

# Pirminė progresuojanti išsėtinė sklerozė: nuo patogenezės iki gydymo naujovių. Literatūros apžvalga

**A. Juknelytė\***  
**Ž. Vaičekauskytė\***  
**D. Mickevičienė\*\***  
**R. Balnytė\*\***

\*Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, Medicinos fakultetas

\*\*Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninė Kauno klinikos, Neurologijos klinika

**Santrauka.** Išsėtinė sklerozė (IS) – lėtinė autoimuninė uždegiminė centrinės nervų sistemos liga, kuri paveikia daugiau nei 2,3 mln. žmonių visame pasaulyje. Apie 15 % atvejų IS prasideda pirminės progresuojančios išsėtinės sklerozės (PPIS) eiga. Ilgai buvo manyta, kad uždegimas yra pirminis veiksnys, pradedantis patologinių procesų mechanizmą, o neurodegeneracija tik paspartina ligos progresavimą. Naujaisi duomenys atskleidžia tikslesnius detalių apie PPIS patogenezę, kurios paskatino kurti naują vaistą. Po ilgus metus trukusio nesėkmingų gydymo metodų taikymo naujas vaistas okrelizumabas parodė daug žadančių rezultatų, gydant PPIS. Vaistas buvo patvirtintas 2018 m. Europos vaistų agentūros (EMA). Nors PPIS laikyta nepagydoma liga, šiandien teikiama daugiau vilčių pacientams, stabdant negalios progresavimą.

**Raktažodžiai:** pirminė progresuojanti išsėtinė sklerozė, okrelizumabas, ligos eigą modifikuojantis gydymas, patogenezė.

## ĮVADAS

Išsėtinė sklerozė (IS) – lėtinė autoimuninė centrinės nervų sistemos (CNS) liga, kurios pagrindiniai patogenetiniai mechanizmai yra uždegiminės reakcijos, demielinizacija ir aksonų degeneracija, kurie daro įtaką klinikiniam išsėtinės sklerozės pasireiškimui [1]. Vis dar nėra žinomi tikslūs ligą sukeltantys etiologiniai veiksniai. Manoma, kad IS yra heterogeninė ir daugiaetiologinė liga, kurią gali sukelti genetinių ir aplinkos veiksnių sąveika [2]. IS yra viena iš pagrindinių negalios priežasčių darbingo amžiaus žmonių populiacijoje, tiesiogiai paveikianti daugiau nei 2,3 mln. žmonių visame pasaulyje [3]. Liga gali pasireikšti recidyvuojančiais arba nuolat progresuojančiais neurologinės disfunkcijos simptomais, todėl pagal ligos eigą IS gali būti skirstoma į recidyvuojančią remituojančią ligos eigos formą ir progresuojančias, kurias sudaro pirminė ir antrinė progresuojanti ligos eigos formos [4].

### Adresas:

Augustė Juknelytė  
Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos fakultetas  
Taikos pr. 99-5, LT-50451 Kaunas  
El. paštas [augustejuk@gmail.com](mailto:augustejuk@gmail.com)

Apie 15 % pacientų liga gali prasidėti pirmine progresuojančia IS (PPIS) eigos forma [5]. PPIS pasireiškia nuolat progresuojančia ligos eiga ir didėjančia negalia [6]. Amžiaus pikas, kai dažniausiai pasireiškia PPIS simptomatika, yra 38–40 metų. Tai atitinka amžių, kai remituojanti recidyvuojanti IS (RRIS) pereina į antrinę progresuojančią IS (APIS) [7]. Tačiau pirmieji demielinizuojantys pakitimai gali būti randami dešimtmečiu anksčiau, nei pasireiškia klinikiniai simptomai ir požymiai. Tai leidžia daryti prielaidą, kad abi IS formos prasideda panašiu amžiaus laikotarpiu, tačiau PPIS klinika pasireiškia vėliau ir sparčiai bei nesustabdomai progresuoja [8].

Abiejų ligos formų – RRIS ir PPIS – patogenetiniai mechanizmai turi labai daug panašumų, ligos kilmė siejama su tais pačiais sukeliančiais veiksniais, tačiau patogenezės panašumas nėra lengvinantis veiksnys, bandant pritaikyti gydymo metodus atskiroms IS formoms. Nors, gydant RRIS, efektyvūs metodai jau kuris laikas duoda žymių rezultatų, ligos kontrolė gana sėkmingai valdoma, tačiau, kad ir kaip būtų gaila, PPIS gydymas išlieka iššūkiu kasdieniame neurologo darbe [9]. Bandymai pritaikyti RRIS ligos eigą modifikuojantį (LEM) gydymą PPIS, jokio efekto nebuvo stebima [10]. Tačiau pastaraisiais metais, tyrinėjant PPIS patogenetinius mechanizmus, atsirado daug naujų duomenų, kurie paskatino kurti naują vaistą. 2017 m. Amerikos maisto ir vaistų administracija (FDA)

patvirtino LEM gydymą rekombinantiniu humanizuotu IgG monokloniniu antikūnu okrelizumabu [11], kuris 2018 m. buvo patvirtintas Europos vaistų agentūros (EMA) [10]. Naujam gydymui šiandien teikiama daug vilčių, kadangi ilgą laiką specifinio gydymo neturėję pacientai, sergantys PPIS, gali tikėtis lėtesnio ligos ir negalios progresavimo. Šiame straipsnyje, aptardami PPIS patofiziologijos ir diagnostikos principus, didžiausią dėmesį norime skirti ligos gydymui ir naujai atsiradusiam, vis daugiau pritaikomam klinikinėje praktikoje LEM gydyme, okrelizumabui.

## PROGRESUOJANČIOS IŠSĖTINĖS SKLEROZĖS PATOFIZIOLOGIJA IR PATOGENEZĖ

### Uždegimas ir neurodegeneracija

Ilgai buvo manoma, kad uždegiminis procesas yra pirminis PPIS ligos eigą sukeliantis faktorius, kurį sustiprina ir nuolatinį progresavimą skatina kiek vėliau įsijungiantis neurodegeneracinis mechanizmas [12]. CNS vykstančiame uždegiminiame procese aktyviai dalyvauja ląstelėnis ir humoralinis imunitetas. Tiriant histologiniu lygmeniu PPIS, demielinizacijos židiniuose matoma perivaskulinė limfocitų ir makrofagų infiltracija [13]. Uždegiminiame procese dalyvaujančio humoralinio imuniteto ryškiausias vaidmuo tenka B limfocitams. Suaktyvėję B limfocitai pradeda gaminti didesnę IgG kiekį, smegenų skystyje susidaro oligokloninių juostų, kurios yra patognominis požymis, rodantis uždegimą CNS [14]. CNS veikiantis autoimuninis uždegimas paveikia oligodendrocitų, astrocitų, mikroglijos ir B ląstelių funkcijas, dėl ko prasideda demielinizacija baltojoje medžiagoje, uždegiminės ląstelės kaupiasi ir formuoja uždegimines plokšteles [15].

Dėl uždegimo metu susidaranciu metabolitu, oksidacinio streso, remielinizacijos sutrikimo, geležies kaupimosi ir mitochondrijų pažeidimo yra pagreitinami smegenų senėjimo procesai ir mikroglijos ląstelių aktyvacija CNS, kurie skatina neurodegeneraciją [16, 17]. Kitaip nei RRIS atveju, sergant PPIS uždegiminiai židiniai, veikiami neurodegeneracijos, susitraukia iš kraštų, taip mažindami bendrą smegenų tūrį ir nulemdami negrįžtamą negalios progresavimą [18].

### Oksidaciniai procesai ir mitochondrinės pažeidimos

Pagrindiniuose patogenetiniuose mechanizmuose svarbią dalį užima uždegimą ir neurodegeneraciją skatinantys oksidaciniai procesai ir mitochondrinės pažeidimos. 2012 m. Lassman ir kt. atliktame tyrime pastebėta, kad aktyvuotoje mikroglijoje vykstantys oksidaciniai procesai indukuoja demielinizaciją ir progresuojančią aksonų pažeidimą CNS. Laisvieji radikalai, susidarę oksidacinių procesų metu, sutrikdo mitochondrijų fermentų funkciją ir pagreitina mitochondrijų baltymų skaidymą [19], dėl ko atsiradęs mitochondrijų pažeidimas sukelia energijos trūkumą ir aksonų degeneraciją, ląstelių ir audinių nykimą [18].

### Leptomeninginis uždegimas

Pirmą kartą 2004 m. atrastas ir vėlesniais tyrimais patvirtintas dar vienas IS patogenezės mechanizmas – leptomeninginis uždegimas [20]. Šio uždegimo esmė – perivaskulinės B ląstelės, T ląstelės, makrofagai ir plazmos ląstelės suformuoja meninginius folikulus [21], kurie siejami su ryškesniu uždegimu ir žymesne audinių pažeidimu [22]. Uždegime dalyvaujančios B ląstelės stimuliuoja makrofagus ir mikroglijos ląsteles, taip skatindamos demielinizaciją ir neuronų degeneraciją [23].

## DIAGNOSTIKA

Dėl klinikinių simptomų ir požymių įvairialypiškumo bei sunkiai prognozuojamos ligos eigos IS diagnostika yra apsunkinta ir reikalauja nuolatinio budrumo net labiausiai patyrusiems neurologams. Dėl ilgo ligos progresavimo yra kur kas sunkiau nustatyti patikimą PPIS diagnozę, nei RRIS ar APIS.

Diagnostika prasideda klinikinių simptomų, anamnezės įvertinimu ir neurologiniu ištyrimu. Ligos pradžia gali manifestuoti bet kokia įmanoma neurologinė simptomatika. Dažniausiai klinikiniai simptomai, kuriais gali prasidėti PPIS, yra piramidinės sistemos pažeidimas (spastinė pararezė (83 % atvejų)), rečiau gali pasireikšti smegenėlių disfunkcija (8 %), hemiplegija (6 %), smegenų kamieno pažeidimo simptomatika (1 %), regos (1 %) ir kognityvinių funkcijų sutrikimas (1 %) [24]. Vienintelis požymis, padedantis diferencijuoti PPIS nuo kitų IS formų, yra laikas, kada atsiranda ir kaip greitai progresuoja neurologinė simptomatika. PPIS būdinga, kad liga dažniausiai pasireiškia vyresniame amžiuje, simptomai pamažu blogėja be pagerėjimo epizodų [6].

Esminis IS diagnostikos principas – išplitimo laike ir erdvėje įrodymas, remiantis klinikiniais bei paraklinikiniais tyrimais, ir objektyvi neurologinė židininė simptomatika. Pirmojo pasirinkimo tyrimas, vertinant pakitimus CNS ir aptinkant uždegiminius židinius, yra galvos ir nugaros smegenų magnetinio rezonanso tyrimas (MRT). Nustatytų židinių aktyvumas nustatomas atliekant MRT su kontrastine medžiaga – vertinamas gadolinio kaupimasis židiniuose. Tyrimo jautrumas ir specifiskumas atitinkamai siekia 87 % ir 73 % [25]. Atlikus visus tyrimus, PPIS diagnozė nustatoma remiantis visame pasaulyje priimtais standartizuotais 2017 m. atnaujintais McDonald kriterijais [26]:

- IS diagnozė nustatoma, jei pacientas atitinka McDonald kriterijus ir nėra tinkamesnio paaiškinimo klinikinėms išraiškoms;
- galimos IS diagnozė nustatoma, jei įtariama IS ir kliniškai izoliuotas sindromas, tačiau nepakanka duomenų McDonald kriterijams užpildyti;
- atmetama IS diagnozė, jei yra tinkamesnių paaiškinimų klinikinėms išraiškoms pagrįsti.

Ilgą laiką IS pagal ligos eigą buvo skirstoma į recidyvuojančią ir progresuojančią, tačiau toks skirstymas nebu-

vo pakankamai tikslus ir negalėjo atskleisti tikrosios paciento klinikinės būklės. Todėl skirstymas buvo detalizuotas. 2013 m. Lublin ir kt. apžvelgė progresuojančių IS formų fenotipus, kur PPIS suskirstyta į keturias grupes pagal ligos aktyvumą ir progresavimą [4]:

- aktyvi ir progresuojanti,
- aktyvi, bet neprogresuojanti,
- neaktyvi, bet neprogresuojanti,
- neaktyvi ir neprogresuojanti (stabili eiga).

Tais atvejais, kai radiologiniai MRT ir klinikiniai duomenys yra nepakankamai informatyvūs, nustatant IS diagnozę, papildomai gali būti atliekamas smegenų skysčio tyrimas ir oligokloninių juostų paieška. Diferencijuojant IS nuo kitų CNS demielinizuojančių ligų, gali būti taikoma optinė koherentinė tomografija (OKT), sukeltųjų potencialų tyrimas, neurofilamentų paieška smegenų skystyje, akvaporino 4 (AQP4) ir mielino oligodendrocitų glikoproteino (MOG-IgG) antikūnų paieška serume [27]. OKT – neinvazinis tyrimo metodas, kuris padeda iširti tinklainės nervinių skaidulų ir ganglinių ląstelių sluoksnių neurodegeneracinius procesus [28]. OKT yra vertingas tyrimas, vertinant pacientų, sergančių IS, gydymo efektyvumą ir prognozuojant ligos progresavimą [29]. Šis tyrimas yra svarbus diferencijuojant IS nuo optinio neuromielito (ONM) spektro ligų [30]. Nauji MOG – IgG serume nustatymo būdai atvėrė naujas galimybes tiksliau diagnozuoti ir diferencijuoti demielinizuojančias ligas. Minėtų antikūnų aukštų titrų nustatymas labiau koreliuoja su autoimuninio encefalito (MOG asocijuoto) požymiais, nei su IS [31]. Antikūnų prieš AQP4 paieška kraujo serume taip pat gali praversti diferencijuojant IS nuo ONM spektro ligų, kadangi AQP4 – IgG nustatymas kraujo serume yra specifinis žymuo, nustatant ONM spektro sutrikimus [32]. 2019 m. Varhaug ir kt. sisteminėje apžvalgoje rekomenduotas naujas prognostinis IS biomarkeris – neurofilamentų koncentracija smegenų skystyje – naudingas vertinant ligos progresavimą, aktyvumą ir stebint gydymo efektyvumą [33].

## PPIS GYDYMAS

### Ligos eigą modifikuojantis gydymas

Daugelį metų efektyvaus gydymo neturėjusi PPIS šiandien keičia ilgus metus nusistovėjusius stereotipus. Pirmą

kartą pasaulyje patvirtintas PPIS LEM gydymas okrelizumabu turi perspektyvų tapti pirmuoju efektyviu preparatu, gydant ligą.

Okrelizumabas – rekombinantinis humanizuotas IgG monokloninis antikūnas, kurio imunomoduliuojantis poveikis pasireiškia, kai sumažėja B ląstelių, ekspresuojančių CD20, skaičius. Jungdamasis prie ląstelės paviršiuje esančio antigeno, okrelizumabas veikia nuo antikūno priklausomą ląstelių fagocitozę, citotoksiškai veikia ląsteles, nuo komplemento priklausomus citotoksinių poveikio apoptozės mechanizmus. Tačiau preparatas nekeičia B ląstelių skaičiaus ir anksčiau buvusio humoralinio imuniteto galimybės atsistatyti. Šis vaistas taip pat neveikia įgimto imuniteto ir bendrojo T ląstelių skaičiaus [34].

2017 m. baigtas klinikinis randomizuotas dvigubai aklas placebo kontroliuojamas tyrimas ORATORIO III, kuriame dalyvavo 732 pacientai, sergantys PPIS. Buvo paskelbta išvada, kad po okrelizumabo vartojimo 120 savaičių buvo nustatytas mažesnis klinikinis ir MRT fiksuojamas radiologinis ligos progresavimas, lyginant su placebo. Tyrime dalyvavo 18–55 metų pacientai, kuriems diagnozuota PPIS. Daliai pacientų buvo skiriamas intraveninis okrelizumabas (n = 488), kita dalis pacientų buvo gydomi placebo (n = 244). Tiriamiesiems kartą per 24 sav. buvo paskiriama 600 mg okrelizumabo, o kontrolinei grupei – placebo. Pacientai 5 kartus gavo paskirtą gydymą (120 savaičių). Prieš kiekvieną okrelizumabo infuziją pacientai buvo premedikuojami 100 mg intraveninio metilprednizolono. Preparato veiksmingumas buvo vertintas 12, 24 ir 120 tyrimo savaitę. 12 savaitę buvo vertinamas negalios progresavimas pagal išplėstinę negalios vertinimo skalę (EDSS), 24 savaitę atliekamas 25 pėdų ėjimo testas, o 120 savaitę vertinamas ligos išplitimas MRT vaizduose ir palyginami MRT rezultatai tarp 24 ir 120 tyrimo savaičių [35].

Tiriant pacientus 12 savaitę, iš visų, vartojusių okrelizumabą, negalios progresavimas buvo nustatytas 33 % pacientų, o placebo grupėje – 39 %. Vertinant 24 savaitę, negalios progresavimas fiksuotas 30 % pacientų, vartojusių okrelizumabą, o placebo grupėje – 36 %. Pacientai taip pat buvo vertinami 120 savaitę, atliekant 25 pėdų ėjimo testą: 39 % pacientų, gydomų okrelizumabu, testą atliko blogiau nei prieš tyrimą, o placebo grupėje pablogėjimas buvo dar ryškesnis – 55 % pacientų. Atliktuose magnetinio rezonanso tyrimuose T2 režimu baltosios smegenų medžiagos pažeidimai pacientams, gydytiems okrelizumabu, sumažėjo 3 %, o placebo grupėje išaugo 7 % [35] (lentelė).

Lentelė. Gydymo okrelizumabu efektyvumo palyginimas

	Okrelizumabas (N = 488)	Placebo (N = 244)	Rizikos sumažėjimas	p reikšmė
Negalios progresavimas 12 savaitę	160/487 (32,9 %)	96/244 (39,3 %)	24 %	0,0321
Negalios progresavimas 24 savaitę	144/487 (29,6 %)	87/244 (35,7 %)	25 %	0,0365
Procentinis 25 pėdų ėjimo laiko pokytis nuo pradinio įvertinimo iki 120 savaitės	38,9	55,1	29,4 %	0,0404
Procentinis T2 hiperintensinių pažeidimų tūrio pokytis nuo pradinio įvertinimo iki 120 savaitės	-3,37	7,43		< 0,001

Į studiją nebuvo įtraukti vyresni nei 55 metų pacientai ir pacientai, kurių ligos trukmė – ilgesnė nei 10–15 metų [35]. Preparato veiksmingumas šioje pacientų grupėje nėra žinomas, dėl to Europos vaistų asociacijos išleistoje preparatų charakteristikos santraukoje okrelizumabas yra indikuotinas ankstyvai PPIS stadijai, remiantis ligos eiga ir negalios laipsniu, gydyti ir pacientams su uždegiminiu aktyvumu MRT vaizduose [34].

Visose klinikinėse studijose vaistui patvirtinti yra labai svarbus preparato nepageidaujamų reakcijų vertinimas. Net iki 95 % tiriamųjų, kurie buvo gydyti okrelizumabu, ir iki 90 % placebo grupės tiriamųjų patyrė nepageidaujamų reakcijų, tokių kaip: viršutinių ir apatinių kvėpavimo takų, odos infekcijos, taip pat su infuzija susijusios reakcijos (niežulys, bėrimas, dilgėlinė, eritema, karščio pylimas, hipotenzija, karščiavimas, nuovargis, galvos skausmas, svaigimas, gerklės dirginimas, burnos ertmės ir ryklės skausmas, dusulys, ryklės ar gerklų edema, pykinimas, tachikardija) [34, 35]. ORATORIO tyrime paminėta, kad onkologiniai susirgimai buvo dažnesni, gydant pacientus okrelizumabo infuzijomis, lyginant su placebo grupe (2,3 % vs. 0,8 %, CI 95 %). Duomenų apie ilgalaikį šalutinį poveikį nėra. Tačiau, taikant gydymą okrelizumabu, rekomenduojamas profilaktinis onkologinių ligų patikrinimas, ypač moterims dėl krūtų vėžio [35].

Šiuo metu pasaulyje okrelizumabu gydoma daugiau negu 100 tūkst. pacientų [36].

### Kiti gydymo metodai

Iki šių dienų pacientams, sergantiems PPIS, buvo taikomas empirinis gydymas imunosupresiniais arba imunomoduliuojančiais vaistais. Gydymo veiksmingumas išlieka abejotinas, klinikinės studijos ir tyrimai negali įrodyti kitų gydymo metodų veiksmingumo, tačiau pavieniais atvejais stebint efektą ir remiantis gerąja medicinos praktika, esant klinikiniam paciento būklės pablogėjimui, taikomas empirinis gydymas. Literatūros duomenimis, esant ypač sunkiai būklei, tačiau ne nuolatiniam gydymui, gali būti skiriama metilprednizolono pulsterapija (1000 mg). Gydymas gali būti taikomas kaip monoterapija arba derinant su kitais imunomoduliuojančiais ar imunosupresiniais vaistais [37]. Plačiai žinomas imunosupresinis vaistas metotreksatas gali būti veiksmingas gydant PPIS, tačiau 1995 m. Goodkin ir kt. atliktame tyrime statistiškai reikšmingo efektyvumo nebuvo gauta [38], o vaisto veiksmingumas ir saugumas iki šių dienų nėra patvirtintas klinikinėmis studijomis. 2018 m. Baldassari ir kt. apžvalgoje PPIS gydyti rekomenduojamas kladribinas ir mitoksantronas [39]. Mitoksantronas dėl didelio kardiotoksiškumo ir neįrodyto veiksmingumo rutininiam gydymui nėra skiriamas [40]. Toje pačioje apžvalgoje paminėtas kladribinas yra skiriamas RRIS LEM gydymui. Buvo atliktos kelios studijos bandant patvirtinti kladribiną PPIS gydyti, iš kurių kelios parodė, kad vaistas gali būti efektyvus mažinant negalią, tačiau tolimesniuose tyrimuose vaisto veiksmingumas, gydant PPIS, nebuvo įrodytas [39].

### Simptominis gydymas

Simptominis gydymas – svarbi išsėtinės sklerozės gydymo dalis. Sergant IS, būdingas įvairių simptomų pasireiškimas, todėl dažnai ligą gydo įvairių sričių specialistai. Pacientams, sergantiems PPIS, dažniausiai pasireiškianti spastinė pararezė gydoma miorelaksantais, esant didelio laipsnio spastiškumui, miorelaksantai (dažniausiai baklofenas) gali būti skiriami intratekaliai [41]. Smegenėlių disfunkcija, pasireiškianti tremoru ir ataksija, – vieni sunkiausiai kontroliuojamų simptomų. Kadangi farmakologinis gydymas yra mažai veiksmingas, pacientams, kuriems tremoras sukelia sunkią negalią, gali būti taikoma gilioji smegenų stimuliacija [42]. Šlapinimosi sutrikimai taip pat dažnai pasitaiko pacientams, sergantiems IS. Jei gu pacientus vargina dirglios šlapimo pūslės sindromas, pirmo pasirinkimo vaistas yra oksibutininas [43]. Esant šlapimo susilaikymui, skiriami alfa adrenoreceptorių blokatoriai (tamsulozinas, doksazosinas ir kt.). Nesant šių vaistų gydomojo poveikio, pacientams rekomenduojama intermituojanti kateterizacija [44]. Pacientams, sergantiems IS, stipriai gyvenimo kokybę bloginantis simptomas yra nuovargis. Geriausias efektas, siekiant sumažinti nuovargį, pasiekiamas kartu su medikamentiniu gydymu aktyviai taikant fizinį aktyvumą, vėsinimosi priemones ir energijos tausojimo technikas [45]. Patologinį nuovargį veiksmingai malšina amantadinas ir modafinilis [46, 47]. Plačiu poveikiu pasižymintis dalfampridinas taip pat veiksmingai mažina nuovargį, eisenos sutrikimus ir dizartrią [46].

### APIBENDRINIMAS

PPIS patogenezės mechanizmas iki šių dienų kelia nemažai klausimų. Vis dar lieka iki galo neaišku, kokie veiksniai paskatina patologinius procesus CNS. Ligos progresavimui didžiausią įtaką turi uždegiminis ir neurodegeneracinis procesai, tačiau, remiantis naujausiais moksliniais tyrimais, nustatyta, kad tokie procesai, kaip oksidacinis ir leptomeninginis uždegimas, taip pat yra ne mažiau svarbūs ligai progresuoti. Nesibaigiantys tyrinėjimai atskleidžia naujų duomenų apie PPIS patogenezę, dėl kurių atsiranda naujų galimybių, kuriant vaistus LEM gydymui. Po ilgus metus trukusių tyrimų klinikinėje praktikoje pasirodė pirmasis PPIS LEM gydymas okrelizumabu. Gydymas okrelizumabu turėtų parodyti sėkmingus rezultatus, tačiau reikia daugiau laiko, kad vaisto saugumas ir efektyvumas būtų visiškai aiškūs ir žinomi.

### Literatūra

1. Brownlee W, Hardy T, Fazekas F, Miller D. Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges. *Lancet* 2017; 389(10076): 1336–46. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30959-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30959-X)
2. Kantarci O, Spurkland A. Parent of origin in multiple sclerosis: understanding inheritance in complex neurologic dis-

- eases. *Neurology* 2008; 71(11): 786–7. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000325476.61600.2b>
3. Browne P, Chandraratna D, Angood C, Tremlett H, Baker C, Taylor B, et al. Atlas of Multiple Sclerosis 2013: a growing global problem with widespread inequity. *Neurology* 2014; 83(11): 1022–4. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000768>
  4. Lublin F, Reingold S, Cohen J, Cutter G, Sorensen P, Thompson A, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology* 2014; 83(3): 278–86. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000560>
  5. Lublin F, Reingold S. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. *Neurology* 1996; 46(4): 907–11. <https://doi.org/10.1212/WNL.46.4.907>
  6. Miller D, Leary S. Primary-progressive multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2007; 6(10): 903–12. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(07\)70243-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70243-0)
  7. Giovannoni G. Primary progressive multiple sclerosis. *Adv Clin Neurosci Rehabil* 2012; 12(3): 8–11.
  8. McDonnell G, Cabrera-Gomez J, Calne D, Li D, Oger J. Clinical presentation of primary progressive multiple sclerosis 10 years after the incidental finding of typical magnetic resonance imaging brain lesions. *Mult Scler J* 2003; 9(2): 204–9. <https://doi.org/10.1191/1352458503ms890cr>
  9. Faissner S, Plemel J, Gold R, Yong V. Progressive multiple sclerosis: from pathophysiology to therapeutic strategies. *Nat Rev Drug Discov* 2019; 18(12): 905–22. <https://doi.org/10.1038/s41573-019-0035-2>
  10. Lublin F, Miller D, Freedman M, Cree B, Wolinsky J, Weiner H, et al. Oral fingolimod in primary progressive multiple sclerosis (INFORMS): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2016; 387(10023): 1075–84. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01314-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01314-8)
  11. FDA approves new drug to treat multiple sclerosis [Internet]. U.S. Food and Drug Administration. 2017. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-drug-treat-multiple-sclerosis>
  12. Meuth S, Simon O, Grimm A, Melzer N, Herrmann A, Spitzer P, et al. CNS inflammation and neuronal degeneration is aggravated by impaired CD200-CD200R-mediated macrophage silencing. *J Neuroimmunol* 2008; 194(1–2): 62–9. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2007.11.013>
  13. Revesz T, Kidd D, Thompson A, Barnard R, McDonald W. A comparison of the pathology of primary and secondary progressive multiple sclerosis. *Brain* 1994; 117(4): 759–65. <https://doi.org/10.1093/brain/117.4.759>
  14. Greer J, Csurhes P, Cameron K, McCombe P, Good M, Pender M. Increased immunoreactivity to two overlapping peptides of myelin proteolipid protein in multiple sclerosis. *Brain* 1997; 120(8): 1447–60. <https://doi.org/10.1093/brain/120.8.1447>
  15. Ontaneda D, Fox R. Progressive multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 2015; 28(3): 237–43. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000195>
  16. Popescu B, Lucchinetti C. Meningeal and cortical grey matter pathology in multiple sclerosis. *BMC Neurol* 2012; 12(1): 11. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-12-11>
  17. Campbell G, Worrall J, Mahad D. The central role of mitochondria in axonal degeneration in multiple sclerosis. *Mult Scler J* 2014; 20(14): 1806–13. <https://doi.org/10.1177/1352458514544537>
  18. Mahad D, Trapp B, Lassmann H. Pathological mechanisms in progressive multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2015; 14(2): 183–93. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70256-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70256-X)
  19. Lassmann H, van Horssen J, Mahad D. Progressive multiple sclerosis: pathology and pathogenesis. *Nat Rev Neurol* 2012; 8(11): 647–56. <https://doi.org/10.1038/nrneuro.2012.168>
  20. Wicken C, Nguyen J, Karna R, Bhargava P. Leptomeningeal inflammation in multiple sclerosis: insights from animal and human studies. *Mult Scler Relat Disord* 2018; 26: 173–82. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2018.09.025>
  21. Haider L, Zrzavy T, Hametner S, Höftberger R, Bagnato F, Grabner G, et al. The topography of demyelination and neurodegeneration in the multiple sclerosis brain. *Brain* 2016; 139(3): 807–15. <https://doi.org/10.1093/brain/awv398>
  22. Howell O, Reeves C, Nicholas R, Carassiti D, Radotra B, Gentleman S, et al. Meningeal inflammation is widespread and linked to cortical pathology in multiple sclerosis. *Brain* 2011; 134(9): 2755–71. <https://doi.org/10.1093/brain/awr182>
  23. Schumacher A, Mahler C, Kerschensteiner M. Pathology and pathogenesis of progressive multiple sclerosis: concepts and controversies. *Neurology International Open* 2017; 01(03): E171–81. <https://doi.org/10.1055/s-0043-106704>
  24. Stevenson V, Miller D, Rovaris M, Barkhof F, Brochet B, Dousset V, et al. Primary and transitional progressive MS: a clinical and MRI cross-sectional study. *Neurology* 1999; 52(4): 839–45. <https://doi.org/10.1212/WNL.52.4.839>
  25. Brownlee W, Swanton J, Miszkiel K, Miller D, Ciccarelli O. Should the symptomatic region be included in dissemination in space in MRI criteria for MS? *Neurology* 2016; 87(7): 680–3. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002975>
  26. Thompson A, Banwell B, Barkhof F, Carroll W, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 2018; 17(2): 162–73. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30470-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30470-2)
  27. Siva A. Common clinical and imaging conditions misdiagnosed as multiple sclerosis. *Neurol Clin* 2018; 36(1): 69–117. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2017.08.014>
  28. Petzold A, Balcer L, Calabresi P, Costello F, Frohman T, Frohman E, et al. Retinal layer segmentation in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2017; 16(10): 797–812. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30278-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30278-8)
  29. Britze J, Frederiksen J. Optical coherence tomography in multiple sclerosis. *Eye* 2018; 32(5): 884–8. <https://doi.org/10.1038/s41433-017-0010-2>
  30. Petzold A, de Boer J, Schippling S, Vermersch P, Kardon R, Green A, et al. Optical coherence tomography in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2010; 9(9): 921–32. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70168-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70168-X)
  31. Jarius S, Paul F, Aktas O, Asgari N, Dale R, de Seze J, et al. MOG encephalomyelitis: international recommendations on diagnosis and antibody testing. *J Neuroinflammation* 2018; 15(1). <https://doi.org/10.1186/s12974-018-1144-2>
  32. Wingerchuk D, Banwell B, Bennett J, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology* 2015; 85(2): 177–89. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001729>

33. Varhaug KN, Torkildsen Ø, Myhr K-M, Vedeler CA. Neurofilament light chain as a biomarker in multiple sclerosis. *Front Neurol* 2019; 10: 338. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00338>
34. Ocrevus, INN-ocrelizumab. Preparato charakteristikų santrauka [Internet]. Ema.europa.eu. 2018. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ocrevus-epar-product-information\\_lt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ocrevus-epar-product-information_lt.pdf)
35. Montalban X, Hauser S, Kappos L, Arnold D, Bar-Or A, Comi G, et al. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2017; 376(3): 209–20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606468>
36. OCREVUS® (ocrelizumab) patient experience [Internet]. Ocrevus.com. 2020. Available from: <https://www.ocrevus.com/hcp/about/patients-treated.html>
37. Goodkin D, Kinkel R, Weinstock-Guttman B, Vanderbrug Medendorp S, Secic M, Gogol D, et al. A phase II study of IV methylprednisolone in secondary-progressive multiple sclerosis. *Neurology* 1998; 51(1): 239–45. <https://doi.org/10.1212/WNL.51.1.239>
38. Goodkin D, Rudick R, Vanderbrug Medendorp S, Daughtry M, Schwetz K, Fischer J, et al. Low-dose (7.5 mg) oral methotrexate reduces the rate of progression in chronic progressive multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1995; 37(1): 30–40. <https://doi.org/10.1002/ana.410370108>
39. Baldassari L, Fox R. Therapeutic advances and challenges in the treatment of progressive multiple sclerosis. *Drugs* 2018; 78(15): 1549–66. <https://doi.org/10.1007/s40265-018-0984-5>
40. Hartung H, Gonsette R, Konig N, Kwiecinski H, Guseo A, Morrissey S, et al. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet* 2002; 360(9350): 2018–25. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)12023-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)12023-X)
41. Mickevičienė D, Vaitkus A, Jurkevičienė G, Rastenytė D. Išsėtinės sklerozės klinikiniai simptomai ir jų gydymo principai. Kaunas: Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, 2012.
42. Flora E, Perera C, Cameron A, Maddern G. Deep brain stimulation for essential tremor: a systematic review. *Mov Disord* 2010; 25(11): 1550–9. <https://doi.org/10.1002/mds.23195>
43. Yang C. Bladder management in multiple sclerosis. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2013; 24(4): 673–86. <https://doi.org/10.1016/j.pmr.2013.06.004>
44. Frohman T, Castro W, Shah A, Courtney A, Ortstadt J, Davis S, et al. Symptomatic therapy in multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord* 2011; 4(2): 83–98. <https://doi.org/10.1177/1756285611400658>
45. Symptom management of multiple sclerosis in adults [Internet]. Uptodate.com. 2020. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/symptom-management-of-multiple-sclerosis-in-adults>
46. Dubey D, Sguigna P, Stüve O. Managing disability in progressive multiple sclerosis. *Curr Treat Options Neurol* 2016; 18(6): 27. <https://doi.org/10.1007/s11940-016-0412-7>
47. Lange R, Volkmer M, Heesen C, Liepert J. Modafinil effects in multiple sclerosis patients with fatigue. *J Neurol* 2009; 256(4): 645–50. <https://doi.org/10.1007/s00415-009-0152-7>

A. Juknelytė, Ž. Vaičekauskytė, D. Mickevičienė, R. Balnytė

#### FROM PATHOGENESIS TO NEW DEVELOPMENTS IN TREATMENT OF PRIMARY PROGRESSIVE MULTIPLE SCLEROSIS. LITERATURE REVIEW

##### Summary

Multiple sclerosis (MS) is characterised as a chronic autoimmune inflammatory disease of the central nervous system (CNS) affecting more than 2.3 million people all over the world. Approximately 15% of all MS cases are manifesting as primary progressive MS (PPMS). Inflammation has long been thought to be the initial factor that starts pathological mechanisms, and neurodegeneration only enhances the progression of the disease. Recent data reveal more precise details about the pathogenesis of PPMS that led to the development of a new drug. After years of failed treatment methods, the new drug Ocrelizumab has shown promising results in the treatment of PPMS. The drug was approved in 2018 by the European Medicines Agency (EMA). Considered an incurable disease, PPMS today gives patients more hope of stopping the progression of disability.

**Keywords:** primary progressive multiple sclerosis, ocrelizumab, disease modifying drug, pathogenesis.

Gauta:  
2020 02 04

Primta spaudai:  
2020 02 27