymas

Pirmųjų mitoksantrono studijų rezultatai buvo gana prieštaringi, kadangi tirtų ligonių grupės buvo labai skirtingos. Preliminarūs duomenys rodo, jog, skiriant mitoksantroną, geresni rezultatai gaunami tuo atveju, jei jis skiriamas jaunesniems, turintiems trumpesnę antrinio progresavimo trukmę ligoniams [25]. Vienoje ankstyvų studijų Noseworthy ištyrė 13 ligonių su progresuojančia eiga, skiriant mitoksantroną 8 mg/m<sup>2</sup> kas tris savaites iš viso 7 kursus, tačiau parinkus tokią populiaciją, kai uždegiminiai procesai buvo menki, ir per tokį trumpą laiką reikšmingas efektas nebuvo gautas. Ankstyvoje II fazės studijoje Gonsette mitoksantroną skyrė 20 progresuojančių ISRR ligonių (14 mg/m<sup>2</sup> kas 3 sav. 3 kartus, po to kas 3 mėn. dvejus metus) ir nustatė recidyvų dažnio suretėjimą 87%, lyginant su periodu iki gydymo, ir 80% pacientų liko neurologiškai EDSS stabilūs.

Panašius rezultatus gavo Mauch, su kolegomis ištyręs 10 greitai progresuojančios IS ligonių (taikė mitoksantroną 12 mg/m<sup>2</sup> kas 3 mėn. 12 mėnesių). EDSS sumažėjo nuo 6,0 iki 5,1 balo, paūmėjimai suretėjo 88%, o aktyvių židinių MRT sumažėjo 94%, taip pat buvo nustatyta, kad P-100 latencija sumažėjo nuo 148 iki 120 msek, kas iliust-

ruotų galimą neurologinės funkcijos pagerėjimą taikant mitoksantroną.

Viename nedideliame dvigubai aklame placebo kontroliuojamame tyrime buvo palygintas mitoksantrono ir metilprednizolono efektas (skirta 12 mg/m<sup>2</sup> kas 1 mėn. 3 mėnesius iki 32 mėnesių, prednizolonas skirtas po 1,0 g tokiu pačiu režimu) ir nustatyta, kad po 1 metų mitoksantrono grupėje pacientų su negalia EDSS -5 balai sumažėjo nuo 70,8% iki 41,7%.

Edan tyrime, į kurį buvo įtraukti pacientai su aktyvia ligos eiga, turintys Gd+ židinių MRT tyrime, buvo lygintas meilprednizolonas (1 g/mėn. į veną) arba jo kombinacija su mitoksantronu (20 mg/mėn. į veną). Mitoksantrono grupėje aktyvių židinių sumažėjo 86%, o paūmėjimai suretėjo 76%, taip pat pagerėjo EDSS. Mitoksantrono efektyvumas buvo patvirtintas ir MIMS (*Mitoxantrone in Multiple Sclerosis*) tyrime, trukusiame 2 metus 17 Europos centrų, kuriame buvo lygintos trys šakos: placebo, mitoksantronas 5 mg/m<sup>2</sup> į veną ir mitoksantronas 12 mg/m<sup>2</sup> į veną kas 3 mėn. Pasirodė, kad po vienerių metų Gd+ židinius turėjo tik 15% ligonių, o po 2 metų tokių aktyvių židinių nebuvo. Tyrimas parodė, kad mitoksantronas stipriai sumažina negalios progresavimą, dozės 12 mg/m<sup>2</sup> į veną kas 3 mėn. sumažina paūmėjimus, prailgina laiką iki pirmo paūmėjimo ir sumažina MRT aktyvumą. Mitoksantrono dozė 12 mg/m<sup>2</sup> į veną pasirodė efektyvesnė nei 5 mg/m<sup>2</sup>.

Taigi atliktų klinikinių tyrimų rezultatų visuma nekelia abejonių, kad mitoksantronas yra efektyvus relapsuojančioms IS formoms gydyti [26]. Vėlesnė MRT duomenų analizė parodė, jog, taikant 12 mg/m<sup>2</sup> mitoksantrono dozę, po 12 ir 24 mėn. bendras židinių kiekis nesiskyrė nuo MRT pakitimų placebo grupėje [27].

### Mitoksantrono toksiškumas

Taikant mitoksantroną, reikia atsižvelgti į jo sukeltus šalutinius poveikius: į nuovargį, jaučiamą 1–2 savaites, pykinimą, trunkantį keletą dienų, plaukų slinkimą, alopeciją, padidėjusią infekcijų tikimybę, sklerų ir nagų guolio spalvos pokyčius, šlapimo nusidažymą žalsvai mėlyna spalva 24 valandoms. Ilgalaikiai šalutiniai reiškiniai: užsitęsusi ar permanentinė amenorėja, nevaisingumas, kada skiriamas jaunoms moterims, vaisiaus apsigimimai, kardiotoksiškumas (vystosi kardiomiopatija) ir ūmi antrinė leukemija. Aprašyti atvejai, kai po gydymo mitoksantronu išsivystė ūmi mielocitinė ir promielocitinė leukemijos. Gydymo indukuotų leukemijų dažnis, įvertinus 1378 mitoksantronu gydytų pacientų duomenis, sudaro apie 0,07% [28]. Mielosupresija, pasireiškianti absoliučia neutropenija, paprastai regresuoja, tačiau 1 mėnesį reikėtų vengti kontakto su infekcijos šaltiniu, vengti valgyti šviežias daržoves ir vaisius, vartoti gerai išvirtą maistą. Taip pat 1 mėnesį po mitoksantrono infuzijos reikėtų vengti vakcinacijos. Gydymas mitoksantronu turi būti taikomas tik tuomet, jei gydymo nauda viršija šalutinių reiškinų tikimybės žalą. Sprendimas naudoti šį preparatą turi būti priimtas patyrusio neurologo ir paciento kartu, esant greitai progresuojančiai ligos eigai [29].

### Mitoksantrono skyrimo praktinės rekomendacijos

Pacientui turėtų būti duodama mitoksantrono skyrimo dienos kopija, prieinama [http://novantrone.com/pdf/patient\\_information.pdf](http://novantrone.com/pdf/patient_information.pdf). Pacientui turi būti suteikta informacija apie galimus šalutinius reiškinius. Paciento atranka turi būti atliekama, atlikus bendrą kraujo tyrimą, biocheminį kraujo tyrimą (kepenų funkciją), atlikus echokardiografinį ištyrimą, krūtinės ląstos rentgenologinį tyrimą, jei reikia, ir nėštumo testą nėštumui ekskliuduoti (4 lentelė).

Standartinė mitoksantrono dozė, patvirtinta FDA, yra 12 mg/m<sup>2</sup> kas 3 mėnesius. Vaistas skiriamas lėta intravenine infuzija per 30–60 min., siekiant sumažinti kardiotoksinio poveikio tikimybę. Vietinės reakcijos infuzijos vietoje gali būti eritema, deginantis skausmas, edema, odos išblukimas. Jei pasitaiko medikamento ekstravazacija, infuziją reikia sustabdyti, ranką pakelti ir uždėti ledą, galima patepti betametazono tepalu.

Dozavimo dažnumas galėtų būti individualus. Galima skirti mitoksantroną 12 mg/m<sup>2</sup> kas 3 mėnesius, galima pradėti skirti kas 1 mėnesį nuo 3 iki 6 mėnesių ir toliau infuzijas retinti kas 3 mėnesius. Maksimali kumuliacinė mitoksantrono dozė yra 140 mg/m<sup>2</sup>. Įvertinus gydymo efektą ar pasiekus maksimalią leistiną dozę, įvertinus klinikinį efektą ar jo nebuvimą, gydymas nutraukiamas.

Prieš kiekvieną infuzijos dozę tikslinga pakartoti laboratorinius tyrimus, įsitikinti atliekant nėštumo testą, kad pacientė nėra nėščia, įvertinti echokardioskopinį tyrimą, kada mitoksantrono suminė dozė pasiekia 60 mg/m<sup>2</sup>, ir prieš kiekvieną infuziją, kada kumuliacinė dozė didesnė nei 100 mg/m<sup>2</sup>. Amerikos FDA rekomendacijose patariama širdies kairiojo skilvelio išmetimo frakciją vertinti prieš kiekvieną mitoksantrono infuziją. Kas mėnesį 6 mėn. skiriamas mitoksantronas sukelia išliekančią iki penkerių metų klinikinį teigiamą efektą ir yra pakankamai saugus. Stropiai stebint šalutinius poveikius, gali būti saugiai naudojamas agresyvios progresuojančios eigos, nereaguojančios į LEM gydymą išsėtinei sklerozei gydyti [28, 30, 31]. Po gydymo kurso mitoksantronu įmanoma skirti imunomoduliuojantį gydymą interferonu-beta ar glatiramero acetatu, imunosupresantais azatioprinu ar metotreksatu [31, 32].

### Mitoksantrono taikymas Lietuvoje

Mitoksantronas agresyviai progresuojančiai išsėtinei sklerozei gydyti Lietuvoje pirmą kartą pradėtas taikyti 2005 m. rugsėjo mėn. Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Neurologijos centre. Per 2005–2007 metus šiame centre gydymas mitoksantronu buvo skirtas 12 IS ligoniams (10 moterų ir 2 vyrams). Vidutinis pacientų amžius gydymo pradžioje buvo 37,9 ± 6,2 metų. Vidutinė trukmė nuo IS simptomų pradžios iki gydymo mitoksantronu pradžios buvo 9,83 ± 4,15 metų, o vidutinė trukmė nuo IS diagnozės patvirtinimo iki gydymo mitoksantronu pradžios buvo 7,67 ± 2,27 metų. IS ligos eiga gydymo mitoksantronu pradžioje 4 pacientams buvo RR IS, 7 pacientams – AP IS, 1 pacientui – PR IS. Paūmėjimams kartojantis ir negaliai

4 lentelė. Mitoksantronu gydomo paciento stebėjimo forma. Adaptuota [30].

Gydymo įstaigos / Neurologijos skyriaus pavadinimas \_\_\_\_\_;  
 Gydymo įstaigos / Neurologijos skyriaus telefonas \_\_\_\_\_;  
 Gydančio gydytojo pavardė \_\_\_\_\_;  
 Paciento vardas, pavardė, adresas, telefonas \_\_\_\_\_

	Kursas		Dozė	Kursas		Dozė	Kursas		Dozė	Kursas		Dozė
	Prieš Mx	Po Mx		Prieš Mx	Po Mx		Prieš Mx	Po Mx		Prieš Mx	Po Mx	
<b>Data</b>												
Glukozė												
Kreatininas												
Na												
K												
Cl												
CO2												
Ca												
B. baltymas												
Albuminas												
Bilirubinas												
F												
AST												
ALT												
Le												
Er												
Hb												
Hct												
MCV												
MCH												
MCHC												
Neutro												
Lymf												
Mono												
Eos												
Baso												
Tromboc												
Nėštumas												
Echo KS												
IF %												
<b>Kumuliacinė dozė mg/m2</b>												

progresuojant, gydymas mitoksantronu iš gydymo beta interferonu didelių dozių buvo pakeistas 8 ligoniams (6 gavusiems IFN beta-1a, s. Rebif 44 g × 3 k./sav. po oda, ir 2 gavusiems IFN beta-1b, s. Betaferon 250 g × kas 2 d. po oda), 4 pacientams ligos eigą modifikuojantis gydymas buvo paskirtas *de novo*. Maksimalus gydymo kursas, kurį yra gavę pacientai iki 2007 m. gruodžio mėnesio, buvo 4 vaisto dozės. Mitoksantronus visais atvejais buvo skirtas

intraveninėmis lašinėmis infuzijomis po 20 mg kas tris mėnesius, kartu skiriant metilprednizoloną (1 g į veną). Visiems ligoniams prieš infuziją buvo atliktas bendras ir biocheminis kraujo tyrimai, elektrokardiograma, echokardioskopinis ištyrimas. Trumpalaikiai šalutiniai reiškiniai (sklerų ir šlapimo spalvos pokyčiai, nuovargis, leukopenija) regresavo visiems pacientams, dviems pacientėms buvo stebėti menstruacijų ciklo pokyčiai, ilgalaikių šalutinių



reiškinių neregistruota. Sprendimas skirti šį gydymą buvo priimtas kartu, pacientui pageidaujant ir gydytojų konsiliumui pritarus. Platesnį preparato naudojimą riboja pacientų pasirinkimas, vaisto tiekimo į Lietuvą ypatumai ir kompensacijos šiam gydymui nebuvimas. Tačiau, nepaisant šių kliūčių, galima teigti, kad, esant agresyviai išsėdinei sklerozei, kai gydymas kitais imunomoduliuojančiais vaistais neefektyvus, esant tarpusavio pasitikėjimui tarp gydytojo ir paciento, gydymas mitoksantronu yra tikslingas.

Iš to seka pagrindinė išvada, kad, siekiant geresnės IS eigos stabilizacijos ir lėtesnio negalios progresavimo, svarbiausia laiku atrinkti IS ligonius, kurie nepakankamai reaguoja į ankstyvą ligos eigą modifikuojantį gydymą, ir kuo anksčiau pradėti skirti agresyvesnį ligos eigą veikiantį gydymą.

Gauta:  
2008 02 11

Priimta spaudai:  
2008 03 03

#### Literatūra

- Weinshenker BG. The natural history of multiple sclerosis. *Neurologic Clinics* 1995; 13: 119–46.
- Feinstein A. *The clinical Neuropsychiatry of Multiple sclerosis*. Cambridge University Press, 2007.
- Coonfavreux C, Compson A. The natural history of multiple sclerosis. In: McAlpine, ed. *Multiple sclerosis*. 2006; 183–272.
- Cohen JA, Carter JL, et al. Therapy of relapsing multiple sclerosis. Treatment approaches for nonresponders. *Journ of Neuroimmunology* 1999; 29–36.
- Karussis D, et al. A recommended treatment algorithm in relapsing multiple sclerosis: report of an international consensus meeting. *European Journ of Neurol* 2006; 13: 61–71.
- Rieckmann P, Toyka KV. Escalating immunotherapy of multiple sclerosis. *J Neurol* 2004; 251: 1329–39.
- Early treatment with Interferon beta-1b (Betaferon) – results and implications of the BENEFIT Study. Highlights of roundtable discussion held on Aug 11, 2006. Berlin.
- Johnson K, Brooks B, Ford C, et al. Sustained clinical benefits of glatiramer acetate in relapsing multiple sclerosis patients observed for 6 years. *Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. Mult Scler* 2000; 6: 255–66.
- Goodin DS, Frohman EM, et al. Disease modifying therapies in multiple sclerosis. Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines. *Neurology* 2002; 58(2): 169–78.
- Rizvi SA, Agius MA. Current approved options for treating patients with multiple sclerosis. *Neurology* 2004; 63(Suppl 6): S8–14.
- Noronha A. Neutralizing antibodies to interferon. *Neurology* 2007; 68(Suppl 4): S16–22.
- O Gorman MR, Oger JJ. Regulation of in vitro PWM-induced IgG secretion in humans. *Cell Immunol* 1989; 118: 435–47.
- Sorensen PS, Deisenhammer F, et al. Guidelines on use of anti-IFN- antibody measurements in multiple sclerosis: report of an EFNS Task Force on IFN- antibodies in multiple sclerosis.
- Goodin DS, Frohman EM, et al. Neutralizing antibodies to interferon beta: Assessment of their clinical and radiologic impact: an evidence report: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2007; 68: 977–84.
- Cohen BA, Khan O, Jeffery DR, et al. Identifying and treating patients with suboptimal responses. *Neurology* 2004; 63(Suppl 6): S33–40.
- Lubin FD, Mariem M, Cutter G. Effect of relapses on development of residual deficit in multiple sclerosis. *Neurology* 2003; 61: 1528–32.
- Cifelli A, Matthews PM. Cerebral plasticity in multiple sclerosis: insights from fMRI. *Multiple Sclerosis* 2002; 8: 193–9.
- Filippi M, Rocca MA. Disturbed function and plasticity in multiple sclerosis as gleaned from functional magnetic resonance imaging. *Curr opin Neurololgy* 2003; 16: 275–82.
- Brex PA, Ciccarelli, et al. A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis. *N Engl J of Medicine* 2002; 346: 158–64.
- Weiner HL, Guttmann CR, et al. Serial magnetic resonance imaging in multiple sclerosis: correlation with attacks, disability, and disease stage. *Journ Neuroimmunology* 2000; 104: 164–73.
- Filippi M, Rocca MA, Comi G. The use of quantitative magnetic-resonance-based techniques to monitor the evolution of multiple sclerosis. *Lancet Neurology* 2003; 2: 337–46.
- Li DK, Paty DW. Magnetic resonance imaging results of the PRISMS trial: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of interferon- beta 1a in relapsing-remitting multiple sclerosis. Prevention of Relapses and Disability by Interferon- beta 1a subcutaneously in Multiple Sclerosis. *Ann Neurology* 1999; 46: 197–206.
- Fischer E, Rudick RA, Simon JH, et al. Eight-year follow-up study of brain atrophy in patients with MS. *Neurology* 2002; 59: 1412–20.
- Fox EJ. Mechanism of action of mitoxantrone. *Neurology* 2004; 63(Suppl 6): S15–8.
- Perini P, Calabrese F, Ranzato F. The immunosuppression (IS) responsive secondary progressive MS. Experience from cyclophosphamide and mitoxantrone treated SPMS indicates the clinical profile of the IS candidate patient. *J Neurology* 2004; 251(suppl 3): 457. Abstract.
- Jeffery DR, Herndon R. Review of mitoxantrone in the treatment of multiple sclerosis. *Neurology* 2004; 63(Suppl 6): S19–24.
- Krapf H, Morrissey SP, Zenker O, et al. Effect of mitoxantrone on MRI in progressive MS. Results of the MIMS trial. *Neurology* 2005; 65: 690–5.
- Mehta LR, Goodman AD. Disease modifying therapies. *Multiple sclerosis. Continuum*. 13(5): 144–80.
- Rose JW. Mitoxantrone-related toxicity in multiple sclerosis. *Neurology* 2002; 59: 795–7.
- Rizvi SA, Zwiibel H, Fox E. Mitoxantrone for multiple sclerosis in clinical practice. *Neurology*; 63(Suppl 6): S25–7.
- Page L, Leray E, Taurin G, et al. Mitoxantrone as induction treatment in aggressive relapsing remitting multiple sclerosis: treatment response factors in a 5 year follow-up observational study of 100 consecutive patients. *Journ of Neurol, Neurosurg and Psych* 2008; 79: 52–6. Abstract.
- Goodin DS, Arnason BG, Coyle PK, etc. The use of mitoxantrone (Novantrone) for the treatment of multiple sclerosis. Report of the Therapeutics and technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2003; 61: 1332–8.

R. Kizlaitienė, V. Budrys, G. Kaubrys

## TREATMENT OF MALIGNANT MULTIPLE SCLEROSIS WITH MITOXANTRONE

### Summary

Clear definitions of multiple sclerosis course are essential because clinicians need them before they can assign treatment to patients, and from a research perspective they help to frame and interpret all clinical data. Rapidly progressive disease course is needed to be recognized as earlier as possible in term to shift immunomodifying therapy with interferon to more aggressive treatment with immunosuppressant mitoxantrone. Reasons of possible suboptimal responders to early disease modifying treatment are analyzed, describing potential influence of patient precise regiment of treatment, appearance of neutralizing antibodies against interferons beta and their influence to clinical course of the disease progression. This article discusses the methods of

monitoring disease progression using disability scales, relapses and MRI and reviews the clinical efficacy and tolerability of multiple sclerosis modifying therapies. It describes immunosuppressant mitoxantrone, gives us information about its chemical structure, pharmacokinetics and mechanism of action. Preclinical and clinical data are widely described reviewing its use to patients with a suboptimal response to high- dose interferon therapy or those with rapidly progressive disease. Recommendations of mitoxantrone for multiple sclerosis in clinical practice are provided.

Because mitoxantrone was introduced for the treatment of malignant multiple sclerosis into clinical practice since 2005 in Lithuania, we presented main demographical characteristics of multiple sclerosis patients treated with mitoxantrone during the period 2005–2007, some experienced adverse reactions, and potential benefit of this immunosuppressive treatment.

**Keywords:** multiple sclerosis, malignant multiple sclerosis, disease modifying therapies, neutralizing antibodies, mitoxantrone.