

CHOROBY DEMIELINIZACYJNE I ZWYRODNIENIOWE

Alina Kułakowska, Dorota Halicka, Wiesław Drozdowski

Received: 30.09.2005

Accepted: 27.10.2005

Published: 31.12.2005

Wpływ interferonu beta-1b na uczenie się niewerbalne i ciągłość uwagi u chorych na stwardnienie rozsiane

Effect of interferon beta-1b on the nonverbal learning
and sustained attention in patients with multiple sclerosis

Klinika Neurologii Akademii Medycznej w Białymstoku. Kierownik Kliniki: prof. dr hab. Wiesław Drozdowski

Correspondence to: AM w Białymstoku, ul. M. Skłodowskiej-Curie 24a, 15-276 Białystok, tel. 085 746 83 26,

e-mail: alakul@amb.edu.pl

Source of financing: Department own sources

Streszczenie

Interferon beta jest najczęściej stosowanym lekiem łagodzącym przebieg kliniczny stwardnienia rozsianego (SM). Celem tej pracy była ocena wpływu przewlekłego leczenia interferonem beta-1b (8 mln j.m. podawane co drugi dzień, przez 24 miesiące) na uczenie się niewerbalne i ciągłość uwagi wzrokowej u chorych na stwardnienie rozsiane. Zbadano 19 pacjentów z postacią rzutowo-remisyjną SM. Średni wiek chorych wynosił 30,3 (18-43) roku, średni czas trwania choroby – 3,2 (0,5-7,0) roku, średnia wartość skali EDSS – 2,05 (0,5-5,0) punktu. Pacjentów poddano 3-krotnie (przed rozpoczęciem leczenia interferonem, po upływie 12 i 24 miesięcy) badaniu psychologicznemu. Wykorzystano: test uczenia się niewerbalnego (NVLTL), test ciągłości uwagi (DAUF) i Inwentarz Depresji Becka. Grupę kontrolą stanowiło 19 chorych również z postacią rzutowo-remisyjną SM, odpowiednio dobranych pod względem wieku, płci, wykształcenia, stopnia niesprawności (EDSS) i czasu trwania choroby, nieleczonych interferonem beta, których poddano takiej samej procedurze badawczej. Wyniki osiągnięte przed leczeniem interferonem beta-1b przez pacjentów z grupy badanej i kontrolnej nie różniły się istotnie w żadnym z testów. Trwające 24 miesiące leczenie interferonem beta-1b korzystnie wpłynęło na uczenie się niewerbalne ($p < 0,05$), nie zmieniając istotnie ciągłości uwagi ani nastroju. Terapia zmniejszała częstość rzutów choroby ($p < 0,05$) oraz miała korzystny wpływ na narastanie niesprawności ocenianej w skali EDSS (brak istotności statystycznej). Nie obserwowano poważnych działań niepożądanych w grupie chorych leczonych interferonem beta-1b. **Wnioski:** 1. Leczenie interferonem beta-1b wpływa korzystnie na niewerbalne uczenie się. 2. W trakcie terapii interferonem beta-1b nie obserwowano istotnych zmian ciągłości uwagi ani nastroju.

SŁOWA KLUCZOWE: stwardnienie rozsiane, interferon beta-1b, uczenie się, uwaga

Summary

Interferon beta is the most widely prescribed therapy for the multiple sclerosis (MS), positively modifying the disease course. The aim of this study was to examine effects of long-term treatment with interferon beta-1b (8 mln. IU every other day, for 24 months) on the nonverbal learning and sustained visual attention in MS patients. Nineteen relapsing-remitting patients were included. The mean age was 30.3 (18-43) years, mean disease duration and mean EDSS scores were 3.2 (0.5-7.0) years and 2.05 (0.5-5.0), respectively. The patients underwent psychological testing three times: before interferon beta-1b treatment, 12 and 24 months later.

The Nonverbal Learning Test, the Visual Continuous Attention Test and Beck Depression Inventory were used. Nineteen matched (age, sex, education, EDSS scores, disease duration) control subjects, also with relapsing-remitting MS, not receiving interferon beta, underwent the same testing procedure. Before interferon beta-1b treatment there were no significant differences among examined and control groups on any tests. 24 months treatment with interferon beta-1b positively influenced nonverbal learning ($p < 0.05$), and did not change sustained attention and mood. Treatment with interferon beta-1b reduced MS attack frequency ($p < 0.05$) and had beneficial (statistically insignificant) effect on disability assessed by the EDSS. Serious adverse events were not observed in treated patients. **Conclusions:** 1. Treatment with interferon beta-1b positively influences nonverbal learning. 2. During interferon beta-1b therapy were not observed significant changes in sustained attention and mood.

KEY WORDS: multiple sclerosis, interferon beta-1b, learning, attention

Stwardnienie rozsiane (SM) jest najczęstszą chorobą demielinizacyjną ośrodkowego układu nerwowego (OUN) prowadzącą do inwalidztwa ludzi młodych⁽¹⁾. W ostatnich latach podkreśla się, że zaburzenia neuropsychologiczne, obok upośledzenia fizycznego, są integralną składową choroby^(2,3). Pacjenci z SM nie stanowią jednolitej grupy pod względem zachowania funkcji poznawczych. Zaburzenia kognitywne o typie demencji podkorowej, cechującej się przede wszystkim upośledzeniem pamięci świeżej, ciągłości uwagi oraz spowolnieniem przetwarzania informacji, stwierdza się aż u 40-60% chorych^(4,5).

Interferon beta jest najczęściej stosowanym lekiem łagodzącym przebieg kliniczny choroby^(6,7). Doniesienia na temat jego wpływu na funkcje poznawcze u leczonych chorych są stosunkowo nieliczne. W trakcie przewlekłej terapii interferonem beta-1b obserwowano poprawę uczenia się i przypominania wzrokowego^(8,9). Z kolei interferon beta-1a korzystnie wpływał na ciągłość uwagi słuchowej ocenianej w teście PASAT^(10,11). Nie odnotowano natomiast wpływu interferonu beta na funkcje werbalne u badanych chorych na SM^(8,12).

Celem tej pracy była obserwacja kliniczna grupy chorych na SM leczonych przewlekłe interferonem beta-1b. W szczególności ocenie poddano wpływ interferonu beta-1b na uczenie się wzrokowe niewerbalne i ciągłość uwagi wzrokowej w tej grupie pacjentów.

MATERIAŁ I METODY

Grupę badaną stanowiło 19 chorych z pewnym rozpoznaniem SM⁽¹³⁾, z postacią rzutowo-remisyjną choroby, leczonych interferonem beta-1b w Poradni Neurologicznej Kliniki Neurologii AM w Białymstoku. Pacjenci ci otrzymywali podskórnie interferon beta-1b (Betaferon, Shering AG) w dawce 8 mln j.m. co drugi dzień, przez okres 24 miesięcy. Grupę kontrolną stanowili również pacjenci z pewnym rozpoznaniem postaci rzutowo-remisyjnej SM, nieleczeni przewlekłe żadnym z preparatów interferonu beta. Charakterystykę obu grup podano w tabeli 1. Żaden z badanych pacjentów z obu grup nie miał w wywiadzie uzależnienia od leków i alkoholu ani innych chorób OUN poza SM.

Chorzy z grupy badanej i kontrolnej byli 3-krotnie (przed rozpoczęciem leczenia oraz po upływie 12 i 24 miesięcy) oceniani przez niewprowadzonego w szczegóły terapii neuropsychologa za pomocą następujących testów:

1. **Niewerbalnego testu uczenia się (NVLT)**⁽¹⁴⁾ – jest to test komputerowy z Wiedeńskiego Systemu Testów oceniający zdolność wzrokowego uczenia się trudno dającego się ująć w słowa (niewerbalnego), wizualnego materiału pamięciowego z zakodowaniem go w specyficznej materiałowo pamięci długotrwałej i odtworzeniem wyuczonych informacji metodą ponownego rozpoznania. Materiał testu obejmuje

	Wiek – lata	Płeć (K:M)	Lata nauki szkolnej	Czas trwania SM	EDSS		Liczba rzutów	
					Przed leczeniem	Po leczeniu	24-miesięczny okres przed leczeniem	24-miesięczny okres leczenia
Pacjenci leczeni interferonem beta-1b	30,3 (18-43)	11:8	12,2 (8,0-16,0)	3,2 (0,5-7,0)	2,05 (0,5-5,0)	2,5 (0,5-6,0)	2,18 (0-4)	1,5 (0-4)
Kontrola	31,2 (22-45)	11:8	12,0 (8,0-16,0)	3,5 (1,0-10,0)	2,2 (1,0-5,0)	3,2 (1,5-6,5)	1,83 (1-5)	2,2 (1-5)

EDSS – rozszerzona skala niewydolności ruchowej Kurtzkiego

Tabela 1. Charakterystyka kliniczna pacjentów – wartości średnie (przedziały wartości)

160 figur kreskowych, z których 80 składa się z elementów geometrycznych, a 80 z nieregularnych pociągnięć linii. Wszystkie 160 figur jest podzielone na 8 bloków, po 20 figur każdy. Osiem rysunków (4 figury geometryczne i 4 nieregularne) występuje jeden raz w każdym z bloków (tzw. figury powtarzalne). Każda ze 160 figur testu jest prezentowana na ekranie komputera przez najwyżej 3 sekundy, w trakcie których badany musi zdecydować, poprzez naciśnięcie odpowiedniego klawisza panelu operacyjnego, czy daną figurę już widział w trakcie tego testu, czy też nie. Począwszy od drugiego bloku testu (I blok = blok nauki) rejestruje się liczbę odpowiedzi pozytywnych: prawidłowych (prawidłowych „tak”) i pozytywnych błędnych (błędnych „tak”) oraz różnicę między obu tymi sumami (Sum. RÓŻ.) będącą wykładnikiem sprawności uczenia się. Automatycznie mierzony jest także czas opracowania testu oraz mediany czasów reakcji dla pozytywnych odpowiedzi prawidłowych i pozytywnych odpowiedzi błędnych. Po zakończeniu testu NVLT przeprowadza się dodatkowo krótki test dla sprawdzenia zdolności wizualnej dyskryminacji figur testu NVLT. Na ekranie przedstawia się badanemu każdorazowo dwie z nieregularnych figur testu NVLT i w ciągu 4 sekund musi on rozstrzygnąć, czy figury są identyczne, czy też nie. Prezentuje się 20 par bodźców. Za wystarczającą zdolność dyskryminacji wizualnej przyjęto, jeżeli badany zdecydował trafnie w min. 17 przypadkach.

2. **Testu ciągłości uwagi (DAUF)** – jest to test komputerowy z Wiedeńskiego Systemu Testów⁽¹⁴⁾ oceniający

zdolność utrzymywania długotrwałej uwagi selektywnej (*sustained attention*). Osobie badanej prezentowany jest na ekranie komputera, w dowolnych niemożliwych do przewidzenia liniach ekranu, rząd 5 trójkątów (bodziec), których wierzchołki są skierowane w górę lub w dół. Zadaniem pacjenta jest naciśnięcie na klawisz panelu operacyjnego po zauważeniu bodźca krytycznego, tzn. obecności w rzędzie 2 trójkątów skierowanych wierzchołkami w dół. Podczas całego testu prezentowanych jest 600 bodźców, w tym 120 bodźców krytycznych. Test poprzedzony jest fazą ćwiczeń. Oznaczano następujące parametry:

- liczbę reakcji prawidłowych – miara dokładności opracowania testu,
- liczbę nieprawidłowych reakcji, tzw. „błędy wyobraźni” – mogą być spowodowane spadkiem koncentracji uwagi,
- wartość średnich czasów reakcji – miara sprawności uwagi.

3. **Inwentarza Depresji Becka**⁽¹⁵⁾ – to powszechnie uznana, samozwrotna, 21-zagadnieniowa skala służąca do oceny objawów depresji.

Ocena psychologiczna była każdorazowo poprzedzona dokładnym badaniem neurologicznym, z ustaleniem stopnia niesprawności w skali EDSS⁽¹⁶⁾. Ponadto w trakcie comiesięcznych wizyt w grupie chorych leczonych interferonem beta-1b odnotowywano informacje na temat działań niepożądanych (w tym odchyłeń w wynikach badań laboratoryjnych) i występowania rzutów choroby. Po 24 miesiącach terapii interferonem beta-1b lekarz prowadzący oraz pacjenci (niezależnie) zostali popro-

	Badanie	NVLT		DAUF			BDI
		Sum. RÓŻ.	Czas opracowania (s)	Średnia liczba reakcji prawidłowych	Średnia liczba reakcji nieprawidłowych	Średni czas reakcji	
Pacjenci leczeni interferonem beta-1b	I	19,47 (2,04)	178 (6,17)	79,7 (4,35)	31,3 (3,42)	1,366 (0,05)	8,42 (2,18)
	II	23,26 (2,08)	144 (5,24)	82,76 (4,09)	30,17 (4,02)	1,352 (0,04)	7,73 (1,98)
	III	22,98* (2,40)	122* (5,22)	81,48 (5,85)	30,97 (3,82)	1,362 (0,04)	8,22 (2,24)
Kontrola	I	18,83 (2,48)	174 (6,05)	78,4 (3,98)	30,24 (3,35)	1,355 (0,05)	9,24 (2,24)
	II	16,49 (2,38)	182 (6,24)	80,34 (4,05)	31,05 (4,24)	1,367 (0,04)	9,42 (1,88)
	III	12,48 (2,75)	214 (6,38)	79,94 (5,03)	29,87 (3,88)	1,349 (0,10)	8,98 (2,04)

I – badanie przed podaniem interferonu beta-1b; II – badanie po 12 miesiącach leczenia; III – badanie po 24 miesiącach leczenia; Sum. RÓŻ. – różnica sumy odpowiedzi prawidłowych i błędnych „Tak”; *p<0,05 w porównaniu z grupą kontrolną (ANOVA i test Bonferroniego)

Tabela 2. Wyniki osiągnięte w niewerbalnym teście uczenia się (NVLT), teście ciągłości uwagi (DAUF) i Inwentarzu Depresji Becka (BDI) – wartości średnie (SE)

szeni o swoją (subiektywną) ocenę skuteczności leczenia w skali od 0 do 10 punktów.

Wszyscy badani wyrazili pisemną zgodę na udział w badaniu, a protokół badania został zaakceptowany przez Komisję Bioetyczną AM w Białymstoku (zgodą R-I-003/273/2004).

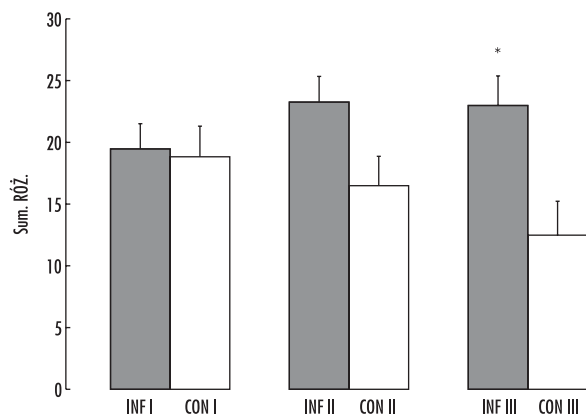
Uzyskane w trakcie badania wyniki poddano analizie statystycznej z zastosowaniem testu analizy wariancji (ANOVA) i testu Bonferroniego. Za istotne statystycznie przyjęto $p < 0,05$.

WYNIKI

NVLT

Porównując wyniki pacjentów z grupy badanej i kontrolnej uzyskane w teście NVLT, w trakcie pierwszej oceny neuropsychologicznej (przed włączeniem interferonu beta-1b) nie stwierdzono istotnych różnic statystycznych ani co do zdolności uczenia się (Sum. RÓŻ.: $F_{7,144} = 1,478$), ani co do czasu opracowania testu ($F_{7,144} = 1,275$) (tab. 2). Porównując między sobą poszczególne wyniki chorych z grupy badanej (przed leczeniem oraz po upływie 12 i 24 miesięcy), również nie odnotowano różnic w zakresie zdolności zapamiętywania materiału niewerbalnego, ani czasu opracowania testu. Podobnie wyniki poszczególnych badań w grupie kontrolnej nie różniły się istotnie między sobą, mimo że w trakcie kolejnych badań obserwowano niewielką deteriorację uczenia się niewerbalnego (tab. 2).

Natomiast zestawiając wyniki grupy badanej i kontrolnej po upływie 24 miesięcy odnotowano istotne różnice zarówno w zakresie zapamiętywania figur ($F_{7,144} = 2,786$; $p < 0,05$), jak i czasu opracowania testu ($F_{7,144} = 2,986$; $p < 0,05$) (tab. 2). Pacjenci leczeni interferonem beta-1b istotnie szybciej wykonywali test ($p < 0,05$) i jedno-



Rys. 1. Wpływ interferonu beta-1b na uczenie się niewerbalne (Sum. RÓŻ.): przed podaniem interferonu beta-1b (CON I, INF I), po 12 miesiącach leczenia (CON II, INF II) i po 24 miesiącach leczenia (CON III, INF III); * $p < 0,05$ vs CON III (test analizy wariancji i test Bonferroniego)

częściej lepiej zapamiętywali materiał (Sum. RÓŻ.: $p < 0,05$) (rys. 1).

DAUF

Zestawienie wyników pacjentów z grup badanej i kontrolnej, uzyskanych w trakcie kolejnych badań, nie wykazało różnic istotnych statystycznie ani pomiędzy grupami, ani wewnątrz poszczególnych grup co do liczby reakcji prawidłowych ($F_{7,144} = 1,654$), liczby reakcji nieprawidłowych ($F_{7,144} = 1,456$) i wartości średnich czasów reakcji ($F_{7,144} = 1,748$) (tab. 2).

INWENTARZ DEPRESJI

BECKA

Zestawiając wyniki pacjentów z grupy badanej i kontrolnej uzyskane na podstawie Inwentarza Depresji Becka przed włączeniem interferonu, nie stwierdzono istotnych różnic ($F_{7,144} = 1,658$) (tab. 2). Również w trakcie obserwacji nie zauważono istotnego nasilenia się objawów depresyjnych w żadnej z grup. Wyjściowo w grupie badanej u 4 chorych występowały objawy łagodnej depresji. Po okresie dwuletniego leczenia interferonem beta-1b łagodne objawy depresyjne stwierdzono również u 4 innych pacjentów.

RZUTY CHOROBY

I STOPIEŃ NIESPRAWNOŚCI (EDSS)

Wyjściowo grupy badana i kontrolna nie różniły się istotnie pod względem stopnia niesprawności ocenionego wg skali EDSS ($F_{7,144} = 1,012$). Po okresie 24 miesięcy również nie stwierdzono istotnych różnic między obiema grupami w tym zakresie, aczkolwiek chorzy leczeni interferonem osiągnęli niższą punktację w skali EDSS niż pacjenci z grupy kontrolnej (tab. 1).

Nie zanotowano różnic między pacjentami z grupy kontrolnej i badanej pod względem liczby rzutów występujących w okresie 24 miesięcy przed leczeniem. Natomiast po okresie 24 miesięcy terapii stwierdzono istotne różnice w zakresie tego parametru między obu grupami ($F_{7,144} = 3,025$; $p < 0,05$). Chorzy leczeni interferonem beta-1b mieli znamienne mniej rzutów niż pacjenci z grupy kontrolnej ($p < 0,05$) (tab. 1). Wszystkie rzuty występujące w trakcie naszej obserwacji (zarówno u chorych, którym podawano interferon beta-1b, jak i w grupie kontrolnej) były leczone standardowo metyloprednizolonem (Solu-Medrol) w dawce 1 g dziennie przez 3-5 dni.

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

W grupie chorych leczonych interferonem beta-1b występowały typowe dla tej terapii działania niepożądane: objawy grypopodobne (u 17 chorych) utrzymujące się średnio 2,5 miesiąca, reakcje miejscowe (w miejscu po-

dania leku, u 9 pacjentów), podwyższenie poziomu enzymów wątrobowych (u 4 pacjentów), neutropenia i trombocytopenia (u 1 badanej), bezsenność (u 1 chorej), bóle głowy (u 1 pacjentki). W żadnym przypadku objawy niepożądane nie były przyczyną przerwania leczenia.

SATYSFAKCJA Z LECZENIA

Lekarz prowadzący ocenił skuteczność leczenia interferonem beta-1b w całej grupie chorych na średnio 7,9 pkt., a sami chorzy – średnio na 8,4 pkt. 100% pacjentów wyraziło chęć kontynuowania terapii, o ile istniałaby możliwość refundacji leku.

DYSKUSJA

24-miesięczne leczenie interferonem beta-1b przyniosło redukcję liczby rzutów SM o 34,4% w stosunku do 24-miesięcznego okresu bezpośrednio przed terapią oraz o 32,6% w porównaniu z grupą kontrolną. Stopień niepełnosprawności ocenianej w skali EDSS narastał wolniej (brak znamienności statystycznej) w grupie pacjentów leczonych niż w grupie kontrolnej. Oprócz łagodzenia fizycznych następstw choroby interferon beta-1b wywierał korzystny wpływ na przyswajanie wzrokowego materiału niewerbalnego w teście NVLT – chorzy leczeni przez 24 miesiące interferonem beta-1b lepiej zapamiętywali wzrokowy niewerbalny materiał testu (Sum. RÓŻ.) niż osoby z grupy kontrolnej. Wyniki te osiągnęli, wykonując test istotnie szybciej niż pacjenci z grupy kontrolnej, przy czym skrócenie czasu wykonywania testu wynikało bezpośrednio z istotnie krótszych czasów indukcji odpowiedzi właściwych „tak”, co z kolei świadczy o tym, że badani sprawniej rozpoznawali widziane uprzednio figury. Poprawę uczenia się i przypominania wzrokowego w czasie rocznej kuracji interferonem beta-1b obserwowali u chorych również Pliskin i wsp.⁽⁹⁾, ale wykorzystywali oni w swoim badaniu skalę bezsłowną testu Wechslera, na którą w znacznej mierze składają się obrazy łatwe do zwerbalizowania, np. figury geometryczne. Barak i Achiron⁽⁸⁾ to kolejni badacze, którzy obserwowali korzystny wpływ interferonu beta-1b po roku leczenia na koncentrację uwagi oraz uczenie się i przypominanie wzrokowe. Korzystny wpływ przewlekłego leczenia interferonem beta na funkcje kognitywne chorych wynika prawdopodobnie z jego działania przeciwzapalnego zmniejszającego uszkodzenie aksonów komórek nerwowych. W badaniach rezonansu magnetycznego u pacjentów leczonych interferonem beta-1b w porównaniu z grupą placebo^(6,17) stwierdzono istotne zmniejszenie aktywności choroby ocenianej jako procentowy przyrost powierzchni zmian demielinizacyjnych. Za takim mechanizmem pozytywnego oddziaływania leku na funkcje poznawcze zdaje się również przemawiać fakt, że jednorazowe podanie interferonu beta-1b nie wpływało na wyniki pacjentów osiągnięte w testach neuropsychologicznych⁽¹⁸⁾.

W trakcie naszej obserwacji nie zanotowaliśmy istotnego wpływu interferonu beta-1b na ciągłość uwagi wzrokowej (test DAUF), mimo że wykazano uprzednio korzystny wpływ interferonu beta-1a na ciągłość uwagi słuchowej (PASAT) w grupie chorych na SM zarówno z postacią rzutowo-remisyjną, jak i wtórnie postępującą^(10,11). Różnice te mogą wynikać z odmiennych właściwości poszczególnych preparatów interferonu beta i z faktu, że oba testy, mimo iż oceniają ciągłość uwagi, angażują odmienne modalności i mają różny czas trwania (DAUF ok. 20 min., PASAT ok. 3 min.). Nasze wcześniejsze badania wykazały, że chorzy na SM nie mają problemu z krótkotrwałym skoncentrowaniem uwagi na bodźcu krytycznym, natomiast nie potrafią utrzymać tej koncentracji w dłuższym przedziale czasu⁽¹⁹⁾. Może to wynikać ze zjawiska opisanego u chorych na SM zmęczenia występującego w trakcie aktywności intelektualnej^(20,21). Terapia interferonem beta-1b nie wpłynęła istotnie na nasilenie objawów depresyjnych w grupie leczonych pacjentów. Nie obserwowaliśmy przypadków ciężkiej depresji. Okresowo u niektórych chorych występowały łagodne objawy depresyjne, często zbiegało się to z rzutem choroby i niekiedy (u 2 badanych) wymagało włączenia leków przeciwdepresyjnych – stosowaliśmy z dobrym skutkiem inhibitory wychwytu serotoniny. Podobne obserwacje co do wpływu interferonu beta-1a i -1b na nastrój poczyniono uprzednio^(22,23), mimo że pierwsze doniesienie na temat zastosowania interferonu beta w leczeniu SM wyraźnie wskazywały na ryzyko depresji⁽²⁴⁾, a ciężka depresja pozostaje jednym z przeciwwskazań do zastosowania leku⁽²⁵⁾. Leczenie interferonem beta-1b w trakcie 24-miesięcznej obserwacji było dobrze tolerowane. Nasilenie większości objawów niepożądanych było niewielkie i ulegały one złagodzeniu bądź ustępowały w trakcie terapii. Najczęściej występowały objawy grypopodobne utrzymujące się średnio 2,5 miesiąca i dobrze reagujące na leki niesterydowe przeciwzapalne. Reakcje w miejscu podania (ból, obrzęk, zaczerwienienie) również były częstym objawem na początku leczenia, a częstość ich występowania zmniejszyła się po wprowadzeniu penów. Wzrost poziomu enzymów wątrobowych, który odnotowaliśmy u 4 chorych, u 3 z nich nie przekraczał dwukrotnie górnej granicy normy, jedynie u 1 pacjentki poziom aminotransferazy alaninowej ponad 5-krotnie przekraczał normę. Wymagało to przejściowego zmniejszenia częstości podawania interferonu beta-1b do 2 razy w tygodniu oraz włączenia leków hepatoprotekcyjnych (fosfolipidy, asparginian ornityny, silibinin). Po 6 miesiącach udało się doprowadzić do obniżenia poziomu enzymów wątrobowych poniżej dwukrotnej wartości normy i powrócić do wyjściowego dawkowania Betaferonu (8 mln j.m. co drugi dzień). U pacjentki w trakcie terapii poziom neutrofilów i trombocytów utrzymywał się nieznacznie poniżej normy (na stałym poziomie). Zarówno pacjenci, jak i lekarze wysoko ocenili skuteczność leczenia interferonem beta-1b, przy czym oceny te

były zbieżne (generalnie ocena chorych była wyższa) i tylko w przypadku 3 pacjentów wyniosły poniżej 5 punktów w 10-punktowej skali. Wszyscy chorzy, nawet ci ze stosunkowo najsilniej zaznaczonymi objawami niepożądanymi i niewielką skutecznością terapii, wyrazili chęć jej kontynuowania, o ile istniałaby możliwość refundacji leku. Rezultatem naszej 24-miesięcznej obserwacji klinicznej jest wykazanie korzystnego wpływu interferonu beta-1b na wzrokowe uczenie się niewerbalne. Poczynione przez nas obserwacje pokrywają się ze spostrzeżeniami odnotowanymi wcześniej. Wydają się nam one godne uwagi, ponieważ dotyczą stosunkowo jednorodnej pod względem stopnia zaawansowania choroby grupy chorych na SM, jednocześnie leczonych interferonem beta-1b.

WNIOSKI

1. Leczenie interferonem beta-1b wpływa korzystnie na niewerbalne uczenie się.
2. W trakcie terapii interferonem beta-1b nie obserwowano istotnych zmian ciągłości uwagi ani nastroju.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

1. Cendrowski W.: Stwardnienie rozsiane. PZWL, Warszawa 1993.
2. Karlińska I., Selmaj K.: Zaburzenia funkcji poznawczych w stwardnieniu rozsianym. *Neurol. Neurochir. Pol.* 2005; 39: 125-133.
3. Bagert B., Camplair P., Bourdette D.: Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: natural history, pathophysiology and management. *CNS Drugs* 2002; 16: 445-455.
4. Rao S.M.: Neuropsychology of multiple sclerosis: a critical review. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 1986; 8: 503-542.
5. Rao S.M., Leo G.J., Bernardin L., Unverzagt F.: Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns and prediction. *Neurology* 1991; 41: 685-691.
6. The INFB Multiple Sclerosis Study Group and the UCB MS/MRI Analysis Group. Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis; final outcome of the randomised controlled trial. *Neurology* 1995; 45: 1277-1285.
7. PRISMS (Prevention of relapses, disability by interferon beta-1a subcutaneously in multiple sclerosis) Study Group. Randomised, double-blind, placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet* 1998; 352: 1498-1504.
8. Barak Y., Achiron A.: Effect of interferon beta-1b on cognitive functions in multiple sclerosis. *Eur. Neurol.* 2002; 47: 11-14.
9. Pliskin N.H., Hamer D.P., Goldstein D.S. i wsp.: Improved delayed visual reproduction test performance in multiple sclerosis patients receiving interferon beta-1b. *Neurology* 1996; 47: 1463-1468.
10. Fischer J.S., Priore R.L., Jacobs L.D. i wsp.: Neuropsychological effects of interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. Ann. Neurol.* 2000; 48: 885-892.
11. Cohen J.A., Cutter G.R., Fischer J.S. i wsp.: Benefit of interferon beta-1a on MSFC progression in secondary progressive MS. *Neurology* 2002; 59: 679-687.
12. Selby M.J., Ling N., Williams J.M., Dawson A.: Interferon beta-1b in verbal memory functioning of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Percept. Mot. Skills* 1998; 86: 1099-1106.
13. McDonald W.I., Compston A., Edan G. i wsp.: Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 2001; 50: 121-127.
14. Computer assisted procedures for ability and personality diagnostics. Catalogue 10/95. Dr G. Schuhfried Ges. m.b.H., Mödling 1995.
15. Parnowski T., Jernajczyk W.: Inwentarz Depresji Becka w ocenie nastroju osób zdrowych i chorych na chorobę afektywną. *Psychiatr. Pol.* 1997; 11: 417-425.
16. Kurtzke J.F.: Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33: 1444-1452.
17. Paty D.W., Li D.K.: The UCB MS/MRI Study Group and the INFB Multiple Sclerosis Study Group.: Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. II. MRI analysis results of a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1993; 43: 662-667.
18. Exton M.S., Baase J., Pithan V. i wsp.: Neuropsychological performance and mood states following acute interferon beta-1b administration in healthy males. *Neuropsychobiology* 2002; 45: 199-204.
19. Kulakowska A., Halicka D., Drozdowski W. i wsp.: Wpływ metyloprednizolonu na funkcję uwagi u chorych na stwardnienie rozsiane – praca wysłana do druku do Polskiego Merkuriusza Lekarskiego.
20. Jennekens-Schinkel A., Sanders E.A., Lanser J.B. i wsp.: Reaction time in ambulant multiple sclerosis patients. Part I. Influence of prolonged cognitive effort. *J. Neurol. Sci.* 1988; 85: 173-186.
21. Schwid S.R., Tyler C.M., Scheid E.A. i wsp.: Cognitive fatigue during a test requiring sustained attention: a pilot study. *Mult. Scler.* 2003; 9: 503-508.
22. European study group on interferon beta-1b in secondary progressive MS. Placebo-controlled, multicentre randomised trial of interferon beta-1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. *Lancet* 1998; 352: 1491-1497.
23. Borrás C., Rio J., Porcel J. i wsp.: Emotional state of patients with relapsing-remitting MS treatment with interferon beta-1b. *Neurology* 1999; 52: 1636-1639.
24. The IFN beta Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1993; 43: 655-661.
25. Lublin F.D., Whitaker J.N., Eidelman B.H. i wsp.: Management of patients receiving interferon beta-1b for multiple sclerosis: report of consensus conference. *Neurology* 1996; 46: 12-18.