

## Imunomoduliuojančio gydymo įtaka kognityvinių funkcijų sutrikimams, sergant IS: klinikinių tyrimų apžvalga

---

J. Liutkienė\*  
R. Kizlaitienė\*\*  
G. Kaubrys\*\*  
V. Budrys\*\*

\*Vilniaus universiteto ligoninės  
Santariškių klinikų  
Neurologijos centras

\*\*Vilniaus universiteto Medicinos  
fakulteto Neurologijos ir  
neurochirurgijos klinika;  
Vilniaus universiteto ligoninės  
Santariškių klinikų  
Neurologijos centras

**Santrauka.** Išsėtinė sklerozė (IS) – tai lėtinė uždegiminė centrinės nervų sistemos liga, pasireiškianti recidyvuojančiais ar nuolat progresuojančiais neurologinės disfunkcijos simptomais, sukeliančiais negalią. Kadangi imunomoduliuojantis gydymas slopina uždegiminį ligos aktyvumą, naujų židinių susidarymą smegenyse ir smegenų atrofijos progresavimą, manoma, kad jis gali turėti teigiamos įtakos ir kognityvinėms funkcijoms, sergant IS. Atlikti tyrimai įrodo, kad imunomoduliuojantis gydymas interferonu beta (1a ir 1b) ir natalizumabu teigiamai veikia kognityvines funkcijas. Atliktame didelės apimties ilgalaikiame atvirame tyrime išlikusias stabilias kognityvines funkcijas, vartojant glatiramero acetatą, galima vertinti kaip terapinį vaisto efektą, nes kognityvinių funkcijų sutrikimai, laikui bėgant, linkę palaipsniui progresuojančiai blogėti, jų stabilizacija ar regresija pasitaiko retai. Įrodyta ankstyvo imunomoduliuojančio gydymo nauda kognityvinių funkcijų sutrikimui izoliuoto klinikinio sindromo (CIS) atveju, kai liga dar nėra konvertavusi iš CIS į kliniškai patvirtintą išsėtinę sklerozę. Imunosupresantai (mitoksantronas, ciklofosfamidai) taip pat galimai teigiamai veikia kognityvines funkcijas. Detalesniam imunomoduliuojančiam gydymui skiriamų preparatų ir imunosupresantų poveikiui kognityvinėms funkcijoms įvertinti reikalingi didesnės apimties, ilgalaikiai tyrimai, nagrinėjantys imunomoduliuojančio gydymo poveikį kognityvinėms funkcijoms, sergant IS.

**Raktažodžiai:** išsėtinė sklerozė, kognityvinės funkcijos, imunomoduliuojantis gydymas, interferonas beta, glatiramero acetatas.

Neurologijos seminarai 2010; 14(45): 149–155

---

### ĮVADAS

Išsėtinė sklerozė (IS) – tai lėtinė uždegiminė centrinės nervų sistemos liga, pasireiškianti recidyvuojančiais ar nuolat progresuojančiais neurologinės disfunkcijos simptomais, sukeliančiais negalią [1]. Nors apie IS sukaupta daug eksperimentinių ir klinikinių duomenų, tačiau lieka neaiškios ligos priežastys, nevisiškai aiški ligos patogenezė, nėra priemonių, kurios padėtų iš anksto numatyti ligos eigą ar ją išgydyti. Nepaisant mokslo pažangos, IS lieka viena opiausių neurologijos problemų, verčiančių mokslininkus ir klinicistus toliau domėtis šia liga.

Nors nuo seno žinoma, kad neurodegeneracinės ligos, tokios kaip Alzheimerio liga, Parkinsono liga, sukelia kog-

nityvinius sutrikimus, tik pastaruosius keletą dešimtmečių kalbama, jog kognityviniai sutrikimai yra svarbus IS požymis.

Apie natūralią kognityvinių sutrikimų eigą, sergant išsėtine skleroze, žinoma nedaug. Duomenys dažnai prieštaringi ir šią prieštarą lemia skirtingos sutrikimus nagrinėjusių tyrimų metodikos, didesnės apimties tyrimų stoka ir tyrimuose dalyvavusių pacientų heterogeniškumas. Skirtingų autorių duomenimis, kognityviniai sutrikimai pasitaiko apie 65% pacientų, sergančių IS [2]. Įvairių klinikinių tyrimų duomenimis, kognityvinės disfunkcijos paplitimas, sergant IS, svyruoja nuo 43 iki 72% [2, 3]. Tai daug didesni skaičiai, nei anksčiau manyta. Nėra tiksliai sutariama, kiek yra kognityvinių sutrikimų vystymosi, sergant IS, rizikos veiksniai. Manoma, kad vyresnis paciento amžius, prastesnis išsilavinimas, žemas paciento intelekto koeficientas yra kognityvinių sutrikimų vystymosi rizikos veiksniai [3, 4]. Taip pat nėra tiksliai įvardijamas ryšys tarp kognityvinių sutrikimų ir ligos trukmės, jos eigos ir kartu esančios fizinės negalios. Nurodoma, kad kognityvinių su-

---

#### Adresas:

Justina Liutkienė  
VUL Santariškių klinikų Neurologijos centras  
Santariškių g. 2, LT-08661 Vilnius  
Tel. (8 5) 2365220, el. paštas: justina.liutkiene@gmail.com

trikimų daugėja progresuojant fizinei negaliai, esant ilgesnei ligos trukmei ar ligai progresuojant [5–8], tačiau tyrimų duomenys prieštarīgi: kognityviniai sutrikimai gali atsirasti ir ankstyvose ligos stadijose [1, 9], ir esant kliniškai izoliuotam sindromui (CIS – *clinically isolated syndrome*) [10] ar negaliai dar esant nepastebimai ar nedidelei.

Kognityvinių funkcijų sutrikimas jau ankstyvose ligos stadijose yra svarbiausias rizikos faktorius tolesniam kognityvinės disfunkcijos gilėjimui (vertinant trumpą laikotarpį) [2, 11], tačiau ilgalaikėje perspektyvoje kognityvinės funkcijos blogėja visiems pacientams [2].

Svarbu tai, jog paties paciento nurodomas kognityvinių funkcijų sutrikimas nėra jautrus žymuo tikrajam deficitui [12].

Literatūroje nurodoma, jog kognityvinei disfunkcijai įtakos gali turėti ne tik ligos eiga ir trukmė [2, 8], bet ir nuovargis [13], afekciniai sutrikimai (pvz., depresija) [8]; centrinę nervų sistemą veikiantys vaistai [5, 8], taip pat MRT pokyčiai – demielinizuojančių židinių lokalizacija ir jų kiekis bei tūris (T1 ir T2 režimais), galvos smegenų atrofijos, smegenų atrofijos išreikštumas ir difuziniai smegenų pokyčiai [3, 13, 14].

Būtent depresija, nuovargis ir nerimas yra dažnos būklės, lydinčios išsėtinę sklerozę sergantį pacientą. Be to, pats pacientas, suvokdamas, jog keičiasi jo pažintinės savybės, jaučia didėjančią nerimą ir depresiją, o tai savo ruožtu lemia esančio kognityvinio sutrikimo pervertinimą, kuris vėlgi didina depresijos lygį, ir viskas sukasi tarsi uždaru ratu. Nuovargis taip pat gali pažeisti kognityvines funkcijas, ypač dėmesį ir informacijos apdorojimo greitį. Centrinę nervų sistemą veikiantys vaistai, tokie kaip baklofenas, selektyvūs serototino reabsorbcijos inhibitoriai, priešepilepsiniai vaistai, taip pat gali paryškinti kognityvinę disfunkciją [2].

Vis dažniau pripažįstama, kad kognityvinių funkcijų sutrikimas neigiamai veikia kasdienę pacientų veiklą, jų sugebėjimą dirbti, vairuoti, palaikyti normalius socialinius santykius, ir todėl labai blogina pacientų gyvenimo kokybę [1, 6]. Taip pat nustatyta, kad kognityvinė disfunkcija blogina paciento sugebėjimą suprasti gydymo naudą, jo riziką, vaistų vartojimo režimą, neleidžia pacientui gydymo procese efektyviai bendradarbiauti su gydytoju, pvz., įvertinti gydymo efektyvumą [2, 3].

Kognityvinės disfunkcijos simptomai yra labai įvairūs, jų sunkumo laipsnis priklauso nuo individualių paciento savybių. Dažniausiai nukenčia išmokimas, atmintis, dėmesys, informacijos apdorojimo greitis, vizualiniai konstrukciniai sugebėjimai ir valdomosios funkcijos [2, 3, 5, 8]. Vieni autoriai nurodo, kad kalbos sutrikimas (įskaitant kalbos laisvumą, pakartojimą, kalbos supratimą), sergant išsėtine skleroze, nebūdingas [8], tuo tarpu kiti teigia, kad, nors afazija IS sergantiems pacientams nebūdinga, nedidelė dalis pacientų kalbos testus atlieka blogai [3]. Rao su bendraautoriais 1984 metais nurodė, kad 21% IS pacientų turi vidutinį ir sunkų, 43% – lengvą atminties sutrikimą, o 36% pacientų aiškaus atminties sutrikimo nėra. Tuo tarpu McIntosh-Michaelio studijos duomenimis, 30% pacientų

stebimas sunkus atminties sutrikimas, 30% – vidutinio laipsnio ir 40% IS pacientų atminties sutrikimo nėra. IS atveju nukenčia eksplicitinė (deklaratyvinė) atmintis, tuo tarpu implicitinė (procedūrinė) atmintis lieka nenukentėjusi [3]. Visgi nurodoma, kad visiškai susiformavusi demencija pacientams, sergantiems IS, nebūdinga [8]. Kognityviniai sutrikimai, sergant IS, turi panašumų su požievinėmis demencijomis, kai sulėtėja informacijos apdorojimas, pasireiškia frontaliųjų skilčių simptomai ir atminties atgaminimo problemos [8, 15].

Kognityvinių sutrikimų regresavimas yra retas [1], jie palaipsniui progresuoja ir tai nurodo progresuojančią ligos eigą net ir tuomet, kai paciento fizinės negalios simptomai neblogėja [6, 7].

Kognityviniai sutrikimai gali būti neišreikšti, todėl jų galima neaptikti įprasto neurologinės būklės vertinimo metu. Specialūs testai, sukurti šiems sutrikimams vertinti, dažnai yra sudėtingi, užimantys daug laiko, reikalaujantys specialiųjų žinių, brangūs, todėl kognityviniai sutrikimai IS sergantiems pacientams dažnai lieka nepakankamai įvertinti, todėl šie nėra tinkamai gydomi.

Kadangi kognityviniams sutrikimams būdingas nuolatinis palaipsnis progresavimas, jie aptinkami pačiose ankstyviausiose ligos stadijose, kai fizinė negalia dar yra nepastebima ar nedidelė. Taigi tikslinga kuo anksčiau nustatyti kognityvinius sutrikimus pačiose ankstyviausiose ligos stadijose, kad būtų galima imtis visų esamų priemonių šių sutrikimų progresavimo prevencijai.

## MEDIKAMENTINIS IR NEMEDIKAMENTINIS KOGNITYVINIŲ SUTRIKIMŲ, SERGANT IS, GYDYMAS

Kognityvinių sutrikimų nulemtus elgsenos pokyčius padeda koreguoti simptominės nemedikamentinės gydymo priemonės – kognityvinė elgesio terapija, psichoterapija ir darbo terapija. Jas derinant, galima sumažinti kasdienę kognityvinę negalią [7, 16]. Be to, ir gretutinių būklių, tokių kaip nuovargis, depresija, gydymas gali pagerinti pažintines funkcijas. Acetilcholinesterazės inhibitorius donepezilis (įprastai vartojamas Alzheimerio ligai gydyti) gali pagerinti dėl išsėtinės sklerozės išsivysčiusių kognityvinių funkcijų sutrikimą [17].

Imunomoduliuojančio gydymo teigiamas efektas išsėtinės sklerozės paūmėjimų dažniui, ligos negalios progresavimui mažinti yra nagrinėtas daugelyje didelės apimties klinikinių tyrimų, tačiau šie tyrimai netyrė imunomoduliuojančio gydymo efekto įtakos kognityvinei disfunkcijai, sergant IS. Ir tik pastaraisiais metais pradėta tirti, ar visuotinai patvirtintas imunomoduliuojantis išsėtinės sklerozės gydymas galėtų apsaugoti nuo kognityvinių funkcijų sutrikimų išsivystymo ir ar galėtų sulėtinti jų progresavimą. Kadangi imunomoduliuojantis gydymas slopina uždegiminį ligos aktyvumą, naujų židinių susidarymą smegenyse ir smegenų atrofijos progresavimą, manoma, kad jis gali turėti teigiamos įtakos ir kognityvinėms funkcijoms, sergant IS [2, 16].

## IMUNOMODULIUOJANTIS GYDYMAS IR KOGNITYVINIAI SUTRIKIMAI, SERGANT IS: KLINIKINIŲ TYRIMŲ APŽVALGA

Lentelėje pateikiami atliktų klinikinių tyrimų, įrodančių imunomoduliuojančio gydymo efektyvumą, rezultatai.

Plačiau apžvelgsime didesnės apimties tyrimus.

2000 metais publikuotas III fazės randomizuotas placebo kontroliuojamas prospektyvinis tyrimas, kuris nagrinėjo IFN -1a 30 g 1 kartą per savaitę intraraumeninėmis injekcijomis poveikį kognityvinėms funkcijoms [20]. Pradinio vizi-

to metu ir 104 tyrimo savaitę 166 pacientams buvo atlikti neuropsichologiniai testai (*Comprehensive Neuropsychological Bartery*). Trumpa neuropsichologinių testų baterija (*Brief Neuropsychological Bartery*) taip pat atlikta kas 6 mėnesius.

Neuropsichologiniai testai baterijoje buvo suskirstyti į tris domenus: A – informacijos apdorojimo ir mokymosi / atminties; B – problemų sprendimų ir vizualinių erdvinį sugebėjimų; C – verbalinių sugebėjimų ir dėmesio. Tyrimo rezultatai įrodė ryškiai teigiamą IFN -1a 30 g įtaką A domenui, t. y. informacijos apdorojimui, mokymuisi ir atminčiai, ir kiek mažiau – domenui B.

Lentelė. Ligos eiga modifikuojančio gydymo įtakos kognityvinėms funkcijoms, sergant IS, klinikinių tyrimų rezultatai (modifikuota, remiantis [2, 3, 18, 19])

LMG	Pacientų grupė	Pacientų skaičius	Tyrimo struktūra	Tyrimo trukmė	Klinikinio tyrimo išvados
IFN -1a (30 g i/r kartą per savaitę) [20]	RR-IS	166	III fazės randomizuotas, placebo-kontroliuojamas prospektyvinis tyrimas; pogrupių analizė	2 metai	Ryškiai teigiamas IFN -1a 30 g i/r 1k/sav. poveikis informacijos apdorojimui, mokymuisi ir atminčiai.
IFN -1b (50 g arba 250 g s/c kas antrą dieną)	Recidyvuojanti IS	30	III fazės randomizuotas, placebo kontroliuojamas tyrimas; retrospektyvinė pogrupių analizė	4 metai	Ryškus kognityvinių funkcijų pagerėjimas per 2–4 tyrimo metus, jei skiriamas didelių dozių IFN -1b.
IFN -1b (250 g s/c kas antrą dieną)	Recidyvuojanti IS	16	Atviras prospektyvinis tyrimas	1 metai	Teigiamas IFN efektas kognityvinėms funkcijoms, neatsižvelgiant į klinikinius ligos požymius.
IFN -1b (250 g s/c kas antrą dieną)	RR-IS	46	Atviras ilgalaikis tyrimas	1 metai	Teigiamas efektas ar stabilios kognityvinės funkcijos taikant gydymą IFN -1b; kai kurių testų blogėjimas kontrolinėje grupėje.
IFN -1b (250 g s/c kas antrą dieną) (BENEFIT) [18, 19]	CIS	464	III fazės randomizuotas, placebo kontroliuojamas tyrimas: 2 metus, po to dar 3 metus stebėta, kai visiems pacientams tęstas IFN 1b	2 metai (placebo kontroliuojama fazė) + 3 metai (stebėjimo (follow-up) fazė)	Teigiamas efektas kognityvinėms funkcijoms, vartojant IFN -1b; ypač tiems pacientams, kuriems per 2 metus neišsivystė kliniškai patvirtinta IS; ryškesnis tiems pacientams, kurių pradinis kognityvinių funkcijų lygis žemesnis; ilgalaikis teigiamas efektas anksti paskyrus gydymą.
IFN -1a 22 arba 44 g 3 k/sav. po oda (COGIMUS) [21, 22]	RR-IS (EDSS 4,0)	459	Prospektyvinis, stebėjimo, kohortos tyrimas	3 metai	Nauda kognityvinėms funkcijoms taikant IFN -1a galimai priklauso nuo dozės.
GA 20 mg 1 k/sav. po oda [23]	RR-IS (EDSS < 5,0)	248	III fazės randomizuotas, placebo kontroliuojamas tyrimas	2 metai	Kognityvinių testų reikšmės pagerėjo nuo pradinio iki 1 ir 2 metų lygio, nesiskyrė tarp placebo ir GA, išmokymo efektas galimai paaiškina nustatamus ilgalaikius pokyčius.
GA 20 mg 1 k/sav. po oda [24]	RR-IS (EDSS < 5,0)		Prospektyvinis, atviros fazės tęstinis tyrimas	10 metų	Nenustatyta reikšmingų atminties ar semantinio atgaminimo testų rezultatų pokyčių; dėmesio blogėjimas. Pirmųjų 2 metų testų rezultatai prognozuoja kognityvines funkcijas po 10 metų.

RR-IS – recidyvuojanti-remituojanti išsėtinė sklerozė, IFN – interferonas beta; GA – glatiramero acetatas, EDSS – išplėstinė negalios vertinimo skalė (*Expanded Disability Status Scale*)

Imunomoduliuojančio gydymo IFN -1a efektą kognityvinėms funkcijoms pacientams, kurie serga IS su nedidele fizine negalia, tyrė COGIMUS tyrimas [21, 22]. Tyrimo tikslas buvo įvertinti IFN -1a poveikį kognityvinėms funkcijoms remituojančia-recidyvuojančia IS sergantiems pacientams, kurių fizinė negalia nėra išreikšta. Tyrime dalyvavo 18–50 metų pacientai, jų fizinė negalia vertinta EDSS

4 balais. Tyrimo, kuris truko 3 metus, metu tam tikrais laiko intervalais buvo atliekama MRT, vertinama neurologinė pacientų būklė, atliekami neuropsichologiniai testai. Iš viso tyrime dalyvavo 459 pacientai, kuriems buvo skiriamas IFN -1a (44 g: n = 236; 22 g: n = 223. Trejus metus stebėta 318 pacientų). Pradinio tyrimo (*baseline*) metu net 58,8% pacientų (270 iš 459) blogiau atliko bent vieną kognityvinį testą, 37,2% (172 pacientai) blogiau atliko 2 testus ir 98 pacientai (21,4%) blogiau atliko 3 kognityvinius testus. Taigi, šios populiacijos kognityvinių sutrikimų dažnis buvo 21,4%. Pradinio vertinimo metu kognityviniai sutrikimai buvo dažnesni IFN -1a 22 g dozė (24,2%) vartojusių pacientų grupėje nei 44 g grupėje (18,6%). Po trejų tyrimo metų gauti panašūs rezultatai: skiriant 22 g IFN dozę 23,5% pacientų turėjo kognityvinius sutrikimus, lyginant su 44 g IFN vartojusiais pacientais, kurių kognityvinių sutrikimų dažnis buvo 15,2%. Kognityvinių sutrikimų per trejus metus rizikos santykis buvo 0,68 (95% PI: 0,480–0,972), nustatyta, jog, skiriant didesnę vaisto dozę, rizika 32% mažesnė. Trečiaisiais tyrimo metais nustatyta, jog skiriant 22 g IFN -1a dozę, lyginant su pradiniu lygiu, pacientų su kognityvinių funkcijų sutrikimu padaugėjo nedaug – nuo 23,5 iki 24,8%. Tuo tarpu skiriant 44 g, pacientų su kognityviniais sutrikimais skaičius liko stabilus – 15,2%. Taigi, trečiaisiais tyrimo metais pacientų, kuriems buvo skiriama 22 g IFN -1a dozė ir kuriems buvo nustatyti kognityviniai sutrikimai, buvo daugiau nei pacientų su kognityviniais sutrikimais, kuriems buvo skiriama 44 g IFN -1a dozė ( $p = 0,03$ ), tačiau tokia tendencija stebėta jau pradinio tyrimo (*baseline*) metu ( $p = 0,058$ ). Pritaikius multivariacinę logistinę regresiją (koregavus pagal pradinius kognityvinių funkcijų sutrikimus), paaiškėja, kad didesnės dozės IFN -1a lemia mažesnę kognityvinių funkcijų sutrikimų dažnį, nei skiriant mažesnės dozės IFN -1a (šansų santykis: 0,51, 95% PI: 0,26–0,99). Univariacinei logistinei regresijai buvo reikšmingi šie kintamieji: gydymas, verbalinis IQ pradinio tyrimo metu ir sutrikusios kognityvinės funkcijos pradinio tyrimo metu. Multivariacinė logistinė regresija parodė, kad, koregavus duomenis pagal kognityvinius sutrikimus pradinio vizito metu, gydymas didesne IFN -1a dozė ir aukštesnis verbalinis IQ pradinio vizito metu lemia mažesnę kognityvinių sutrikimų riziką po trejų metų. Multivariacinė logistinė regresija taip pat atskleidė, kad sutrikusios kognityvinės funkcijos pradinio vertinimo metu yra rizikos faktorius kognityviniams sutrikimams po trejų tyrimo metų.

Autoriai daro išvadą, jog IFN -1a turi teigiamos įtakos kognityvinėms funkcijoms pacientų, sergančių recidyvuojančia-remituojančia IS, kurių fizinė negalia nėra išreikšta (EDSS 4), ir šis teigiamas poveikis galimai priklauso nuo dozės.

Autoriai svarsto, kaip IFN -1a veikia turėdama įtakos kognityvinėms funkcijoms, sergant IS. Manoma, jog, kadangi esama koreliacijos tarp kognityvinių sutrikimų ir MRT rodiklių, galima teigti, kad uždegimo ir naujų židinių susidarymo slopinimas gali turėti įtakos ir išsaugant kognityvines funkcijas. Be to, IFN gali padidinti neurotrofinių faktorių gamybą. Būtent smegenų ir nervų neurotrofiniai faktoriai apsaugo nuo pažeidimo ligos eigoje.

Taigi, tyrimo rezultatai patvirtina, kad kognityviniai sutrikimai yra dažni net ir tiems pacientams, kurių negalia nėra išreikšta: daugiau nei pusė visų pacientų jau tyrimo pradžioje blogiau atliko bent vieną kognityvinį testą. Kognityvinių funkcijų sutrikimas pradinio vertinimo metu ir įrodymas, kad šis sutrikimas yra rizikos faktorius vėlesnei kognityvinei disfunkcijai, rodo, koks svarbus yra kognityvinių funkcijų vertinimas ankstyvos IS metu.

Tirtas ir IFN -1b poveikis kognityvinėms funkcijoms. Neseniai baigtas dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas BENEFIT (*BEtaseron in Newly Emerging multiple sclerosis For Initial Treatment*) tyrimas [18, 19]. Iš viso tyrime dalyvavo 468 pacientai su kliniškai izoliuotu sindromu. Pacientai buvo randomizuoti santykiu 5 : 3 (IFN -1b 250 g kas antrą dieną po oda: placebo). Pirmoji placebo kontroliuojama tyrimo fazė truko 2 metus. Pasibaigus placebo kontroliuojamai fazei arba anksčiau, jei išsivystydavo kliniškai patvirtinta IS, dar 3 metus tęsta stebėjimo fazė, kai jau visiems tyrime dalyvavusiems pacientams buvo skiriamas IFN -1b 250 g kas antrą dieną po oda. Analizuoti duomenys po 2 metų (pasibaigus placebo kontroliuojamai tyrimo fazei), po 3 metų ir po 5 metų. Vertinta ligos konversijos į kliniškai patvirtintą išsėtinę sklerozę, ligos progresavimo rizika, EDSS pokytis, kognityvinių sutrikimų dažnis, jų kitimas laike, lyginant gydymą IFN -1b ir placebo (per pirmuosius 2 tyrimo metus) ir vėliau stebint tyrime dalyvavusius pacientus, tęsiančius gydymą IFN -1b.

Kognityvinės funkcijos tyrimo metu buvo vertintos PASAT-3 testu (MSFC testų baterijos sudėtinė dalis). Testas atliktas kiekvienam pacientui atrankos vizito metu, laikotarpiu tarp atrankos ir pradinio (*baseline*) vizito, pradinio (*baseline*) vizito metu ir vėliau kas 6 mėnesius. Taip iširti 464 pacientai (IFN -1b, n = 290; placebo, n = 174). Pradinio (*baseline*) vizito metu PASAT-3 testų rezultatai tarp IFN -1b ir placebo grupių nesiskyrė. Vidutinis PASAT-3 rodiklis pradinio vizito metu buvo 52,6 (maksimalus rodiklis yra 60), kai atrankos vizito metu buvo 46,4 (išmokymo efektas). Vidutinis PASAT-3 rodiklis IFN -1b grupėje padidėjo daugiau nei placebo grupėje (IFN -1b paskutinio dokumentuoto vizito placebo kontroliuojamos fazės metu – 54,3, IFN -1b 24 mėn. vizito metu – 54,6; paskutinio dokumento vizito placebo kontroliuojamos fazės metu – 53,2, placebo 24 mėn. vizito metu – 54,6). Vidutinis PASAT-3 rodiklių padidėjimas nuo pradinio (*baseline*) vizito iki paskutinio dokumentuoto vizito antraisiais placebo kontroliuojamos fazės metais buvo didesnis IFN -1b pacientų grupėje nei tų, kuriems skirtas placebo (IFN -1b vs placebo: 2,0 vs 0,6;  $p = 0,021$ ). Lyginant

pacientus, kuriems per 2 metus neišsivystė kliniškai patvirtinta IS (24 mėn. vizito duomenimis), gauti panašūs rezultatai: (IFN -1b vs placebo: 2,3 vs 0,8;  $p = 0,018$ ). Kadangi daugumos pacientų PASAT-3 rodikliai pradinio (*baseline*) vizito metu buvo aukšti (52), tai, remiantis šiuo vidurkiu, pacientai buvo padalinti į dvi grupes: blogesnių kognityvinių funkcijų (< 52) ir geresnių kognityvinių funkcijų (> 52). Pacientams, kurių kognityvinės funkcijos buvo blogesnės pradinio vizito metu (< 52), PASAT-3 testo skirtumai nuo pradinio vizito iki 12, 18 ir 24 mėnesių vizitų buvo daug didesni, skiriant IFN -1b nei placebo.

Taigi, autoriai teigia, kad ryškesnis kognityvinių funkcijų pagerėjimas per 2 metus stebimas IFN -1b pacientų grupėje. Teigiamas gydymo poveikis stebėtas tiems pacientams, kuriems per 2 metus neišsivystė kliniškai patvirtinta IS. Teigiamas IFN -1b poveikis kognityvinėms funkcijoms yra net ryškesnis tiems pacientams, kurių pradinis kognityvinių funkcijų lygis yra žemesnis. Pacientams su kliniškai izoliuotu sindromu ankstyvas išsėtinės sklerozės gydymas IFN -1b yra susijęs su didesniu kognityvinių funkcijų pagerėjimu po dvejų metų, lyginant su tais pacientais, kurie buvo pradėti gydyti vėliau, o ligos pradžioje joks specifinis gydymas neskirtas.

Vertinant ilgalaikį efektą, stebimas tolesnis kognityvinių funkcijų gerėjimas, ryškesnis ankstyvo gydymo IFN -1b grupėje (ankstyvo gydymo grupėje, kai gydymas IFN -1b skirtas nuo pat tyrimo pradžios – 56,14; vėlyvo gydymo grupėje, kai IFN -1b pradėtas skirti pasibaigus placebo kontroliuojamai fazei – 54,68).

Šiuo metu vyksta CogniMS tyrimas, kuriame dalyvauja 1 520 pacientų iš 33 pasaulio valstybių. Visi pacientai serga ankstyva išsėtine skleroze, kuri jiems nustatyta prieš

2 metus iki tyrimo pradžios, ir yra gydomi IFN -1b. Tyrimo metu, kuris truks 2 metus, numatoma kas 6 mėnesius vertinti pacientų kognityvines funkcijas, depresijos lygį ir su sveikata susijusią gyvenimo kokybę. Preliminariais pradinio tyrimo duomenimis, kognityvinių funkcijų sutrikimo charakteristikos yra panašios visame pasaulyje. Duomenys apie IFN -1b įtaką kognityvinėms funkcijoms dar nepateikiami [2].

Glatiramero acetato poveikis kognityvinėms funkcijoms, sergant IS, tirtas keliuose klinikiniuose tyrimuose [23, 24]. Pirmojo tyrimo rezultatai publikuoti 1999 m. Atliktas randomizuotas, placebo kontroliuojamas multicentrinis tyrimas, kuriame dalyvavo 248 recidyvuojančia-remituojančia IS sergantys pacientai su lengva ar vidutine negalia (EDSS < 5). Visiems pacientams atlikti neuropsichologiniai testai prieš randomizaciją, kurios metu paskirtas glatiramero acetatas 20 mg vieną kartą per dieną poodinėmis injekcijomis arba placebo. Pakartotinai pacientai iširti praėjus 12 ir 24 mėnesiams po randomizacijos. Pradinių neuropsichologinių tyrimų duomenys tarp abiejų tyrimo pacientų grupių buvo panašūs, atitiko normą. Vidutiniai neuropsichologinių testų rodikliai po 12 ir 24 mėnesių buvo geresni, tačiau nesiskyrė tarp abiejų tiriamųjų grupių. Taigi, šio tyrimo duomenimis, glatiramero acetatas neturi

poveikio kognityvinėms funkcijoms [23]. Antrasis tyrimas, pirmojo tyrimo atvira fazė (tęsinsys), truko 10 metų – tai tęstinis prospektyvinis glatiramero acetato efektyvumo tyrimas. Buvo iširtos pirmajame tyrimo dalyvavusių pacientų ir tęsusių imunomoduliuojantį gydymą glatiramero acetatu šiuos 10 metų kognityvinės funkcijos. Jo metu reikšmingų semantinio atgaminimo, atminties pokyčių nenustatyta, tačiau rastas dėmesio blogėjimas visoje tiriamųjų grupėje. Labiau blogėja kognityvinės funkcijos tų tiriamųjų, kurių kognityvinės funkcijos buvo geresnės pradinio tyrimo metu ir kurių EDSS rodiklis didesnis. Pastebėta, kad pirmųjų dvejų metų kognityvinių testų rezultatai prognozuoja kognityvines funkcijas po 10 metų [24]. Visgi autoriai nurodo, kad per 10 metų daugumos tiriamųjų kognityvinės funkcijos liko stabilios, neblogėjo, ir neatmestina, kad tai yra dėl teigiamo glatiramero acetato poveikio.

Didelės viltys, gydant aktyvią išsėtinę sklerozę, kai ligos eiga agresyvi ar gydymas interferonu beta ar glatiramero acetatu yra neefektyvus, dedamos į monokloninių antikūnų – natalizumabą. Šio vaisto efektyvumas ir saugumas tirti dviejuose didelės apimties tyrimuose – AFFIRM ir SENTINEL. AFFIRM tyrimas įrodė, jog natalizumabas efektyviai sumažina recidyvuojančia-remituojančia IS sergančių pacientų ilgalaikio negalios progresavimo ir ligos paūmėjimų riziką, supresuoja naujų židinių formavimąsi ar buvusių židinių aktyvumą MRT. Šiame tyrimo (iš viso dalyvavo 942 IS sergantys pacientai, randomizuoti 2 : 1), kuriame vertintas natalizumabo monoterapijos efektyvumas, lyginant su placebo, nustatyta, kad natalizumabas per 2 metus statistiškai reikšmingai pagerino kognityvinio PASAT testo rodiklius (vidutinis Z-score pokytis per 2 tyrimo metus: +0,13 placebo grupėje ir +0,22 natalizumabo grupėje ( $p < 0,005$ ) [26]. Tyrimo, kuriame dalyvavo 1 171 pacientas, metu randomizuotai santykiu 1 : 1 skirtas natalizumabas su IFN -1a vs placebo derinys su IFN -1a (SENTINEL tyrimas), statistiškai reikšmingo kognityvinių funkcijų pagerėjimo natalizumabo ir interferono beta grupėje negauta ( $p = 0,159$ ) [26]. Pabrėžtina, kad SENTINEL tyrimas buvo nutrauktas anksčiau laiko dėl dviejų progresuojančios multifokalinės leukoencefalopatijos atvejų, taikant kombinuotą terapiją. Teigiamą natalizumabo poveikį galima paaiškinti tuo, jog vaistas mažina ligos aktyvumą, mažindamas aktyvių židinių skaičių, naujų židinių formavimąsi ar buvusių židinių didėjimą, taip pat per 2 tyrimo metus labai sumažindamas smegenų atrofiją, matuojamą smegenų parenchimos frakcijos rodikliu (natalizumabas vs placebo: -0,242 vs -0,427,  $p = 0,004$ ) [26].

Daliai pacientų, kurių ligos eiga yra progresuojanti ar nepakankamai efektyvus gydymas interferonu beta ar glatiramero acetatu, skiriamas imunosupresantas mitoksantonas. Nedidelės apimties tyrimo, kuriame dalyvavo 27 pacientai (dauguma su antrine progresuojančia ligos eiga; vidutinė ligos trukmė –  $13,5 \pm 5,11$  metų), duomenimis, mitoksantonas gali turėti teigiamos įtakos kognityvinėms funkcijoms, vertinamoms PASAT testu, ir fizinei negaliai, vertinamai EDSS skale [2].

Kitame nedidelės apimties tyrime, atliktame Prancūzijoje, vertintas mitoksantrono, kombinuoto su metilprednizolonu, efektas kognityvinėms funkcijoms pacientams, sergantiems labai aktyvia išsėtine skleroze (EDSS blogėjimas 2 ir daugiau balų per praėjusius metus / 2 ir daugiau paūmėjimų per praėjusius metus ir bent vienas aktyvus, kontrastą kaupiantis židinyms MRT). Pacientams kas mėnesį 6 mėnesius buvo skiriama imunosupresija mitoksantronu 20 mg, derinant su metilprednizolonu 1 g i/v. Kognityvinės funkcijos buvo įvertintos prieš gydymą, po 6 ir 12 mėnesių. Taip pat buvo ištirta ir 15 kontrolinių asmenų, sergančių išsėtine skleroze. Paaiškėjo, kad praėjus 6 gydymo mėnesiams, bendros kognityvinės funkcijos ir kai kurie atminties ir vykdomųjų funkcijų parametrai pagerėjo ir išliko stabilūs praėjus 12 mėnesių nuo tyrimo pradžios. Autoriai daro išvadą, kad mitoksantronas, kombinuotas su metilprednizolonu, gali turėti teigiamos įtakos kognityvinėms funkcijoms labai aktyvia išsėtine skleroze sergantiems pacientams [27].

Kai kuriose šalyse aktyviai išsėtinei sklerozei gydyti skiriamas ciklofosfamidą (jo indikacija išsėtinei sklerozei gydyti nepatvirtinta FDA). Tyrime, kuriame dalyvavo 28 progresuojančia išsėtine skleroze sergantys pacientai, buvo skiriami ciklofosfamido 700 mg/m<sup>2</sup> ir metilprednizolono 1 g i/v kasmėnesiniai kursai. Kognityvinės funkcijos buvo vertinamos prieš gydymą, 6 ir 12 gydymo mėnesių. Paaiškėjo, jog gydymo fone kognityvinės funkcijos labai pagerėja. Visgi nurodoma, kad imunosupresanto ir priešuždegiminio veikimo vaistų kombinacijos teigiamo poveikio mechanizmas kognityvinėms funkcijoms yra neaiškus [28].

## APIBENDRINIMAS

IS – jaunų, darbingo amžiaus žmonių liga ir jos eigoje atsirandantys kognityvinių funkcijų sutrikimai yra vieni svarbiausių sutrikimų, lemiančių blogą pacientų gyvenimo kokybę, turinčių įtakos ne tik jų, bet ir šeimos, artimųjų gyvenimams. Šie sutrikimai yra daug dažnesni nei anksčiau manyta.

Neretai kognityviniai sutrikimai atsiranda jau ankstyvoje ligos stadijose (esant kliniškai izoliuotam sindromui), kai fizinė negalia yra nepastebima ar neišreikšta. Visgi ligos eigoje jie linkę progresuoti, todėl aišku, jog būtina juos nustatyti kuo anksčiau, kad būtų galima imtis visų esamų priemonių šiems sutrikimams gydyti, jų progresavimui stabdyti. Išsėtinei sklerozei gydyti skiriamas imunomoduliuojantis gydymas, didelės apimties klinikiniais tyrimais įrodytas jo teigiamas poveikis ligos paūmėjimų prevencijai, fizinės negalios progresavimui lėtinti, MRT aktyvumui mažinti, smegenų atrofijai lėtinti. Tačiau iki šiol atlikta tik keletas didesnės apimties tyrimų, kurie nagrinėjo imunomoduliuojančio gydymo efektą kognityvinėms funkcijoms, sergant IS. Atlikti tyrimai įrodo, kad imunomoduliuojantis gydymas interferonu beta (1a ir 1b) ir natalizumabu teigiamai veikia kognityvines funkcijas. Atliktame

didelės apimties ilgalaikiame atvirame tyrime išlikusias stabilias kognityvines funkcijas, vartojant glatiramero acetatą, galima vertinti kaip terapinį vaisto efektą, nes kognityvinių funkcijų sutrikimai, laikui bėgant, linkę palaipsniui progresuojančiai blogėti, jų stabilizacija ar regresija pasitaiko retai.

Be to, įrodyta ankstyvo imunomoduliuojančio gydymo nauda kognityvinių funkcijų sutrikimui izoliuoto klinikinio sindromo (CIS) atveju, kai liga dar nėra konvertavusi iš CIS į kliniškai patvirtintą išsėtinę sklerozę (BENEFIT).

Įprastinės neurologinės apžiūros metu kognityvinių funkcijų sutrikimas gali likti neatpažintas, kadangi jis retai pažeidžia kalbą ir intelektualinius sugebėjimus. Kaip jau rašyta šiame straipsnyje, neretai kognityvinė disfunkcija atsiranda ankstyvoje ligos stadijoje, kai fizinė negalia dar nėra išreikšta ar yra visai nepastebima. Kasdienėje praktikoje būtina įdiegti standartizuotus nesudėtingus, nedaug laiko sąnaudų reikalaujančius kognityvinius testus. Jie padėtų atrinkti pacientus, sergančius IS, kuriems jau yra atsiradęs kognityvinių funkcijų sutrikimas, iš pradžių galbūt neišreikštas. Būtent tokiems pacientams specializuotuose išsėtinės sklerozės centruose vėliau reikėtų detaliai ištirti kognityvines funkcijas, stebėti šio sutrikimo dinamiką, laiku imtis priemonių šių sutrikimų progresavimui užkirsti, esamą sutrikimą gydyti.

Detalesniam imunomoduliuojančiam gydymui skiriamų preparatų ir imunosupresantų poveikiui kognityvinėms funkcijoms įvertinti reikalingi didesnės apimties, ilgalaikiai tyrimai, nagrinėjantys imunomoduliuojančio gydymo poveikį kognityvinėms funkcijoms, sergant IS.

Gauta:  
2010 05 12

Primta spaudai:  
2010 07 21

## Literatūra

1. Kaubrys GF, Kizlaitienė R. Išsėtinė skleroze. In: Budrys V, red. Klinikinė neurologija. 2-asis leid. Vilnius: Vaistų žinios, 2009; 277.
2. Patti F. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2009;15(1): 2–8.
3. Kizlaitienė R, Budrys V, Kaubrys G, Danilevičiūtė V. Kognityviniai, afektiniai ir psichoziniai sutrikimai sergant išsėtine skleroze. *Neurologijos seminarai* 2008; 12(38): 189–98.
4. Randolph JJ, Arnett PA, Higginson CI. Metamemory and tested cognitive functioning in multiple sclerosis. *Clin Neuropsychol* 2001; 15: 357–68.
5. Amato MP, Zipoli V, Portaccio E. Multiple sclerosis related cognitive changes: a review of cross-sectional and longitudinal studies. *J Neurol Sci* 2006; 245: 41–6.
6. Amato MP, Ponziani G, Siracusa G, Sorbi S. Cognitive dysfunction in early-onset multiple sclerosis: a reappraisal after 10 years. *Arch Neurol* 2001; 58: 1602–6.
7. Lynch SG, Parmenter BA, Denney DR. The association between cognitive impairment and physical disability in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2005; 11: 469–76.
8. Rogers JM, Panegyres PK. Cognitive impairment in multiple sclerosis: evidence-based analysis and recommendations. *J Clin Neurosci* 2007; 14: 919–27.
9. Haase CG, Tinnefeld M, Lienemann M, Ganz RE, Faustmann PM. Depression and cognitive impairment in disabil-

- ity-free early multiple sclerosis. *Behav Neurol* 2003; 14: 39–45.
10. Feuillet L, Reuter F, Audoin B, et al. Early cognitive impairment in patients with clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2007; 13: 124–7.
  11. Kujala P, Portin R, Ruutiainen J. The progress of cognitive decline in multiple sclerosis. A controlled 3-year follow-up. *Brain* 1997; 120: 289–97.
  12. Julian L, Merluzzi NM, Mohr DC. The relationship among depression, subjective cognitive impairment, and neuropsychological performance in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2007; 13: 81–6.
  13. Chiaravalloti ND, DeLuca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2008; 7: 1139–51.
  14. Rovaris M, Comi G, Filippi M. MRI markers of destructive pathology in multiple sclerosis-related cognitive dysfunction. *J Neurol Sci* 2006; 245: 111–6.
  15. Bagert B, Camplair P, Bourdette D. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: natural history, pathophysiology and management. *CNS Drugs* 2002; 16(7): 445–55.
  16. Amato MP, Portaccio E, Zipoli V. Are there protective treatments for cognitive decline in MS. *Journal Neurol Sci* 2006; 245: 183–6.
  17. Christodoulou C, MacAllister WS, McLinskey N, Krupp L. Treatment of cognitive impairment in multiple sclerosis: is the use of acetylcholinesterase inhibitors a viable option. *CNS Drugs* 2008; 22: 87–97.
  18. Kappos L, Freedman MS, Polman CH, Edan G, Hartung HP, Miller DH, Montalban X, Barkhof F, Radü EW, Metzgi C, Bauer L, Lanius V, Sandbrink R, Pohl C; BENEFIT Study Group. Long-term effect of early treatment with interferon beta-1b after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: 5-year active treatment extension of the phase 3 BENEFIT trial. *Lancet Neurol* 2009; 8(11): 987–97.
  19. Penner IK, Calabrese P, Freedman CH, et al. Treatment effects of interferon B-1b on cognitive performance in patients with first event suggestive of MS // poster presentation at the Annual Meeting of the AAN; Toronto (Canada), April 10–17, 2010.
  20. Fischer JS, Priore RL, Jacobs LD, et al. Neuropsychological effects of interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. *Ann Neurol* 2000; 48: 885–92.
  21. Patti F, Amato MP, Bastianello S, Caniatti L, Di Monte E, Ferrazza P, Goretti B, Gallo P, Morra VB, Lo Fermo S, Picconi O, Tola MR, Trojano M; COGIMUS Study Group. 1. Effects of immunomodulatory treatment with subcutaneous interferon beta-1a on cognitive decline in mildly disabled patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2010; 16(1): 68–77.
  22. Patti F, Amato MP, Trojano M, Bastianello S, Tola MR, Goretti B, Caniatti L, Di Monte E, Ferrazza P, Brescia Morra V, Lo Fermo S, Picconi O, Luccichenti G; COGIMUS Study Group. Cognitive impairment and its relation with disease measures in mildly disabled patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: baseline results from the Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis (COGIMUS) study. *Mult Scler* 2009; 15(7): 779–88.
  23. Weinstein A, Schwid SI, Schiffer RB, McDermott MP, Giang DW, Goodman AD. Neuropsychologic status in multiple sclerosis after treatment with glatiramer. *Arch Neurol* 1999; 56: 319–24.
  24. Schwid SR, Goodman AD, Weinstein A, McDermott MP, Johnson KP; for the Copaxone Study Group. Cognitive function in relapsing multiple sclerosis: minimal changes in a 10-year clinical trial. *J Neurol Sci* 2007; 255(1–2): 57–63.
  25. Sandrock AW. Natalizumab Efficacy. Internetinė prieiga: <<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/AC/06/slides/2006-4208S1-01-03-%20Biogen-Sandrock.pdf>>
  26. EMA. Tysabri. Scientific discussion. <<http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/tysabri/H-603-en6.pdf>>
  27. Zéphir H, de Sèze J, Dujardin K, Dubois G, Cabaret M, Bouillaguet S, Ferriby D, Stojkovic T, Vermersch P. Cognitive impact of mitoxantrone and methylprednisolone in multiple sclerosis: an open label study. *Rev Neurol (Paris)* 2008; 164(1): 47–52. (abstract).
  28. Zéphir H, de Seze J, Dujardin K, Dubois G, Cabaret M, Bouillaguet S, Ferriby D, Stojkovic T, Vermersch P. One-year cyclophosphamide treatment combined with methylprednisolone improves cognitive dysfunction in progressive forms of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2005; 11(3): 360–3.

J. Liutkienė, R. Kizlaitienė, G. Kaubrys, V. Budrys

#### IMPACT OF IMMUNOMODULATORY TREATMENT ON COGNITIVE IMPAIRMENT IN MS: REVIEW OF CLINICAL TRIALS

##### Summary

Multiple sclerosis (MS) is an inflammatory demyelinating disorder of central nervous system that is the major cause of the disability of young adults. Cognitive impairment can occur even in early stages of MS and also in clinically isolated syndrome (CIS). As disease modifying drugs (DMD) can attenuate inflammatory processes and prevent brain atrophy, they may also have positive benefits on cognitive dysfunction in MS patients. Clinical trials demonstrate that interferon beta and natalizumab positively affect cognitive functions in MS patients. Most patients with relapsing multiple sclerosis had stable cognitive performance during 10 years of prospective evaluation, some of which may be related to the therapeutic effect of glatiramer acetate. There is clear evidence that early DMD treatment has positive effect on cognitive functions, until clinically isolated syndrome has not converted to definite MS. Immunosuppressants (mitoxantrone and cyclophosphamide) can also positively affect cognitive functions in MS. Further studies are needed for detailed evaluation of DMD effect on cognitive dysfunction in MS.

**Keywords:** multiple sclerosis, cognitive functions, immunomodulatory treatment, interferon beta, glatiramer acetate.