
Aktyvios recidyvuojančios remituojančios išsėtinės sklerozės gydymo peroraliniu preparatu patirtis Vilniaus išsėtinės sklerozės centre

N. Giedraitienė
R. Kizlaitienė
G. Kaubrys

*Vilniaus universiteto Neurologijos
ir neurochirurgijos klinika,
Neurologijos centras*

Santrauka. *Įvadas.* Fingolimodas – pirmasis peroralinis vaistas, patvirtintas recidyvuojančiai remituojančiai išsėtinei sklerozei gydyti. II ir III fazių klinikiniai tyrimai įrodė, kad fingolimodas yra efektyvesnis nei placebo ir mažų dozių beta interferonas. Fingolimodą vartojusių ligonių reikšmingai pagerėjo tiek klinikiniai, tiek neurovizualiniai rodikliai.

Darbo tikslas. Įvertinti itin aktyvia recidyvuojančia remituojančia išsėtine skleroze sergančių ligonių, gydomų fingolimodu Vilniaus išsėtinės sklerozės centre, paūmėjimų dažnį ir negalios progresavimą.

Tiriamieji ir tyrimo metodai. Į tyrimą įtraukti 92 ligoniai, sergantys itin aktyvia recidyvuojančia remituojančia išsėtine skleroze, kurie Vilniaus išsėtinės sklerozės centre 2017 m. kovo mėn. buvo gydomi peroraliniu fingolimodo preparatu. Fizinė sergančiųjų negalia įvertinta pagal išplėstinę negalios vertinimo skalę dvejus metus iki fingolimodo vartojimo, pirmąją fingolimodo dozės dieną ir paskutinio vizito Išsėtinės sklerozės centre metu toliau tęsiant gydymą fingolimodu. Paūmėjimų skaičius įvertintas per dvejus metus iki fingolimodo vartojimo ir vartojant fingolimodą.

Rezultatai. 98,9 % ligonių iki fingolimodo inicijavimo buvo gydomi kitu imunomoduliuojančiu preparatu. Visi ligoniai fingolimodą vidutiniškai vartojo $16,7 \pm 12,2$ mėn. Ligonų, vartojusių šį vaistą ilgiau nei 12 mėn., vidutinė vartojimo trukmė buvo $23,7 \pm 11,0$ mėn. Vartojant pirmo pasirinkimo imunomoduliuojantį gydymą, vidutinis paūmėjimų skaičius per dvejus metus buvo reikšmingai aukštesnis, nei vartojant fingolimodą: atitinkamai $2,2 \pm 0,9$ ir $0,6 \pm 0,8$ paūmėjimo ($p < 0,001$). Vidutinis EDSS balas per dvejus metus iki fingolimodo vartojimo pablogėjo $0,99 \pm 0,81$ balo, o vartojant fingolimodą – $0,13 \pm 0,41$ balo ($p < 0,05$). EDSS balas įvertintas ligonių, vartojusių fingolimodą ilgiau nei 12 mėn. Negalios laipsnis pirmos eilės gydymo fone patikimai blogėjo labiau ligonių, patyrusių daugiau paūmėjimų per dvejus metus ($r = -0,29$, $p = 0,033$), kai, vartojant fingolimodą, šio ryšio nenustatyta ($p > 0,05$).

Išvados. Vartojant fingolimodą, paūmėjimų skaičius ir negalios progresavimo laipsnis buvo reikšmingai mažesni ligonių, kuriems pirmos eilės imunomoduliuojantis IS gydymas buvo neefektyvus.

Raktažodžiai: išsėtinė sklerozė, imunomoduliuojantis gydymas, fingolimodas, peroraliniai vaistai, negalios laipsnis, paūmėjimai.

Neurologijos seminarai 2017; 21(72): 92–97

IVADAS

Išsėtinė sklerozė (IS) – lėtinė uždegiminė autoimuninė demielinizuojanti liga, kylanti dažniausiai jauniems žmonėms ir pasireiškianti recidyvuojančiais ar nuolat progresuojančiais neurologinių sutrikimų simptomais. Maždaug

85 % ligonių IS prasideda recidyvuojančia remituojančia (RR) eiga, kai ūminius recidyvus (paūmėjimus) keičia remisijos epizodai [1, 2]. Ilgalaikiais natūralios IS eigos tyrimais nustatyta, kad apie 90 % negydytų RR IS ligonių liga konvertuoja į antrinę progresuojančią IS (AP IS), o vidutinis konvertavimo į AP IS laikas – 10 m. [3]. Iki šiol nėra atrastas vaistas, kuris galėtų išgydyti IS, tačiau imunomoduliuojančio (IMG) arba ligos eigą modifikuojančio (LEM) gydymo atradimas ir naudojimas klinikinėje praktikoje pagerino ligonių, sergančių RR IS formomis, būklę. IMG, sumažindamas imuninės sistemos sukeltą uždegimą, užkerta kelią naujiems paūmėjimams, greičiau sugrąžina iki paūmėjimų buvusias funkcijas ir užkerta kelią negaliai progresuoti [4, 5].

Daugiau nei 15–20 m. RR IS gydyti buvo skiriami tik poodiniai arba intraraumeniniai imunomoduliuojantys

Adresas:

*Nataša Giedraitienė
Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikos,
Nervų ligų skyrius
Santariškių g. 2, LT-08661 Vilnius
Tel. (8 5) 236 5220, el. paštas natasa.giedraitiene@gmail.com*

preparatai – beta interferonai (IFN) [6] arba glatiramero acetatas (GA) [7], o greitai progresuojančiai IS – intraveninis preparatas mitoksantronas [8]. Fingolimodas buvo pirmasis peroralinis vaistas, patvirtintas RR IS gydyti. Jis patvirtintas gydyti IS ligonius, kuriems liga yra labai aktyvi ir greitai progresuojanti, t. y. nepaisant gydymo pirmo pasirinkimo vaistais, kartojasi ligos paūmėjimai, galvos smegenų magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) tyrimuose nustatomi nauji ir (ar) aktyvūs demielinizuojantys židiniai [9–11].

Fingolimodas yra sfingozino 1-fosfato (S1-F) receptorių moduliatorius, kuris jungiasi prie S1-F receptorių ir sukelia ląstelių paviršiuose šių receptorių internalizaciją ir degradaciją. Paviršinių S1-F receptorių netekimas sukelia funkcinį šių receptorių antagonizmą. Yra žinomi penki S1-F receptorių potipiai. Aukštas fingolimodo afinitetas įrodytas keturiems potipiams, kurie gausiai ekspresuojami įvairių ląstelių paviršiuose: limfocituose, endotelinėse ląstelėse, lygiųjų raumenų ir širdies miocituose, neuronuose. T-limfocitai ir B-limfocitai ekspresuoja 1 tipo S1-F receptorių. Fingolimodas prisijungia prie limfocitų S1-F, lemia limfocitų susilaikymą antriniuose limfiniuose organuose ir blokuoja jų cirkuliaciją periferijoje [11–13].

Fingolimodo efektyvumas, gydant aktyvios eigos RR IS, įrodytas keliomis klinikinėmis studijomis. Pirmoji jų – II fazės klinikinė studija, atlikta 2003 m. Į ją buvo įtrauktas 281 ligonis, sergantis aktyvia RR arba AP IS. Tiriamiesiems 6 mėn. buvo skirta 1,25 mg, 5 mg fingolimodo dozė arba placebo. Ligoniai, vartoję fingolimodą, galvos smegenų MRT, kuris buvo atliekamas kiekvieną mėn., turėjo mažiau naujų ir (ar) aktyvių demielinizuojančių židinių. Pakitimų galvos smegenų MRT vertinimas buvo pagrindinis studijos tikslas. Tačiau pastebėta, kad šių ligonių taip pat sumažėjęs metinis paūmėjimų dažnis: vartojusių fingolimodą jis buvo 53–55 % žemesnis, nei vartojusių placebo. Negalia ir smegenų atrofijos abiejose ligonių grupėse progresavo panašiai. Didesnėje (5 mg) fingolimodą vartojusių ligonių grupėje registruotas ir didesnis nepageidaujamų reiškinių dažnis [14], todėl III fazės FREEDOMS klinikinė studija skyrė jau mažesnę – 1,25 arba 0,5 mg fingolimodo dozę 1 kartą per dieną arba placebo. Studija įtraukė 1 272 ligonius, truko 2 metus. Rezultatai parodė, kad, vartojant 0,5 mg fingolimodą, palyginti su placebo, reikšmingai sumažėjo metinis paūmėjimų dažnis, negalios progresavimas ir naujų ar aktyvių T2 židinių skaičius MRT. Taip pat ligoniams, vartojusiems fingolimodą, nustatyta mažesnė smegenų atrofija, palyginti su placebo grupe [15]. Trečioji fingolimodo studija – TRANSFORMS (III fazės), įrodė fingolimodo (0,5 arba 1,25 mg 1 kartą per dieną) pranašumą prieš IFN -1a 30 g į raumenis kartą per savaitę. Iširti 1 292 RR IS sergantys ligoniai, daugiau nei 55 % jų anksčiau buvo gydyti IFN arba GA. Fingolimodo grupėje IS paūmėjimų dažnis ir negalios progresavimas per metus buvo reikšmingai mažesni, palyginti su aktyvaus gydymo IFN -1a grupe. Taip pat fingolimodo grupėje nustatyta mažiau naujų arba padidėjusių T2 hiperintensinių, kon-

trastinę medžiagą kaupiančių židinių galvos smegenų MRT bei mažesnė smegenų atrofija. Nors fingolimodas buvo veiksmingas skiriant tiek 0,5 mg, tiek 1,25 mg dozę, tačiau daugiau nepageidaujamų reakcijų vėl stebėta didesnės, 1,25 mg dozės, grupėje [16].

JAV Maisto ir vaistų valdyba (*Food and Drug Administration*, FDA) 2010 m. rugsėjo mėn. fingolimodą patvirtino RR IS gydyti. Europos medicinos agentūra (*European Medicines Agency*, EMA) 2011 m. kovo mėn. taip pat patvirtino fingolimodą RR IS gydyti ligoniams, kuriems IS, nepaisant skiriamo pirmo pasirinkimo gydymo, yra labai aktyvi ir greitai progresuojanti [9, 10]. Vaisto gamintojo preliminariais skaičiavimais, iki šios dienos fingolimodas skiriamas arba buvo skirtas vidutiniškai 155 000 IS ligoniams gydyti, o vidutinė gydymo fingolimodu trukmė siekia 343 000 metų [17].

Fingolimodo skyrimą Lietuvoje reglamentuoja sveikatos apsaugos ministro (SAM) 2016 m. gruodžio 5 d. įsakymas „Išsėtinės sklerozės gydymo ligą modifikuojančiais vaistais, kompensuojamais iš Privalomojo sveikatos draudimo fondo biudžeto, skyrimo tvarkos aprašo tvirtinimas“. Vadovaujantis SAM įsakymu, sprendimą dėl gydymo fingolimodu ir jo tęsimo priima tretinio lygio stacionarines neurologijos paslaugas teikiančios asmens sveikatos priežiūros įstaigos gydytojų neurologų konsiliumas. Fingolimodas IS gydyti skiriamas diagnozavus itin aktyvią ar sparčiai besivystančią sunkią RR IS, kai ligoniui nustatomi ir dokumentuojami vienas ar daugiau ligos paūmėjimų per vienerius metus, gydant bent vienu pirmo pasirinkimo LEM preparatu. Fingolimodas skiriamas vartoti kapsulėmis po 0,5 mg 1 kartą per dieną. Pirmoji fingolimodo kapsulė turi būti skiriama stacionare, teikiančiame tretinio lygio stacionarines neurologijos paslaugas, nesant kontraindikacijų skirti tokį gydymą (įvertinus akių dugną, gretutinius susirgimus, vartojamus vaistus) ir užtikrinus galimybę stebėti ligonio elektrokardiogramą ne mažiau kaip 6 valandas po pirmos dozės suvartojimo. Gydymo trukmę lemia klinikinis fingolimodo efektyvumas ir ilgalaikis gydymo saugumas. Gydymas vaistu tęsiamas tol, kol jis yra kliniškai efektyvus ir saugus. Klinikinį efektyvumą nurodo retesni, mažesnio intensyvumo ligos paūmėjimai, sumažėję, stabilizavęsi ar menkai progresuojantys nuolatinės negalios reiškiniai, o gydymo saugumą – pavojingų ligonio sveikatai ar gyvybei nepageidaujamų reiškinių nebuvimas [18].

Šiame tyrime mes pateikiame Vilniaus išsėtinės sklerozės centro patirtį ir duomenis gydant itin aktyvia recidyvuojančia remituojančia IS sergančius ligonius peroraliniu fingolimodo preparatu, kai pirmo pasirinkimo vaistai šiems ligoniams buvo neefektyvūs arba nesaugūs.

TYRIMO TIKSLAS

Įvertinti paūmėjimų dažnį ir negalios progresavimą itin aktyvia RR IS sergančių ligonių, gydomų fingolimodu Vilniaus išsėtinės sklerozės centre.

TYRIMO METODAS IR TIRIAMIEJI

Tyrimas atliktas Vilniaus išsėtinės sklerozės centre, taikant skersinio pjūvio (angl. *cross-sectional*) metodą. Į tyrimą įtraukti ligoniai, sergantys itin aktyvia RR IS, kurie 2017 m. kovo mėn. vartojo peroralinį fingolimodo preparatą IS gydyti. Išsėtinė sklerozė diagnozuota ir patvirtinta Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikose, remiantis peržiūrėtais 2010 m. McDonaldo kriterijais.

Sergančiųjų IS įvertintas iki fingolimodo vartotos IMG, jo vartojimo trukmė, priežastis, dėl kurios IMG buvo keistas į fingolimodą, ir paūmėjimų skaičius vartojant kitą IMG iki fingolimodo skyrimo bei vartojant fingolimodą. Įvertinus fingolimodo vartojimo trukmę, siekiant objektyvumo, paūmėjimų ir negalios laipsnis analizuotas ligonių, vartojusių fingolimodą ilgiau nei 12 mėn. Fizinė sergančiojo IS negalia vertinta taikant išplėstinę negalios vertinimo skalę (angl. *Expanded Disability Status Scale*, EDSS) [19]. Negalia įvertinta retrospektyviau būdu tris kartus: pirmą kartą – dvejus metus iki fingolimodo skyrimo, vartojant pirmo pasirinkimo IMG ar kitą antros eilės preparatą, antrą kartą – pirmos fingolimodo dozės dieną ir trečią kartą – paskutinio vizito Išsėtinės sklerozės centre metu vartojant fingolimodą.

Vilniaus išsėtinės sklerozės centre IS ligoniams pirmoji fingolimodo dozė skirta ir gydymas fingolimodu tęstas toliau laikantis ES vaisto skyrimo ir gydymo tęsimo saugumo kriterijų. Visiems ligoniams pirmos fingolimodo dozės metu užtikrintas mažiausiai 6 val. elektrokardiogramos monitoravimas, kraujo laboratorinių rodiklių vertinimas ir ilgalaikis stebėjimas, tęsiant gydymą fingolimodu, užtikrinant kardiologo, oftalmologo, pulmonologo ar kito specialisto konsultacijas.

Statistinis duomenų apdorojimas. Duomenų analizei naudotas statistinių programų paketas SPSS 20.0 (version for Windows). Kokybinių (diskrečių) kintamųjų aprašomoji statistika pateikiama nurodant absoliutų vertinimą (N) ir procentinę analizuojamos imties dalį (%), kiekybinių kintamųjų – nurodant kiekybinių kintamųjų vidurkį (m) ir standartinį nuokrypį (SN). Dviejų nepriklausomų grupių normaliojo pasiskirstymo taisyklės atitinkančių kiekybinių rodiklių vidurkiams palyginti buvo taikomas Stjudento (*Student*) t testas. Kiekybinių kintamųjų skirstinių normalumui tikrinti naudotas Kolmogorovo ir Smirnovo (*Kolmogorov-Smirnov*) suderinamumo kriterijus. Koreliacijos ryšiai tarp skirtingų kintamųjų vertinti skaičiuojant Pearson Chi-Square koreliacijos koeficientą. Skirtumas tarp grupių laikytas statistiškai reikšmingu, kai $p < 0,05$.

REZULTATAI

Į tyrimą įtraukti 92 ligoniai, sergantys itin aktyvia RR IS, kurie 2017 m. kovo mėn. Vilniaus išsėtinės sklerozės centre vartojo peroralinį fingolimodo preparatą IS gydyti. De-

Lentelė. Demografinės tiriamųjų charakteristikos

	Tiriamieji (n = 92)
Amžius (metai)	39,3 ± 8,7 (20-59)
Vyrų/moterų (n (%))	24/68 (26,1 %/73, 9%)
Ligos trukmė (metai)	12,1 ± 6,7 (2-33)
Paūmėjimų skaičius per 2 metus iki fingolimodo skyrimo	2,1 ± 0,8 (0-4)
Paūmėjimų skaičius per 1 metus iki fingolimodo skyrimo	1,5 ± 0,6 (0-3)
Vidutinis EDSS pirmos dozės metu	4,0 ± 1,0 (2,0-6,0)

EDSS – išplėstinė negalios vertinimo skalė

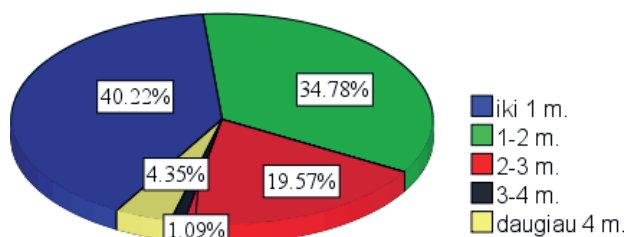
mografinės tiriamųjų charakteristikos pavaizduotos lentelėje.

Vidutinis fingolimodą vartojusių vyrų amžius buvo 39,4 ± 8,5 metų, moterų – 39,2 ± 8,9 metų ($p > 0,05$). Vidutinis vyrų negalios laipsnis, pagal EDSS skalę, buvo 4,2 ± 1,1 balo, moterų – 3,9 ± 1,0 balas ($p > 0,05$).

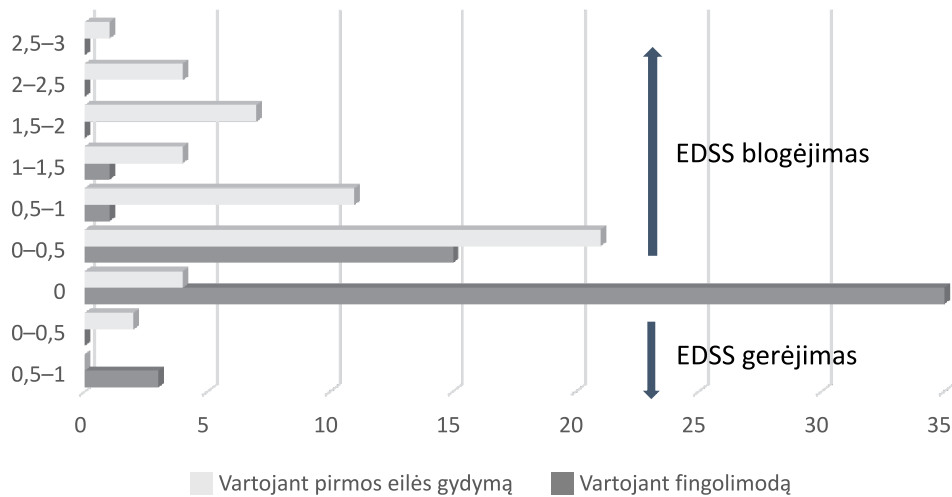
Fingolimodas Lietuvoje yra antros eilės preparatas, skiriamas IS gydyti, todėl mūsų tyrime 98,9 % ligonių iki gydymo fingolimodu buvo gydomi kitu imunomoduliuojančiu preparatu. Šiems ligoniams iki fingolimodo skirtas gydymas buvo neefektyvus ir (arba) nesaugus. 31,5 % ligonių buvo gydomi daugiau nei vienu preparatu. 3,3 % ligonių buvo gydomi natalizumabu arba mitoksantronu. Pereinant nuo natalizumabo prie fingolimodo, pastarasis skirtas po trijų mėn. nutraukus gydymą natalizumabu, o mitoksantrono atveju – po penkių mėn. Ligoniams, kurie buvo pervedami nuo IFN arba GA (93,5 %), fingolimodas skirtas iš karto. Vidutinė iki fingolimodo vartoto IMG trukmė buvo 4,7 ± 2,9 metų. 92,4 % ligonių fingolimodas skirtas dėl nepakankamo pirmos eilės imunomoduliuojančių preparatų efektyvumo, 4,4 % – dėl nepakankamo efektyvumo ir blogo vaisto toleravimo, 2,2 % – dėl saugumo. Dėl saugumo fingolimodas buvo skirtas ligoniams, turintiems didelę progresuojančios daugiažidininės leukoencefalopatijos išsivystymo riziką – šiems ligoniams buvo sušalintos 24 natalizumabo infuzijos ir jie turėjo teigiamus Džono Kaningemo (angl. *John Cunningham*, JCV) antikūnus (bei aukštą JCV indeksą).

Vidutinė IS ligonių fingolimodo vartojimo trukmė buvo 16,7 ± 12,2 mėn. (nuo 1 iki 58 mėn.) (1 pav.).

Vidutinis paūmėjimų skaičius, vartojant IMG, iki fingolimodo per dvejus metus buvo patikimai aukštesnis, nei vartojant fingolimodą – atitinkamai 2,2 ± 0,9 ir 0,6 ± 0,8 paūmėjimo ($p < 0,001$). Taip pat, vertinant paū-



1 pav. Fingolimodo vartojimo trukmė



2 pav. Negalios progresavimas, vartojant pirmo pasirinkimo imunomoduliuojantį gydymą ir fingolimodą EDSS – išplėstinė negalios vertinimo skalė

mėjimų skaičių per vienerius metus iki fingolimodo vartojimo pradžios ir vartojant fingolimodą, jis buvo reikšmingai aukštesnis iki fingolimodo inicijavimo – $1,5 \pm 0,6$ ir $0,6 \pm 0,8$ paūmėjimo atitinkamai ($p < 0,001$). Paūmėjimų skaičius vertintas ligonių, vartojusių fingolimodą ilgiau nei 12 mėn. ($n = 56$). Šių ligonių vidutinė fingolimodo vartojimo trukmė buvo $23,7 \pm 11,0$ mėn.

Vertinant negalios progresavimo laipsnį pagal EDSS skalę, vidutinis visų tiriamųjų EDSS balas įvertintas dvejus metus iki fingolimodo vartojimo, pirmąją fingolimodo vartojimo dieną ir paskutinio vizito Išsėtinės sklerozės centre metu vartojant fingolimodą. Negalios progresavimas vertintas ligonių, kurie fingolimodą vartojo ilgiau nei 12 mėn., dvejus metus iki fingolimodo inicijavimo buvo žinomas jų EDSS balas, o iki fingolimodo jiems buvo taikomas pirmo pasirinkimo IS gydymas (natalizumabo ir mitoksantrono atvejai neanalizuoti) ($n = 54$). Vartojant pirmo pasirinkimo IMG, vidutinis EDSS balas per dvejus metus pablogėjo $0,99 \pm 0,81$ balo, o vartojant fingolimodą – $0,13 \pm 0,41$ balo ($p < 0,05$) (2 pav.). Vartojant fingolimodą, EDSS balas dažniau buvo stabilus, nei vartojant pirmo pasirinkimo IMG ($p < 0,05$) (2 ir 3 pav.).

Negalios laipsnis, vartojant pirmo pasirinkimo vaistus, patikimai labiau blogėjo ligonių, patyrusių daugiau paūmėjimų per dvejus metus ($r = -0,29$, $p = 0,033$), tuo tarpu vartojant fingolimodą šio ryšio nenustatyta ($p > 0,05$).

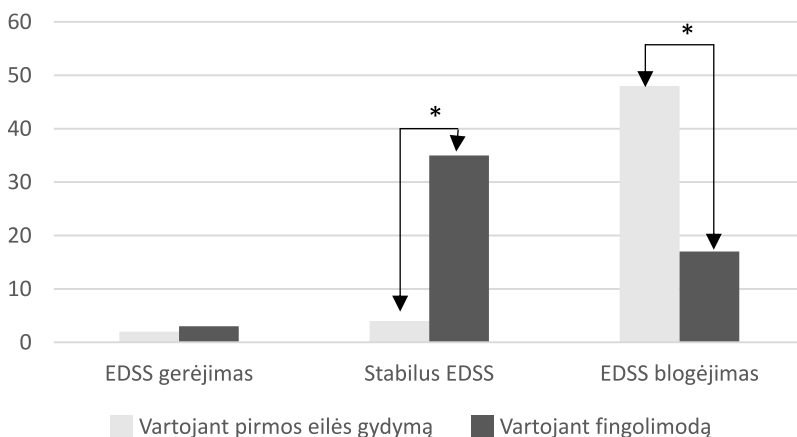
Vartojant fingolimodą, reikšmingo skirtumo tarp paūmėjimų dažnio ligonių, turėjusių žemesnį ir aukštesnį negalios laipsnį, nenustatyta: vidutinis paūmėjimų dažnis ligonių, turėjusių fingolimodo pirmos dozės dieną negalios laipsnį, mažesnį nei 4,0 balai (imtinai), buvo $0,5 \pm 0,8$, o turėjusių aukštesnį nei 4,0 balai – $0,8 \pm 0,7$ paūmėjimo ($p > 0,05$).

Taip pat, vartojant fingolimodą, ryšio tarp paūmėjimų skaičiaus, negalios laipsnio blogėjimo ir ligos trukmės nenustatyta – paūmėjimai reikšmingai mažėjo tiek sergančiųjų IS ilgiau, tiek trumpiau ($r = 0,075$, $p = 0,639$), o negalios laipsnis progresavo arba buvo stabilus vienodai dažnai tiek ilgiau sirgusiųjų IS, tiek trumpiau ($r = -0,21$, $p = 0,188$).

APTARIMAS

Fingolimodas – pirmasis peroralinis preparatas, patvirtintas itin aktyviai RR IS gydyti. Vaistas yra efektyvus gydant aktyvios eigos RR IS – sumažina IS paūmėjimų dažnį, negalios progresavimą, demielinizacijos židinių skaičių MRT ir pristabdo smegenų atrofijos išsivystymą [14–16, 20]. Daugeliui aktyvios eigos ligonių, kai neveikia pirmo pasirinkimo vaistai (IFN, GA arba teriflunomidas), monoterapija fingolimodu yra efektyvus ligos eigą veikiantis gydymas.

Mūsų tyrime įvertinome paūmėjimų skaičių ir negalios progresavimą ligoniams, vartojusiems fingolimodą Vilniaus išsėtinės sklerozės centre 2017 m. kovo mėn. Dažniausiai mūsų centre fin-



3 pav. Ligonų pasiskirstymas pagal negalios laipsnį, vartojant pirmo pasirinkimo imunomoduliuojantį gydymą ir fingolimodą

* – $p < 0,05$. EDSS – išplėstinė negalios vertinimo skalė.

golimodas buvo skirtas ligoniams, kuriems pirmo pasirinkimo IS gydymas buvo neefektyvus ir tik pavieniais atvejais gydymas buvo skirtas siekiant išvengti galimo šalutinio poveikio, vartojant kitą agresyvių IS preparatą. Pirmo pasirinkimo IS preparatai, kuriuos vartojo mūsų ligoniai, buvo IFN ir GA. Tai vieni seniausiai žinomų ir plačiausiai skiriamų imunomoduliuojančių preparatų IS gydyti. Klinikinėje praktikoje ligoniai šiais preparatais gydomi jau daugiau kaip 15–20 metų, kadangi įrodytas jų efektyvumas ir ilgalaikis gydymo saugumas: reikšmingai retėja paūmėjimų dažnis, mažėja negalios progresavimas, registruojamas santykinai žemas nepageidaujamų reiškinių dažnis, net ilgai vartojant preparatus [21–23]. Mes neturėjome tikslo įrodyti antro pasirinkimo preparatų pranašumo. Siekėme tiesiogiai palyginti pirmo ir antro pasirinkimo preparatų efektyvumą: ligoniai, kuriems pirmos eilės gydymas buvo efektyvus ir saugus, nebuvo įtraukti į tyrimą. Buvo iširta tik mažesnė ligonių dalis, kuriems gydymas pirmo pasirinkimo preparatais buvo nepakankamai efektyvus.

Tyrimo duomenys parodė, kad fingolimodas ligoniams, kuriems buvo neefektyvus pirmo pasirinkimo IS gydymas, reikšmingai sumažino paūmėjimų skaičių ir negalios progresavimo laipsnį. Siekdami objektyvumo, paūmėjimų skaičių ir negalios progresavimą įvertinome tik tiems ligoniams, kurie fingolimodą vartojo ilgiau nei 12 mėn. Šiems ligoniams ne tik reikšmingai sumažėjo paūmėjimų skaičius ir mažiau progresavo negalia, bet ir daugeliui ligonių EDSS balas, vartojant fingolimodą, išliko nepakitęs (stabilus), o keliems ligoniams net sumažėjo.

Nustatėme, kad negalios laipsnis pirmo pasirinkimo preparatų fone labiau blogėjo ligonių, patyrusių daugiau paūmėjimų, tačiau, vartojant fingolimodą, tiesioginės priklausomybės tarp negalios laipsnio ir paūmėjimų skaičiaus nenustatėme. Vertinant šiuos rezultatus, galima būtų daryti prielaidą, kad, vartojant fingolimodą, tiems ligoniams, kuriems pirmo pasirinkimo gydymas buvo nepakankamai efektyvus, negalia po paūmėjimo labiau linkusi regresuoti, o liekamosios negalios po paūmėjimo gydymo būna gerokai mažiau.

Mūsų tyrime, nepriklausomai nuo ligonių ligos trukmės, paūmėjimų skaičius ir negalios progresavimas šiems ligoniams patikimai vienodai sumažėjo gydant juos fingolimodu. Laikantis SAM ir tarptautinių IS gydymo rekomendacijų, visų ligonių negalios laipsnis, pagal EDSS, neviršijo 6,0 balų. Daugeliu klinikinių tyrimų įrodyta, kad, siekiant suretinti ligos paūmėjimus ir pasiekti geresnio atsitatymo po paūmėjimų, rekomenduojama sergantiesiems IS kuo anksčiau pradėti IMG, esant neefektyviam vartojamajam gydymui, kuo anksčiau svarstyti pakeisti gydymą į agresyvesnę ir potencialiai efektyvesnę terapiją [24, 25]. Tačiau mūsų tyrimo duomenys leidžia daryti prielaidą, kad net vėlyvesnėse ligos stadijose, esant aktyviai recidyvuojančiai remituojančiai ligos eigai, t. y. išliekant ligos paūmėjimams su vienokiu ar kitokiu negalios regresavimu po paūmėjimų ir neviršijant 6,0 balų negaliai pagal EDSS, ilgai sergantiems IS gydymas fingolimodu taip pat gali efektyviai sumažinti paūmėjimų dažnį ir negalios pro-

gresavimą, kaip ir naujai susirgusiems bei santykinai neilgai sergantiems IS ligoniams.

IŠVADOS

1. Fingolimodas, esant neefektyviam pirmo pasirinkimo imunomoduliuojančiam gydymui, gali padėti efektyviau užkirsti kelią naujiems ligos paūmėjimams ir apsaugoti nuo negalios progresavimo.
2. Vartojant fingolimodą, paūmėjimai ir negalios progresavimas gali reikšmingai sumažėti nepriklausomai nuo ligos trukmės – paūmėjimų dažnis mažėja, o negalia vienodai progresuoja tiek trumpai, tiek ilgai sergant IS.
3. Patiriant paūmėjimus pirmo pasirinkimo imunomoduliuojančio gydymo fone negalios regresavimas prognozuojamas mažesnis, nei vartojant fingolimodą.

REKOMENDACIJOS

1. Vertinant IS preparatų naudos ir rizikos santykį, ligos gydymui skirti pirmo pasirinkimo IS preparatus ir tik esant neefektyviam pirmo pasirinkimo gydymui svarstyti dėl keitimo į antro pasirinkimo IS preparatus.
2. Siekiant užkirsti kelią negaliai progresuoti, užtikrinti efektyvesnę negalios regresavimą po paūmėjimų, rekomenduojama ligoniams, kuriems kartojasi ligos paūmėjimai, kuo anksčiau skirti agresyvesnę ir potencialiai efektyvesnę IMG.
3. Nesant perspėjimų, fingolimodą IS ligoniams galima skirti net ilgai sergantiems ir turintiems aukštesnę negalios laipsnį (iki 6,0 balų), nes gydymas fingolimodu gali būti toks pat efektyvus, kaip ir gydant ligonius, sergančius IS trumpiau bei turinčius žemesnę negalios laipsnį.

Literatūra

1. Kaubrys GF, Kizlaitienė R. Demielinizuojančios centrinės nervų sistemos ligos. Išsėtinė sklerozė. In: Budrys V, red. Klinikinė neurologija. 2-asis leidimas. Vilnius: Vaistų žinios, 2009.
2. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. *Neurology* 1996; 46: 907–11.
3. Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain* 1989; 112(1): 133–46.
4. Loma I, Heyman R. Multiple sclerosis: pathogenesis and treatment. *Current Neuropharmacology* 2011; 9: 409–16.
5. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2002; 359: 1221–31.
6. Limmroth V, Putzki N, Kachuck NJ. The interferon beta therapies for treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: are they equally efficacious? A comparative review of open-label studies evaluating the efficacy, safety, or dosing of dif-

- ferent interferon beta formulations alone or in combination. *Ther Adv Neurol Disord* 2011; 4(5): 281–96.
7. Rizvi SA, Kim E, Moodie J. Glatiramer in the treatment of multiple sclerosis. *Int J Nanomedicine* 2006; 1(3): 283–9.
 8. Fox EJ. Management of worsening multiple sclerosis with mitoxantrone: a review. *Clin Ther* 2006; 28(4): 461–74.
 9. Fazekas F. Fingolimod in the treatment algorithm of relapsing remitting multiple sclerosis: a statement of the Central and East European (CEE) MS Expert Group. *Wien Med Wochenschr* 2012; 162: 354–66.
 10. Rio J, Comabella M, Montalban X. Multiple sclerosis: current treatment algorithms. *Current Opinion in Neurology* 2011; 24: 230–7.
 11. Mehling M, Kappos L, Derfuss T. Fingolimod for multiple sclerosis: mechanism of action, clinical outcomes, and future directions. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2011; 11(5): 492–7.
 12. Mehling MBV, Brinkmann V, Antel J, et al. FTY720 therapy exerts differential effects on T cell subsets in multiple sclerosis. *Neurology* 2008; 71(16): 1261–7.
 13. Brinkmann V, Billich A, Baumruker T, et al. Fingolimod (FTY720): discovery and development of an oral drug to treat multiple sclerosis. *Nat Rev Drug Discov* 2010; 9(11): 883–97.
 14. Kappos L, Antel J, Comi G, et al. Oral fingolimod (FTY720) for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 355: 1124–40.
 15. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362(5): 387–401.
 16. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362(5): 402–15.
 17. Novartis: Interim financial report [žiūrėta 2017-03-19]. Prieiga per internetą www.novartis.com/sites/www.novartis.com/files/2016-07-interim-financial-report-en.pdf
 18. Lietuvos Respublikos Seimas. (2016). „Dėl Išsėtinės sklerozės gydymo ligą modifikuojančiais vaistais, kompensuojamais iš privalomojo sveikatos draudimo fondo biudžeto, skyrimo tvarkos aprašo tvirtinimo“ įstatymas (2016 m. gruodžio 5 d. V-1361). [žiūrėta 2017-03-19]. Prieiga per internetą <https://e-seimas.lrs.lt/portal/legalAct/lt/TAD/caa55891c07111e6a3e9de0fc8d85cd8>
 19. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). *Ann Neurol* 1983; 13: 227–31.
 20. De Stefano N, Silva DG, Barnett MH. Effect of Fingolimod on brain volume loss in patients with multiple sclerosis. *CNS Drug* 2017; 31(4): 289–305.
 21. Degli Esposti L, Piccinni C, Sangiorgi D, et al. Changes in first-line injectable disease-modifying therapy for multiple sclerosis: predictors of non-adherence, switching, discontinuation, and interruption of drugs. *Neurol Sci* 2017; 38(4): 589–94.
 22. Einarson TR, Bereza BG, Machado M. Comparative effectiveness of interferons in relapsing-remitting multiple sclerosis: a meta-analysis of real-world studies. *Curr Med Res Opin* 2017; 33(3): 579–93.
 23. Ziemssen T, Ashtamker N, Rubinchick S, et al. Long-term safety and tolerability of glatiramer acetate 20 mg/ml in the treatment of relapsing forms of multiple sclerosis. *Expert Opin Drug Saf* 2017; 16(2): 247–55.
 24. Vargas DL, Tyor WR. Update on disease-modifying therapies for multiple sclerosis. *J Investig Med* 2017; 65(5): 883–91.
 25. Kalincik T, Brown JW, Robertson N, et al. Treatment effectiveness of alemtuzumab compared with natalizumab, fingolimod, and interferon beta in relapsing-remitting multiple sclerosis: a cohort study. *Lancet Neurol* 2017; 16(4): 271–81.
- N. Giedraitienė, R. Kizlaitienė, G. Kaubrys**
- EXPERIENCE IN TREATMENT OF HIGHLY ACTIVE RELAPSING MULTIPLE SCLEROSIS WITH ORAL THERAPY IN VILNIUS MULTIPLE SCLEROSIS CENTER**
- Summary**
- Introduction.* Fingolimod is orally administered therapy for relapsing forms of multiple sclerosis. Phase 2 and 3 trials of fingolimod treatment led to a significant reduction in clinical and magnetic resonance imaging measures of disease activity compared to placebo or interferon beta-1a.
- Aim of the study.* To assess relapse rate and disability progression in patients with highly active multiple sclerosis treated with fingolimod in Vilnius Multiple Sclerosis center.
- Materials and methods.* 92 patients with highly active multiple sclerosis were included in the study. All patients were treated with fingolimod in Vilnius Multiple Sclerosis center in March 2017. Relapse rate was assessed two years before and during treatment with fingolimod. The EDSS was assessed two years before starting fingolimod, during the first dose of fingolimod and during the last visit in MS center.
- Results.* 98.9% of patients were pre-treated with other disease modifying drugs. Mean duration of fingolimod treatment for all patients was 16.7±12.2 mths; for those who were treated more than 12 mths, mean duration was 23.7±11.0 mths. Relapse rate during two years was significantly higher in patients receiving first-line treatment than in fingolimod treatment – 2.2±0.9 and 0.6±0.8 relapses respectively (p<0.001). Mean EDSS deteriorated by 0.99±0.81 points in patients receiving first-line treatment and by 0.13±0.41 points in fingolimod treatment (p<0.05). Disability progression was significantly higher in patients with higher relapse rate receiving first-line treatment for two years (r=-0.29, p=0.033), while in patients on fingolimod treatment this relation was not significant (p>0.05).
- Conclusions.* Relapse rate and disability progression were significantly lower in patients on fingolimod treatment than in patients receiving first line therapy, as assessed in two-year period.
- Keywords:** multiple sclerosis, fingolimod, disease modifying treatment, oral therapy, neurological disability, relapses.
- Gauta: 2017 03 29
Priimta spaudai: 2017 04 17