

УДК 616.832-004.2-02-085.214

НЕГРИЧ Т.І.¹КИРИЛЮК С.Я.²¹Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького²Львівська обласна клінічна лікарня

ПАТОГЕНЕТИЧНА КОРЕКЦІЯ ФІНГОЛІМОДОМ РОЗЛАДІВ НЕВРОЛОГІЧНИХ ТА НЕЙРОПСИХОЛОГІЧНИХ ФУНКЦІЙ У ХВОРИХ НА РОЗСІЯНИЙ СКЛЕРОЗ

Резюме. Наведені результати клінічного й нейропсихологічного обстеження 7 пацієнтів із розсіяним склерозом та їх динаміка на фоні лікування фінголімодом. Обговорюється вплив фінголімоду на неврологічний дефіцит, когнітивні розлади, вираженість синдрому втоми та якість життя хворих на розсіяний склероз. Зроблено висновок про доцільність використання препарату патогенетичного спрямування фінголімод в лікуванні хворих на розсіяний склероз.

Ключові слова: розсіяний склероз, лікування, фінголімод.

Розсіяний склероз (РС) — тяжке хронічне аутоімунне та нейродегенеративне захворювання головного і спинного мозку. В останні роки спостерігається тенденція до зростання захворюваності й омолодження контингенту хворих. Невизначеність багатьох питань щодо виникнення та механізмів розвитку захворювання, труднощі діагностики на ранніх стадіях розвитку, різноманітність клінічних варіантів перебігу зі швидкою інвалідизацією зробили проблему РС однією з найактуальніших у сучасній неврології. Покращення розуміння патогенезу РС привело до створення нових парентеральних і таблетованих імуномодуючих та імуносупресивних препаратів [3].

Фінголімод застосовується як засіб монотерапії модифікуючого спрямування при рецидивуючо-ремітуючому РС (RR РС) та агресивному перебігу хвороби [2]. Фінголімод (гіленія) — хімічний похідний грибоквого токсину міріоцину, метаболіту грибка *Isaria sinclairii*, є структурним аналогом ендогенного сфінгозину —

продукту розпаду компонента клітинної мембрани сфінгомієліну. Фінголімод є модулятором чотирьох із п'яти відомих сфінгозин-фосфатних рецепторів S1P [4, 9]. Ці рецептори розташовані в різних тканинах, але особливо багато їх у лімфоцитах, клітинах центральної і периферичної нервової системи.

Фінголімод впливає на рецептори, пов'язані з G-білком, що зв'язує плейотропний сфінголіпідний медіатор сфінгозин-1-фосфатазу (S1P) [3, 7]. S1P — це лізофосфоліпід, що впливає на проліферацію, життєздатність, міграцію і взаємодію клітин [3, 11]. Надмірна продукція S1P може виникати в місцях запалення в

Адреса для листування з авторами:

Кирилюк Софія Ярославівна
79005, м. Львів, вул. Шота Руствелі, 28/3
sinitska@ukr.net

© Негрич Т.І., Кирилюк С.Я., 2014

© «Міжнародний неврологічний журнал», 2014

© Заславський О.Ю., 2014

результати активації клітин прозапальними подразниками, що призводить до активації S1P-рецепторів [3, 5]. Концентрація S1P значно підвищена в спинномозковій рідині в пацієнтів із РС. Рецептори S1P1, S1P2 і S1P3 виявляються в імунній, серцево-судинній системі і ЦНС, при цьому S1P1 переважають у лейкоцитах/лімфоцитах, S1P4-рецептори — у лімфоїдній системі, S1P5-рецептори — в селезінці і білій речовині ЦНС [3, 13]. S1P- і S1P1-рецептори, що знаходяться на лімфоцитах, регулюють їх трафік — вихід Т- і В-клітин із лімфатичних вузлів. S1P1- і S1P3-рецептори беруть участь у регуляції функції та проникності ендотеліального бар'єра [3]. Стимуляція S1P1-рецепторів призводить до зниження проникності судин, у той час як активація S1P3-рецепторів має зворотний ефект.

Фінголімод має високу афінність до S1P1-, S1P4- і S1P5-рецепторів, меншу спорідненість до S1P3-рецепторів і не впливає на S1P2-рецептори [3]. Препарат блокує рецептор S1P1 на мембранах лімфоцитів та перешкоджає їх виходу з лімфатичних вузлів, що знижує рециркуляцію Т-клітин у ЦНС, обмежуючи запалення й відповідно ступінь пошкодження нервової тканини. Т-лімфоцити пам'яті, які беруть участь у патогенезі РС і мають рецептори CCR7, залишаються в лімфовузлах, а ефекторні Т-лімфоцити пам'яті, що важливі для імунологічного контролю, не мають рецепторів CCR7, тому фінголімод на них не впливає, і ці лімфоцити продовжують залишати лімфовузли [3].

Фінголімод добре проникає через гематоенцефалічний бар'єр у ЦНС. S1P-рецептори розміщені в нейронах, а також в олігодендроцитах і астроцитах. Таким чином, фінголімод здійснює додатковий вплив на ЦНС, а саме пригнічує астрогліоз [3, 16]. При РС подібний ефект може сприяти відновленню взаємодії астроцитів із нервовими й ендотеліальними клітинами в гематоенцефалічному бар'єрі [3]. На тваринних моделях було відзначено зменшення нейродегенерації та пришвидшення ремієлінізації [1, 6, 10, 15]. Дані, отримані *in vitro*, свідчать, що при тривалому застосуванні препарат може виявляти дозозалежний ефект на виживання й диференціацію олігодендроцитів, сприяючи ремієлінізації. Доведено, що препарат підвищує вміст нейротрофічного фактора BDNF у нейронах, що також дозволяє припустити наявність прямого нейропротекторного ефекту препарату [4].

Основні дослідження фінголімоду III фази TRANSFORMS і FREEDOMS продемонстрували, що фінголімод у дозі 0,5 мг/день ефективний при лікуванні PP РС. За даними однорічного дослідження TRANSFORMS, при лікуванні фінголімодом порівняно з інтерферонами β-1a відбувалося значне зниження річної частоти рецидивів, зменшення виникнення нових МРТ-вогнищ [1, 3, 8]. У двохрічному плацебо-контрольованому дослідженні FREEDOMS виявлено значне зниження річної частоти рецидивів на 54 % порівняно з плацебо. При прийомі препарату в 70 % хворих відзначалась стабільна ремісія (порівняно з 45,6 % у групі пла-

цебо). За даними повторних МРТ, фінголімод знижував вірогідність утворення активних вогнищ, а також сповільнював атрофію нервової тканини у хворих на PP РС. Це може відображати прямий нейропротекторний ефект фінголімоду [4, 14]. Крім цього, застосування препарату знижувало на 30 % ризик прогресування інвалідації після 3 місяців прийому фінголімоду і на 37 % — після 6 місяців прийому [4, 12, 14]. При цьому кращий результат досягається при первинному призначенні фінголімоду, ніж при переході на нього після прийому інтерферону [4, 14], це підтверджено і в дослідженні TRANSFORMS.

Сьогодні FDA та ЕМА вважають, що користь від застосування фінголімоду перевищує ризики у випадку належного прийому цього препарату, із дотриманням рекомендацій, наведених у затверджених інструкціях [2].

Мета роботи — оцінити ефективність впливу фінголімоду на неврологічний дефіцит, когнітивні порушення, синдром патологічної втоми, рівень депресії у хворих на РС.

Матеріали і методи дослідження

У дослідження були включені 7 пацієнтів із вірогідним діагнозом РС згідно з критеріями Мак-Дональда (2010) з рецидивуючо-ремітуючим перебігом. У табл. 1 наведені демографічні характеристики обстежених хворих на РС.

Як видно з табл. 1, серед 7 пацієнтів, які отримували фінголімод, 4 були жінки, 3 — чоловіки. Середній вік пацієнтів становив $31,0 \pm 2,7$ року. Середня тривалість хвороби — $8,1 \pm 2,5$ року (від 1 до 21 років). Загострення у хворих спостерігалися з середньою частотою — $3,0 \pm 1,0$ на рік. У хворих на РС середній бал за шкалою інвалідації (Expanded Disability Status Scale — EDSS) становив $4,9 \pm 0,6$. Двоє хворих були з легким ($0-3,5$ бала за шкалою EDSS), двоє з середнім ($4,0-5,5$ бала за шкалою EDSS) та троє з тяжким ($6,0-9$ бала за шкалою EDSS) ступенем інвалідації.

Фінголімод (гіленію) призначали всім хворим по одній таблетці (0,5 мг) на день протягом року. Група контролю в рамках цього дослідження не була передбачена. Переносимість препарату виявилася доброю.

Таблиця 1. Характеристика обстеженого контингенту хворих на РС

Демографічні і клінічні характеристики пацієнтів (n = 7)	Середні значення досліджених показників
Вік, роки	$31,0 \pm 2,7$
Чоловіки, %	42,86
Жінки, %	57,14
Середня тривалість захворювання, роки	$8,1 \pm 2,5$
Середня частота загострень на рік	$3,0 \pm 1,0$
Шкала EDSS, бали	$4,9 \pm 0,6$

Усім хворим проводили загальноклінічне, неврологічне, психодіагностичне дослідження, оцінювали когнітивний статус, а також вираженість синдрому втоми та якості життя. Ступінь вираженості неврологічного дефіциту у хворих на РС визначали за допомогою шкали EDSS та функціональних систем (Functional System FS). Комплексну оцінку когнітивних функцій проводили шляхом вивчення безпосередньої та відстроченої пам'яті, використовуючи тест 10 слів за А.Р. Лурія, оцінювали зорову пам'ять, швидкість обробки інформації за шкалою PASAT, сенсомоторні реакції та рівень розумової працездатності вивчали за таблицями Шульге, а також проводили батарею тестів лобної дисфункції. Для оцінки вираженості синдрому патологічної втоми використовували такі шкали та опитувальники: шкалу оцінки вираженості втоми (Fatigue Severity Scale — FSS), модифіковану шкалу оцінки впливу втоми на різноманітні сфери життєдіяльності хворих (Modified Fatigue Impact Scale — MFIS), описову шкалу оцінки втоми (Fatigue Descriptive Scale — FDS). Наявність депресивних проявів вивчали за шкалою-опитувальником депресії Бека (Beck Depression Inventory). Як інстру-

мент дослідження якості життя використано шкали Functional Assessment of Multiple Sclerosis (FAMS) та опитувальник EuroQoL-5 Dimensions (EQ5D).

Дизайн дослідження передбачав обстеження пацієнтів із використанням вищенаведених методів дослідження до початку проведення терапії фінголімодом, через 6 і 12 місяців (після її закінчення). Результати лікування оброблені за допомогою програм Excel і Statistica 6.0. Розраховували середнє арифметичне і стандартну похибку. Ступінь вірогідності різниці між аналізованими групами визначали за допомогою ксі-квадрату. За рівень статистичної вірогідності вважали результати при $p < 0,05$.

Результати та обговорення

Дані про вплив фінголімоду на частоту загострень наведені в табл. 2.

Вірогідність різниці між значеннями досліджуваного показника вираховували за такими періодами часу: перші півроку прийому препарату, наступні шість місяців прийому та за 12 місяців прийому в цілому. Як видно з табл. 2, на фоні лікування хворих фінголімодом виявлено вірогідне пониження частоти загострень. При цьому час-

Таблиця 2. Вплив лікування фінголімодом на частоту загострень у хворих на РС

Досліджуваний показник	Середні значення досліджуваного показника і їх стандартні похибки ($M \pm m$)					
	Термін спостереження			Вірогідність різниці між значеннями досліджуваного показника (p)		
	0 місяців	6 місяців	12 місяців	0–6 місяців	0–12 місяців	6–12 місяців
Частота загострень на рік	$3,0 \pm 1,0$	$0,7 \pm 0,2$	$0,7 \pm 0,2$	$p < 0,05^*$	$p < 0,05^*$	$p < 0,05^*$

Примітка: * — вірогідність відмінності показників до та після лікування, $p < 0,05$.

Таблиця 3. Динаміка вираженості неврологічного дефіциту у хворих на РС за шкалою EDSS та функціональних систем на фоні лікування фінголімодом

Досліджуваний показник	Середні значення досліджуваного показника (в балах) і їх стандартні похибки ($M \pm m$)					
	Термін спостереження			Вірогідність різниці між значеннями досліджуваного показника (p)		
	0 місяців	6 місяців	12 місяців	0–6 місяців	0–12 місяців	6–12 місяців
Ступінь інвалідизації за шкалою EDSS	$4,9 \pm 0,6$	$4,6 \pm 0,7$	$4,3 \pm 0,8$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
Зорові функції	$0,57 \pm 0,04$	$0,57 \pm 0,04$	$0,57 \pm 0,04$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
Функції черепних нервів	$1,4 \pm 0,2$	$0,9 \pm 0,3$	$0,7 \pm 0,3$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
Ураження пірамідної системи	$2,7 \pm 0,3$	$2,1 \pm 0,3$	$2 \pm 0,3$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
Координаторні порушення	$2,9 \pm 0,3$	$2,6 \pm 0,2$	$2,1 \pm 0,4$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
Порушення чутливості	$1,7 \pm 0,2$	$1,7 \pm 0,4$	$1,4 \pm 0,3$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
Функція тазових органів	$1,6 \pm 0,3$	$1,6 \pm 0,3$	$0,9 \pm 0,4$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
Церебральні функції	$1,1 \pm 0,3$	$1 \pm 0,3$	$0,9 \pm 0,3$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$

тота загострень протягом перших півроку зменшилася з $3,0 \pm 1,0$ до $0,7 \pm 0,2$ на рік ($p < 0,05$). Протягом наступних півроку прийому препарату частота загострень утримувалася на такому ж рівні. Значне зниження річної частоти загострень призводить до покращення якості життя, зменшення страждань хворих через періодичну інвалідизацію внаслідок загострень та зменшення потреби в сторонній допомозі близьких.

У табл. 3 наведені дані про вплив фінголімоду на ступінь вираженості неврологічного дефіциту у хворих на РС, що визначали за допомогою шкали EDSS та функціональних систем.

Як видно з табл. 3, при проведенні оцінки динаміки ступеня вираженості неврологічного дефіциту за шкалою EDSS не було виявлено статистично вірогідних відмінностей. На фоні лікування фінголімодом було відзначено тенденцію до покращення у руховій, координаторній системах та покращення функції черепно-мозкових нервів і тазових органів. Виявлено особливе покращення функцій черепно-мозкових нервів (показник знизився на 50 % від вихідного рівня) та тазових органів (показник знизився на 45,45 % від вихідного рівня).

Після лікування фінголімодом виявили тенденцію до зростання частки пацієнтів із легким ступенем інвалідизації за шкалою EDSS (табл. 4).

У хворих на РС особливо страждає швидкість обробки інформації та здатність до підрахунку. Наступним етапом нашого дослідження було вивчення цих показників за допомогою тесту PASSAT (табл. 5).

Застосування фінголімоду в лікуванні хворих на РС виявило тенденцію до позитивного впливу на швидкість обробки слухової інформації та здатність до підрахунку. Відзначено поліпшення результатів виконання тесту PASSAT 3 (середнього балу) та зменшення частки пацієнтів із порушеною здатністю до підрахунку через рік після прийому препарату.

Наступним нашим завданням було проаналізувати вплив фінголімоду на когнітивні функції шляхом проведення батареї тестів лобної дисфункції, за допомогою якої оцінювали здатність до концептуалізації, простої та ускладненої реакції вибору, динамічного праксису, плинності мови, наявності хапальних рефлексів (табл. 6).

Як видно з табл. 6, на початку дослідження у хворих на РС спостерігалась патологічна інертність психічних процесів: порушення здатності до узагальнення, динамічного праксису, реакції вибору, адинамічність мовних функцій. Слід відзначити вірогідне покращення вдвічі здатності до узагальнення та концептуалізації з $2,0 \pm 0,3$ бала на початку лікування до $2,9 \pm 0,1$ через 6 місяців і до 3 ± 0 через

Таблиця 4. Вплив лікування фінголімодом на ступінь інвалідизації хворих на РС

Досліджуваний показник	Середні значення досліджуваного показника (%) і їх стандартні похибки ($M \pm m$)					
	Термін спостереження			Вірогідність різниці між значеннями досліджуваного показника (p)		
	0 місяців	6 місяців	12 місяців	0–6 місяців	0–12 місяців	6–12 місяців
Легкий ступінь інвалідизації за шкалою EDSS	$14,3 \pm 3,6$	$42,9 \pm 4,3$	$42,9 \pm 4,3$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
Середній ступінь інвалідизації за шкалою EDSS	$42,9 \pm 4,3$	$14,3 \pm 3,6$	$14,3 \pm 3,6$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
Тяжкий ступінь інвалідизації за шкалою EDSS	$42,9 \pm 4,3$	$42,9 \pm 4,3$	$42,9 \pm 4,3$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$

Таблиця 5. Вплив лікування фінголімодом на швидкість обробки інформації за шкалою PASSAT

Досліджуваний показник	Середні значення досліджуваного показника і їх стандартні похибки ($M \pm m$)					
	Термін спостереження			Вірогідність різниці між значеннями досліджуваного показника (p)		
	0 місяців	6 місяців	12 місяців	0–6 місяців	0–12 місяців	6–12 місяців
PASSAT 3 (бали)	$25,7 \pm 6,5$	$32 \pm 6,2$	$39,4 \pm 6,6$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
Частка хворих із порушеним виконанням тесту PASSAT (%)	$85,7 \pm 3,6$	$71,4 \pm 4,1$	$42,9 \pm 4,3$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
Частка хворих зі збереженим виконанням тесту PASSAT (%)	$14,3 \pm 3,6$	$28,6 \pm 4,1$	$57,1 \pm 4,3$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$

12 місяців ($p < 0,05$). Особливе покращення цього показника спостерігалось через 6 місяців після призначення препарату, в подальшому приріст відбувався значно повільніше. На фоні лікування фінголімомом виявлено тенденцію до збільшення середнього значення результатів тестів, покращення динамічного праксису, складної реакції вибору.

Виявлено покращення результатів зорової пам'яті на фоні лікування фінголімомом (табл. 7).

Як видно з табл. 7, на фоні лікування виявлено вірогідне зменшення частки хворих із порушеною зоровою пам'яттю. На початку лікування у $42,9 \pm 4,3\%$ ($n = 3$) хворих на РС спостерігалось порушення зорової пам'яті, тоді як уже через півроку після лікування відзначається тенденція до покращення цього показника, тільки в $14,3 \pm 3,6\%$ ($n = 1$) хворих виявлено порушення зорової пам'яті. Після 12-місячного курсу лікування відзначається вірогідне покращення

Таблиця 6. Динаміка когнітивних функцій у хворих на РС під впливом лікування фінголімомом за даними батареї тестів лобної дисфункції

Досліджуваний показник	Середні значення досліджуваного показника і їх стандартні похибки ($M \pm m$)					
	Термін спостереження			Вірогідність різниці між значеннями досліджуваного показника (p)		
	0 місяців	6 місяців	12 місяців	0–6 місяців	0–12 місяців	6–12 місяців
Загальний бал батареї тестів лобної дисфункції	$14,7 \pm 1,5$	$15,6 \pm 1,2$	$15,7 \pm 1,0$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
Концептуалізація (бали)	$2,0 \pm 0,3$	$2,9 \pm 0,1$	3 ± 0	$p < 0,05^*$	$p < 0,05^*$	$p > 0,05$
Праксис (бали)	$2,3 \pm 0,4$	$2,4 \pm 0,3$	$2,4 \pm 0,3$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
Проста реакція вибору (бали)	$2,6 \pm 0,4$	$2,4 \pm 0,4$	$2,6 \pm 0,3$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
Складна реакція вибору (бали)	$2,4 \pm 0,4$	$2,6 \pm 0,4$	$2,6 \pm 0,4$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
Плинність мови (кількість слів)	$9,0 \pm 1,3$	$8,1 \pm 1,3$	$8,4 \pm 1,0$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$

Примітка: * – вірогідність відмінності показників до та після лікування, $p < 0,05$.

Таблиця 7. Вплив лікування фінголімомом на зорову пам'ять у хворих на РС

Досліджуваний показник	Середні значення досліджуваного показника і їх стандартні похибки ($M \pm m$)					
	Термін спостереження			Вірогідність різниці між досліджуваним показником (p)		
	0 місяців	6 місяців	12 місяців	0–6 місяців	0–12 місяців	6–12 місяців
Зорова пам'ять (бали)	$4,9 \pm 0,7$	$5,6 \pm 0,5$	$6,4 \pm 0,4$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
Частка хворих із порушеною зоровою пам'яттю (%)	$42,9 \pm 4,3$	$14,3 \pm 3,6$	0 ± 0	$p > 0,05$	$p < 0,05^*$	$p > 0,05$
Частка хворих зі збереженою зоровою пам'яттю (%)	$57,1 \pm 4,3$	$85,7 \pm 3,6$	100 ± 0	$p > 0,05$	$p < 0,05^*$	$p > 0,05$

Примітка: * – вірогідність відмінності показників до та після лікування, $p < 0,05$.

Таблиця 8. Динаміка показників безпосередньої та відстроченої пам'яті за результатами тесту 10 слів за А.Р. Лурія на фоні лікування фінголімомом у хворих на РС

Досліджуваний показник	Середні значення досліджуваного показника і їх стандартні похибки ($M \pm m$)					
	Термін спостереження			Вірогідність різниці між досліджуваним показником (p)		
	0 місяців	6 місяців	12 місяців	0–6 місяців	0–12 місяців	6–12 місяців
Безпосередня вербальна пам'ять (бали)	$8,3 \pm 0,6$	$8,4 \pm 0,7$	$9,0 \pm 0,4$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
Відстрочена вербальна пам'ять (бали)	$6,7 \pm 0,6$	$6,0 \pm 0,7$	$7,4 \pm 0,7$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$

зорової пам'яті, в усіх сімох пацієнтів пам'ять виявилася відмінною.

Виявлено деяку тенденцію до покращення безпосередньої та відтермінованої вербальної пам'яті за результатами тесту 10 слів за А.Р. Лурія (табл. 8).

До лікування фінголімомом у хворих відзначалася дещо підвищена виснажуваність та порушення уваги, знижений темп сенсомоторних реакцій за результатами таблиць Шульте. Лікування фінголімомом не виявило позитивного впливу на порушення уваги та знижений темп сенсомоторних реакцій (табл. 9).

Наступним нашим завданням було вивчення впливу лікування фінголімомом на синдром патологічної втоми у хворих на РР РС (табл. 10).

Як видно з табл. 10, через рік після лікування фінголімомом виявлено, що втома у хворих спостерігалася легкого ($42,9 \pm 4,3\%$ хворих) і середнього ($57,1 \pm 4,3$) ступенів тяжкості, тоді як на початку лікування частка хворих з легким і середнім ступенем тяжкості втоми становила $28,6 \pm 4,1\%$, а важкого ступеня — $42,9 \pm 4,3\%$. Відповідно відбулося вірогідне зменшення частки пацієнтів із тяжким ступенем вираженості втоми з $42,9 \pm 4,3\%$ на початку лікування до $0 \pm 0\%$ через 12 місяців ($p < 0,05$). Відзначено тенденцію до позитивного впливу лікування фінголімомом на синдром патологічної втоми у хворих на РС за даними шкал MFIS, FSS, FDS (табл. 11).

Таблиця 9. Динаміка темпу сенсомоторних реакцій за таблицями Шульте на фоні лікування фінголімомом у хворих на РС

Досліджуваний показник	Середні значення досліджуваного показника (в секундах) і їх стандартні похибки ($M \pm m$)					
	Термін спостереження			Вірогідність різниці між досліджуваним показником (p)		
	0 місяців	6 місяців	12 місяців	0–6 місяців	0–12 місяців	6–12 місяців
1-ша спроба	$49,9 \pm 5,7$	$57,6 \pm 6,7$	$52,4 \pm 6,9$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
2-га спроба	$62,3 \pm 8,2$	$61,1 \pm 8,3$	$56,7 \pm 8,9$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
3-тя спроба	$56,1 \pm 5,8$	$57,6 \pm 7,8$	$59,4 \pm 9,0$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
4-та спроба	$53,3 \pm 5,9$	$61,4 \pm 7,5$	$55,3 \pm 7,6$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
5-та спроба	$55,3 \pm 6,5$	$62,3 \pm 9,1$	$63,0 \pm 8,3$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$

Таблиця 10. Вплив лікування фінголімомом на ступінь тяжкості синдрому патологічної втоми у хворих на РС

Досліджуваний показник	Середні значення досліджуваного показника і їх стандартні похибки ($M \pm m$)					
	Термін спостереження			Вірогідність різниці між досліджуваним показником (p)		
	0 місяців	6 місяців	12 місяців	0–6 місяців	0–12 місяців	6–12 місяців
Частка хворих із легким ступенем втоми (%)	$28,6 \pm 4,1$	$14,3 \pm 3,6$	$42,9 \pm 4,3$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
Частка хворих із середнім ступенем втоми (%)	$28,6 \pm 4,1$	$71,4 \pm 4,1$	$57,1 \pm 4,3$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
Частка хворих із тяжким ступенем втоми (%)	$42,9 \pm 4,3$	$14,3 \pm 3,6$	0 ± 0	$p > 0,05$	$p < 0,05^*$	$p > 0,05$

Примітка: * — вірогідність відмінності показників до та після лікування, $p < 0,05$.

Таблиця 11. Динаміка вираженості втоми на фоні лікування фінголімомом

Досліджуваний показник	Середні значення досліджуваного показника (бали) і їх стандартні похибки ($M \pm m$)					
	Термін спостереження			Вірогідність різниці між досліджуваним показником (p)		
	0 місяців	6 місяців	12 місяців	0–6 місяців	0–12 місяців	6–12 місяців
MFIS	$40,6 \pm 6,0$	$34,0 \pm 5,1$	$31,6 \pm 5,4$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
FSS	$4,6 \pm 0,7$	$4,5 \pm 0,7$	$3,4 \pm 0,5$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
FDS	$11,7 \pm 2,7$	$9,6 \pm 2,3$	$7,4 \pm 1,7$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$

Таблиця 12. Детальний аналіз шкали FDS у хворих, які приймали фінголімод

Досліджуваний показник	Середні значення досліджуваного показника (бали) і їх стандартні похибки ($M \pm m$)					
	Термін спостереження			Вірогідність різниці між досліджуваним показником (p)		
	0 місяців	6 місяців	12 місяців	0–6 місяців	0–12 місяців	6–12 місяців
Звичайні фізичні навантаження	1,7 ± 0,4	0,7 ± 0,3	0,7 ± 0,3	p < 0,05*	p < 0,05*	p > 0,05
Наявність втоми у спокої	0,9 ± 0,4	0,3 ± 0,1	0,6 ± 0,2	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05
Вираженість втоми	4,0 ± 1,1	3,4 ± 1,0	2,9 ± 1,0	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05
Частота втоми:						
— < 15 днів/міс	1,3 ± 0,4	1,3 ± 0,4	0,7 ± 0,3	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05
— ≥ 15 днів/міс	1,1 ± 0,3	1,1 ± 0,3	0,6 ± 0,2	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05
— Щодня	1,4 ± 0,4	1,0 ± 0,4	0,9 ± 0,3	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05
Симптом Утгоффа	1,9 ± 0,5	1,6 ± 0,5	1,0 ± 0,4	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05

Примітка: * — вірогідність відмінності показників до та після лікування, p < 0,05.

Таблиця 13. Динаміка показників проявів депресії за шкалою Бека на фоні лікування фінголімодом у хворих на РС

Досліджуваний показник	Середні значення досліджуваного показника (бали) і їх стандартні похибки ($M \pm m$)					
	Термін спостереження			Вірогідність різниці між досліджуваним показником (p)		
	0 місяців	6 місяців	12 місяців	0–6 місяців	0–12 місяців	6–12 місяців
Шкала Бека	9,9 ± 3,3	10,6 ± 3,0	8,1 ± 2,3	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05

Таблиця 14. Динаміка показників якості життя хворих на РС на фоні лікування фінголімодом (за шкалами EQ-5D та FAMS)

Досліджуваний показник	Середні значення досліджуваного показника (бали) і їх стандартні похибки ($M \pm m$)					
	Термін спостереження			Вірогідність різниці між досліджуваним показником (p)		
	0 місяців	6 місяців	12 місяців	0–6 місяців	0–12 місяців	6–12 місяців
ВАШ** EQ-5D	50,7 ± 6,2	64,6 ± 10	67,9 ± 9,2	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05
EQ-5D-індекс	0,4 ± 0,1	0,6 ± 0,1	0,7 ± 0,1	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05
FAMS	139,6 ± 15,8	143,9 ± 15,8	155,9 ± 12,7	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05
Рухомість	10,4 ± 2,8	12,7 ± 3,1	18,4 ± 2,5	p > 0,05	p < 0,05*	p > 0,05
Симптоми	19,1 ± 2,4	19,3 ± 2,0	19,0 ± 2,6	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05
Емоційне благополуччя	20,0 ± 2,2	18,6 ± 1,6	20,4 ± 1,4	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05
Загальне благополуччя	16,4 ± 3,2	14,7 ± 2,1	17,4 ± 2,6	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05
Мислення і втома	21,9 ± 2,4	24,3 ± 2,8	25,3 ± 2,8	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05
Соціальне благополуччя	18,4 ± 2,0	18,4 ± 1,8	20,1 ± 1,7	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05
Додаткові показники	33,3 ± 3,4	33,0 ± 3,5	35,1 ± 2,8	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05

Примітка: * — вірогідність відмінності показників до та після лікування, p < 0,05; ** — ВАШ — візуально-аналогова шкала EQ-5D.

За допомогою шкали FDS визначається частота і вираженість втоми, вплив синдрому втоми на різні сфери життя, залежність цього синдрому від фізичного навантаження та наявності втоми у спокої. Вплив лікування фінголімоду на ці показники подано в табл. 12.

Як видно з табл. 12, на фоні лікування фінголімодом уже в перші 6 місяців вірогідно зменшився ступінь втоми при звичайних фізичних навантаженнях з подальшим утриманням на такому ж рівні протягом року ($1,7 \pm 0,4$ бала проти $0,7 \pm 0,3$) ($p < 0,05$). Отже, у хворих підвищилася толерантність до фізичних навантажень.

Вплив лікування фінголімодом на депресивні прояви у хворих на РС відображені в табл. 13.

Вивчення якості життя у хворих на РС дає змогу дослідити вплив хвороби на благополуччя пацієнта та виявляє зміни фізичного, психоемоційного та соціального стану під впливом лікування. На фоні лікування в пацієнтів відзначено тенденцію до позитивної динаміки показників якості життя за шкалами EQ-5D та FAMS (табл. 14).

Шкала FAMS належить до неспецифічних опитувальників якості життя за допомогою якої можна оцінити рухомість, емоційне, соціальне та загальне благополуччя, мислення і втому, симптоми (включають наявність нудоти, болю, слабості). Аналізуючи вплив лікування фінголімоду на якість життя за шкалою FAMS, виявлено вірогідне покращення рухової сфери через 12 місяців (з $10,4 \pm 2,8$ бала на початку лікування проти $18,4 \pm 2,5$ через 12 місяців) ($p < 0,05$). Це свідчить про значне покращення здатності хворих до ходьби, збільшення можливостей до пересування у просторі.

Висновки

Отримані результати показали, що лікування фінголімодом (гіленією) знижує частоту загострень, покращує рухову активність, когнітивні функції та показники якості життя у хворих на РС при 12-місячному курсі терапії дозою 0,5 мг на день. Вірогідні результати зниження частоти загострень уже через 6 місяців застосування препарату значною мірою впливають на якість життя хворих. Покращення рухової активності пацієнтів свідчить про позитивний вплив препарату на відновлення неврологічних функцій. Річний прийом фінголімоду сприяв покращенню когнітивних функцій у пацієнтів із РС, що проявлялося поліпшенням концептуалізації, праксису, обробки слухової інформації, здатності до підрахунку, зорової та слухової пам'яті. Використання препарату також зменшувало прояви синдрому патологічної втоми. Застосування фінголімоду позитивно впливало на показники якості життя хворих на РС, що відповідають за рівень фізичного функціонування та загальне здоров'я.

Це підтверджує доцільність призначення пероральних препаратів, що змінюють перебіг захворювання в лікуванні хворих на РР РС. Для подальшого вивчення впливу фінголімоду на когнітивні функції, синдром патологічної втоми та якість життя у хворих на РС необхідні продовження досліджень за участю численної вибірки хворих на фоні тривалого курсу лікування.

Список літератури

1. Яценко Е.А. Препарат финголимод в рамках современного подхода к лечению больных рассеянным склерозом // Русский медицинский журнал. — 2011. — № 31. — www.rmj.ru.
2. Негрич Т.І., Євтушенко С.К., Сорокін Б.В., Москаленко М.А. Доказова база методів діагностики та лікування розсіяного склерозу // Міжнародний неврологічний журнал. — 2012. — № 5. — С. 215-222.
3. Столяров И.Д., Петров А.М., Ивашкова Е.В., Вотинцева М.В., Никифорова И.Г. Инновационный механизм действия препарата финголимод при рассеянном склерозе // Русский медицинский журнал. — 2011. — № 29. — www.rmj.ru.
4. Шмидт Т.Е. Финголимод (Гилениа) — новый пероральный препарат для лечения ремиттирующего рассеянного склероза // Русский медицинский журнал. — 2012. — № 8. www.rmj.ru.
5. Brinkmann V. Sphingosine 1-phosphate receptors in health and disease: mechanistic insights from gene deletion studies and reverse pharmacology // Pharmacol. Ther. — 2007. — Vol. 115. — P. 84-105.
6. Brinkmann V. FTY720 (fingolimod) in Multiple Sclerosis: therapeutic effects in the immune and the central nervous system // Br. J. Pharmacol. — 2009. — Vol. 158 (5). — P. 1173-1182.
7. Brinkmann V., Davis M., Heise C. et al. The immune modulator FTY720 targets sphingosine 1-phosphate receptors // J. Biol. Chem. — 2002. — Vol. 277. — P. 21453-21457.
8. Cohen J.A., Barkhof F., Comi G., Hartung H.P. et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis // N. Engl. J. Med. — 2010. — Vol. 362 (5). — P. 402-415.
9. Dominguez M., Casals D., Sabate M. et al. Prediction of pharmacokinetic/pharmacodynamic behaviour in humans of LASI89913, a S1P1 receptors agonist, based on preclinical studies in three animal species // Mult. Scl. — 2010 — V. 16, suppl. 10, S 150. — P. 453.
10. Foster C.A., Mechtcheriakova D., Storch M.K., Balatoni B., Howard L.M., Bornancin F., Wlachos A., Sobanov J., Kinnunen A., Baumruker T. FTY720 rescue therapy in the dark agouti rat model of experimental autoimmune encephalomyelitis: expression of central nervous system genes and reversal of blood-brain-barrier damage // Brain Pathol. — 2009. — Vol. 19 (2). — P. 254-266.
11. Hla T. Signaling and biological actions of sphingosine 1-phosphate // Pharmacol. Res. — 2003. — Vol. 47 (5). — P. 401-407.
12. Hohlfeld R., Calabresi P., O'Connor P. et al. Oral fingolimod (FTY720) reduces relapse rate in patients previously treated with disease-modifying therapies for multiple sclerosis and in patients who are treatment naive: subgroup analysis of data from a 24-month phase III study (FREEDOM) // J. Neurol. — 2010. — v. 257, suppl. 1, S21.- P. 76.
13. Kappos L. et al. A Placebo-controlled study of oral Fingolimod in relapsing MS // N. Engl. J. Med. — 2010. — Vol. 362. — P. 387-401.

14. Kappos L., Calabresi P., O Connor P. et al. Oral fingolimod (FTY720) has consistent, beneficial effects on disability progression outcomes in relapsing multiple sclerosis: 24-month, placebo-controlled results from phase III FREEDOMS study // *J.Neurol.* — 2010. — V. 257, suppl. 1, S144. — P. 445.

15. Kim S., Steelman A.J., Zhang Y., Kinney H.C., Li J. Aberrant upregulation of astroglial ceramide potentiates oli-

godendrocyte injury // *Brain Pathol*, epub ahead of print. — 2011, May 25.

16. Meno-Tatang G.M., Li H., Mis S. et al. Physiologically based pharmacokinetic modeling of FTY720 in rats after oral and intravenous doses // *Drug Metab Dispos.* — 2006. — Vol. 34. — P. 1480-7.

Получено 15.11.13 □

Негрнич Т.И.¹, Кириллюк С.Я.²

¹ Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого

² Львовская областная клиническая больница

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ФИНГОЛИМОДОМ РАССТРОЙСТВ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ И НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКИХ ФУНКЦИЙ У БОЛЬНЫХ РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ

Резюме. Представлены результаты клинического и нейропсихологического обследования 7 пациентов с рассеянным склерозом и их динамика на фоне лечения финголимодом. Обсуждается влияние финголимодом на неврологический дефицит, когнитивные расстройства, выраженность синдрома усталости и качество жизни больных рассеянным склерозом. Сделан вывод о целесообразности использования препарата патогенетического ряда финголимодом в лечении больных рассеянным склерозом.

Ключевые слова: рассеянный склероз, лечение, финголимод.

Negrych T.I.¹, Kyryliuk S.Ya.²

¹ Lviv National Medical University named after Danylo Galatsky

² Lviv Regional Clinical Hospital, Lviv, Ukraine

PATHOGENETIC CORRECTION WITH FINGOLIMOD OF DISORDERS OF NEUROLOGICAL AND NEUROPSYCHOLOGICAL FUNCTIONS IN PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS

Summary. The results of clinical and neuropsychological examination of 7 patients with multiple sclerosis and their dynamics during treatment with fingolimod are presented in the article. The impact of fingolimod on neurological deficit, cognitive disorders, fatigue syndrome severity and quality of life of patients with multiple sclerosis are discussed. We have made the conclusion about the expediency of using pathogenetic preparation fingolimod in the treatment of patients with multiple sclerosis.

Key words: multiple sclerosis, treatment, fingolimod.