

## Ocena zmęczenia, funkcji poznawczych i depresji w korelacji ze stosowanym leczeniem immunomodulującym w odniesieniu do łódzkiego rejestru chorych ze stwardnieniem rozsianym

Assessment of fatigue, cognition and depression in correlation with the applied immunomodulating treatment based on the Lodz registry of patients with multiple sclerosis

Klinika Neurologii i Udarów Mózgu, Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. WAM – Centralny Szpital Weteranów w Łodzi, Łódź, Polska

Department of Neurology and Stroke, University Clinical Hospital WAM – Central Veterans Hospital in Łódź, Łódź, Poland

Adres do korespondencji: Sylwia Janiak, Klinika Neurologii i Udarów Mózgu, Uniwersytecki Szpital Kliniczny nr 2 im. WAM w Łodzi, ul. Żeromskiego 113, 90-549 Łódź, tel./faks: +48 42 639 35 91, e-mail: sylwia\_janiak@interia.pl

### Streszczenie

**Wprowadzenie:** Stwardnienie rozsiane jest najczęstszą przewlekłą, zapalno-demielinizacyjną chorobą ośrodkowego układu nerwowego, dotyczącą przede wszystkim osób młodych. Przełomem w leczeniu choroby było wprowadzenie leków immunomodulujących, które wpływają na jej naturalny przebieg, jak również poprawiają jakość życia chorych. **Cel badania:** Stwierdzenie u chorych z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego korelacji między poziomem zaburzeń poznawczych, zmęczenia i depresji a stosowanym leczeniem immunomodulującym. **Materiał i metody:** Materiał badawczy stanowiło 169 pacjentów z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego (rozpoznanego zgodnie z kryteriami McDonald'a z 2010 roku). Badanych podzielono na dwie grupy: grupę badaną – chorych w trakcie leczenia immunomodulującego ( $n = 132$ ) oraz grupę kontrolną – pacjentów, którzy nie otrzymywali takiego leczenia ( $n = 37$ ). Zastosowano następujące metody: wprowadzenie chorych ze stwardnieniem rozsianym do rejestru – ankieta RejSM; ocena przy użyciu Inwentarza Depresji Becka (Beck Depression Inventory, BD-II); ocena funkcji poznawczych badanych za pomocą Krótkiej Skali Oceny Stanu Umysłowego (Mini-Mental State Examination, MMSE); ocena jakości życia przy wykorzystaniu skali FACIT-F (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue; FACIT Fatigue Scale, FFS). U pacjentów z obu grup wykonano testy (BD-II, MMSE, FFS) w dwóch punktach czasowych: na początku badania (I) oraz po 12 miesiącach (II). **Wyniki:** Test *post-hoc* (Tukeya) wykazał spadek punktacji w skali BD-II i w skali FACIT-F istotny statystycznie tylko w grupie badanej. Porównanie wyników w skalach Becka, FACIT-F oraz MMSE dla poszczególnych grup lekowych wykazało, że stosowanie interferonu beta powoduje istotną redukcję w zakresie zarówno depresji ( $p < 0,0001$ ), jak i zmęczenia ( $p < 0,0001$ ) między badanymi punktami czasowymi. Wyniki w skali FACIT-F były istotnie różne pomiędzy badanymi punktami pomiarowymi w grupie osób leczonych octanem glatirameru ( $p < 0,0001$ ). W przypadku oceny przy użyciu skalą MMSE pacjenci w trakcie leczenia immunomodulującego nie różnili się istotnie między sobą na początku i na końcu badania ( $p = 0,1210$ ). **Wnioski:** Wyniki prezentowanych badań wskazują, że stosowanie terapii immunomodulującej u chorych z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego korzystnie wpływa na poprawę ich jakości życia i zmniejszenie objawów depresji.

**Słowa kluczowe:** leczenie immunomodulujące, rejestr chorych ze stwardnieniem rozsianym (RejSM), funkcje poznawcze, depresja, zmęczenie

### Abstract

**Introduction:** Multiple sclerosis is the most common chronic inflammatory demyelinating disease of the central nervous system, mainly affecting young people. A breakthrough in the treatment of multiple sclerosis was the introduction of immunomodulating drugs that affect the natural course of the disease as well as improve the quality of life of patients. **Aim of the study:** To establish a possible association between the level of cognitive disorders, fatigue, depression and the used immunomodulating treatment (disease-modifying treatment) in patients with the relapsing-remitting form of multiple sclerosis. **Materials and methods:** The research material consisted of 169 patients with multiple sclerosis (diagnosed according to the 2010 McDonald criteria) with the relapsing-remitting form of multiple sclerosis. The subjects were divided into two groups: the test group – receiving disease-

modifying treatment ( $n = 132$ ), undergoing immunomodulatory therapy, and the control group – untreated multiple sclerosis ( $n = 37$ ), patients who did not receive immunomodulating therapy. Methods: multiple sclerosis patient registry – RejSM questionnaire; Beck Depression Inventory II (BD-II); postural function assessment – MMSE (Mini-Mental State Examination); FACIT quality of life (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue; FACIT Fatigue Scale, FFS). Patients from both groups underwent tests (BD-II, MMSE, FFS) at two time points: at baseline (I) and after 12 months of immunomodulating treatment (II). **Results:** The post-hoc test (Tukey's) showed a decrease in Beck Depression Inventory and FACIT-F scores which was statistically significant only in the disease-modifying treatment group. The results indicate that the use of interferon beta causes a significant reduction in depression ( $p < 0.0001$ ) and fatigue ( $p < 0.0001$ ) between the measured time points. The FACIT scores were significantly different between the time points for those treated with glatiramer acetate ( $p < 0.0001$ ). In the case of MMSE evaluation, the patients receiving disease-modifying treatment did not differ significantly between the beginning and end of the study ( $p = 0.1210$ ). **Conclusions:** The results of our research indicate that disease-modifying treatment used in patients with the relapsing-remitting form of multiple sclerosis has a beneficial effect in terms of improving their quality of life and reducing the symptoms of depression.

**Keywords:** immunomodulating treatment, multiple sclerosis registry (RejSM), cognitive functions, depression, fatigue

## WSTĘP

Stwardnienie rozsiane (*multiple sclerosis*, MS) jest przewlekłą, zapalno-demielinizacyjną chorobą ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Według Atlasu MS 2020 obecnie na MS choruje ponad 2,8 mln osób na świecie, z czego 1 mln stanowią mieszkańcy Europy (The Multiple Sclerosis International Federation, 2020). Polska należy do krajów o wysokiej częstotliwości zachorowania na MS; współczynnik chorobowości wynosi 120/100 000 mieszkańców (Kapica-Topczewska *et al.*, 2018). W dniu 1 stycznia 2012 roku w Polsce, w województwie świętokrzyskim rozpoczęto systematyczną rejestrację pacjentów z MS, tworząc Rejestr Chorych ze Stwardnieniem Rozsianym – RejSM. W 2013 roku został on przekształcony w rejestr o zasięgu ogólnopolskim, który zmodyfikowano i dostosowano do wymogów europejskich zgodnie z sugestiami EURIMS (The European Register for Multiple Sclerosis) (Broła *et al.*, 2013). W jego ramach do celów niniejszego badania utworzono własną kohortę chorych z MS zamieszkujących województwo łódzkie.

U pacjentów z MS poddanych terapiom modyfikującym przebieg choroby (*disease-modifying treatment*, DMT) rutynowo ocenia się tolerancję na lek i sprawność ruchową oraz analizuje zobrazowane w badaniu rezonansu magnetycznego (*magnetic resonance imaging*, MRI) zmiany w OUN. To bardzo ważne elementy monitorowania terapii, ale trzeba też pamiętać o innych aspektach życia codziennego chorych z MS. Wiadomo, że 50–86% pacjentów zgłasza zmęczenie, u 40–65% występują zaburzenia poznawcze, a 15–60% ma depresję (Chiaravalloti i DeLuca, 2008; Janardhan i Bakshi, 2002; Patten *et al.*, 2017; Sumowski *et al.*, 2018).

Celem niniejszego badania było stwierdzenie, czy istnieje zależność między poziomem zaburzeń poznawczych, depresji i zmęczenia a stosowanym u chorych z MS leczeniem immunomodulującym.

## MATERIAŁ I METODY

Materiał badawczy stanowiło 169 pacjentów z MS (rozpoznanym zgodnie z kryteriami McDonald'a z 2010 roku) w postaci

rzutowo-remisyjnej (*relapsing-remitting multiple sclerosis*, RRMS). Badanych podzielono na dwie grupy: grupę badaną – DMT ( $n = 132$ ; 94 kobiety, 38 mężczyzn), w wieku 31–47 lat, w trakcie leczenia immunomodulującego (interferon beta 1a i 1b – IFN- $\beta$ 1a, IFN- $\beta$ 1b, octan glatirameru, fumaran dimetylu, teryflunomid, peginterferon, fingolimod, natalizumab) – oraz grupę kontrolną chorych nieleczonych ( $n = 37$ ; 27 kobiet, 10 mężczyzn), w wieku 29–49 lat, którzy nie otrzymywali leczenia immunomodulującego, gdyż oczekiwali na kwalifikację w programie leczniczym – MS *de novo*. Metody:

1. wprowadzenie chorych z MS do rejestru – ankieta RejSM;
2. ocena przy użyciu skali depresji – Inwentarza Depresji Becka (Beck Depression Inventory II, BD-II);
3. ocena funkcji poznawczych za pomocą Krótkiej Skali Oceny Stanu Umysłowego (Mini-Mental State Examination, MMSE);
4. ocena jakości życia za pomocą kwestionariusza oceny funkcjonalnej osób przewlekle chorych FACIT-F (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue; FACIT Fatigue Scale, FFS).

U pacjentów z obu grup wykonano testy (BD-II, MMSE, FFS) w dwóch punktach czasowych: na początku badania (I) oraz po 12 miesiącach (II).

Wprowadzanie danych chorych na SM do RejSM odbywa się przez stronę internetową [www.rej-sm.pl](http://www.rej-sm.pl). Ankieta zawiera pytania o dane demograficzne oraz diagnostyczno-terapeutyczne (Broła *et al.*, 2014).

Za pomocą skali MMSE oceniano dysfunkcje poznawcze. Skala ta po raz pierwszy została opublikowana w 1975 roku (Folstein *et al.*, 1975). MMSE zawiera 30 pytań, które pozwalają ocenić różne elementy funkcjonowania poznawczego: orientację w czasie i miejscu, zapamiętywanie, uwagę oraz liczenie, przypomnienie, nazywanie, powtarzanie, rozumienie, czytanie, pisanie i rysowanie. Wyniki MMSE ocenia się na podstawie liczby uzyskanych punktów: 27–30 pkt – wynik prawidłowy, 24–26 – zaburzenia poznawcze bez otępienia, 19–23 – otępienie lekkiego stopnia, 11–18 – otępienie średniego stopnia, 0–10 – otępienie głębokie.

Kolejnym narzędziem stosowanym w niniejszym badaniu jest BD-II (Beck *et al.*, 2001), służący do oceny natężenia objawów depresji, monitorowania jej dynamiki oraz oceny skuteczności farmakoterapii i psychoterapii w jej leczeniu. Kwestionariusz Becka składa się z 21 pytań z 4 odpowiedziami do wyboru przez pacjenta. Wyniki ocenia się na podstawie liczby punktów uzyskanych przez pacjenta: depresję można wykluczyć (0–11 pkt) lub rozpoznać ją w stopniach: łagodnym (12–26 pkt), umiarkowanym (27–49 pkt) bądź ciężkim (50–63 pkt). Do precyzyjnej oceny jakości życia użyto skali FACIT-F, oceniającej poziom zmęczenia. W skali tej oceniano tzw. QOL (*quality of life*). Im wyższy wskaźnik QOL, tym lepsza jakość życia (mniejsze zmęczenie).

Zgodę Komisji Bioetycznej na przeprowadzenie badania wśród chorych z MS (nr RNN/41/15/KE) uzyskano 17 marca 2015 roku. Pacjenci wyrazili świadomą zgodę na udział w badaniu.

Uzyskane wyniki zostały poddane analizie statystycznej przy użyciu oprogramowania STATISTICA 13 (StatSoft, Tulsa, USA). W celu przedstawienia miary tendencji centralnej obliczono średnią arytmetyczną i odchylenie standardowe. Do oceny zgodności rozkładu zmiennych z rozkładem Gaussa ze względu na liczebność grupy posłużono się testem Shapiro–Wilka. Do oceny istotności różnic badanych parametrów w okresie trwania badania wykorzystano uogólniony model

Dane demograficzne	Grupa		p
	DMT (n = 132)	Kontrolna (n = 37)	
<b>Płeć</b>			
Kobiety	94 (71,2%)	27 (73,0%)	0,8337
Mężczyźni	38 (28,8%)	10 (27,0%)	
<b>Miejsce zamieszkania</b>			
Wieś	44 (33,3%)	8 (21,6%)	0,1725
Miasto	88 (66,7%)	29 (78,4%)	
<b>Ręczność</b>			
Praworęczny	124 (93,9%)	35 (94,6%)	0,6205
Leworęczny	8 (6,1%)	2 (5,4%)	
<b>Stan cywilny</b>			
Panna/kawaler	42 (31,8%)	12 (32,4%)	0,7723
W związku małżeńskim	79 (59,8%)	22 (59,5%)	
Rozwódka/rozводnik	10 (7,6%)	2 (5,4%)	
Wdowa/Wdowiec	1 (0,8%)	1 (2,70%)	
<b>Wykształcenie</b>			
Wyższe	58 (43,9%)	14 (37,8%)	0,7974
Średnie/zawodowe	67 (50,8%)	21 (56,8%)	
Podstawowe	7 (5,3%)	2 (5,4%)	
<b>Zatrudnienie</b>			
Bezrobotny	32 (24,3%)	5 (13,5%)	0,4219
Praca	70 (53,0%)	24 (64,9%)	
Renta	28 (21,2%)	8 (21,6%)	
Emerytura	2 (1,5%)	0 (0,00%)	

Tab. 1. Dane demograficzne badanej grupy

regresji liniowej powtórzonych pomiarów z testem *post-hoc* Tukeya. We wszystkich analizach za znamienne statystycznie przyjęto poziom istotności  $p < 0,05$ .

## WYNIKI

### Charakterystyka badanych grup z uwzględnieniem aspektów demograficznych, chorób współistniejących, wywiadu rodzinnego, EDSS, stosowanego leczenia objawowego oraz badań dodatkowych (MRI, płyn mózgowo-rdzeniowy, wzrokowe potencjały wywołane) (tab. 1, 2)

W grupach badanej i kontrolnej obejmujących łącznie 169 pacjentów z RRMS było 121 kobiet (72,1%) oraz 48 mężczyzn (27,9%); stosunek kobiet do mężczyzn wynosił 2,5:1. Średnia wieku wynosiła  $33 \pm 42$  lata (28,5–49 lat). Badani byli mieszkańcami województwa łódzkiego – 117 osób (69,0%) mieszkało w mieście, natomiast 52 osoby – na wsi (31,0%). Praworęcznych było 159 osób (94,1%), leworęcznych – 10 (5,9%). W związku małżeńskim pozostawało

Dane diagnostyczno-kliniczne	Grupa		p
	DMT (n = 132)	Kontrolna (n = 37)	
<b>Choroby współistniejące</b>			
Choroby tarczycy	22 (16,7%)	0 (0,00%)	0,0078
Nadciśnienie tętnicze	21 (15,9%)	5 (13,5%)	0,7211
Padaczka	1 (0,8%)	1 (2,7%)	0,9149
<b>Wzrokowe potencjały wywołane</b>			
Nie wykonano	34 (25,8%)	3 (8,1%)	0,0698
Nieprawidłowe	73 (55,3%)	26 (70,3%)	
Prawidłowe	25 (18,9%)	8 (21,6%)	
<b>Prąki oligoklonalne</b>			
Obecne	105 (79,6%)	32 (86,5%)	0,0337
Brak	9 (6,8%)	5 (13,5%)	
Nie pobrano	18 (13,6%)	0 (0,00%)	
<b>Wzmocnienie po podaniu gadolinu</b>	89 (67,4%)	14 (37,8%)	0,0012
<b>MS w rodzinie</b>	12 (9,1%)	1 (2,7%)	0,1758
<b>EDSS</b>	$1,98 \pm 1,28$	$2,06 \pm 1,36$	0,7452
<b>Liczba rzutów</b>	$3,07 \pm 4,30$	$2,0 \pm 1,53$	0,1415
<b>Leczenie objawowe</b>			
Zmęczenia	16 (12,1%)	2 (5,4%)	0,1961
Przeciwbólowe	34 (25,8%)	1 (2,7%)	0,0008
Spastyczności	29 (22%)	8 (21,6%)	0,5803
Przeciwdepresyjne	42 (31,8%)	9 (24,3%)	0,2528
Zaburzeń czynności zwieraczy	18 (13,6%)	2 (5,4%)	0,1374

Tab. 2. Dane diagnostyczno-terapeutyczne

101 osób (59,8%), jako panna/kawaler zadeklarowały się 54 osoby (31,9%), rozwodnicy stanowili 12 osób (7,1%), 2 osoby były owdowiałe (1,2%). Wykształcenie wyższe miały 72 osoby (42,6%), średnie – 88 osób (52,1%), podstawowe – 9 osób (5,3%). Czynnicy pracujący byli 94 osoby (55,6%), bezrobotni stanowili 37 osób (21,9%), chorzy na rencie – 36 osób (21,3%), emeryci – 2 osoby (1,2%). Dokładne wyniki z podziałem na grupę badaną i kontrolną przedstawiono w tab. 1. W badanej grupie chorych z RRMS występowały choroby współistniejące: nadciśnienie tętnicze u 26 osób (15,4%), choroby tarczycy u 22 osób (13%) oraz padaczka u 2 osób (1,2%). Diagnostyka MS w RejsM obejmowała: badanie obrazowe MRI – u 103 osób (60,9%) stwierdzono wzmocnienie po dożylnym podaniu kontrastu; wzrokowe potencjały wywołane (*visual evoked potentials*, VEP) – prawidłowe u 33 osób (19,5%), nieprawidłowe u 99 pacjentów (58,6%), u 37 osób (21,9%) nie wykonano tego badania; obecność prążków oligoklonalnych w płynie mózgowo-rdzeniowym – stwierdzono je u 137 osób (81,1%), nie stwierdzono u 14 (8,3%), a u 18 pacjentów (10,6%) nie badano płynu mózgowo-rdzeniowego. Wywiad rodzinny został potwierdzony u 13 chorych (7,7%).

W rozszerzonej skali niewydolności ruchowej Kurtzkiego (Expanded Disability Status Scale, EDSS) pacjenci z MS uzyskali średnie wyniki  $1,32 \pm 2,02$ . Średnia liczba rzutów zawierała się w przedziale 2,53–2,91. W badanych grupach pacjenci otrzymywali dodatkowo leczenie z powodu: zmęczenia – 18 osób (8,8%), spastyczności – 37 osób (21,8%), depresji – 51 osób (28,1%), zaburzeń czynności zwieraczy – 20 osób (9,5%) lub bólu – 35 osób (4,2%) (tab. 1, 2).

### Porównanie wyników w skalach: BD-II, FACIT-F, MMSE pomiędzy grupami (badana vs kontrolna) (tab. 3, 4)

Przy użyciu uogólnionego modelu regresji liniowej z powtórzonymi pomiarami wykazano, że w przypadku BD-II badane grupy nie różniły się od siebie w sposób istotny statystycznie ( $p = 0,3187$ ). Wykryto istotną statystycznie różnicę między punktami pomiarowymi (na początku vs po 12 miesiącach) ( $p < 0,0001$ ). Nie wykazano, aby przynależność do grupy (badanej/kontrolnej) była związana ze zmianą punktacji w czasie ( $p = 0,0600$ ). Dla skali FACIT-F wykazano, że różnice pomiędzy grupami ( $p = 0,0201$ ), jak również zmiana punktacji w czasie były istotne statystycznie ( $p < 0,0001$ ). Wykazano też, że fakt leczenia miał istotny wpływ na zmianę

Składnik modelu	BD-II	FACIT-F	MMSE
Grupa (DMT vs kontrolna)	0,3187	<b>0,0201</b>	0,1987
Różnica między pomiarami (na początku vs po 12 miesiącach)	<b>&lt;0,0001</b>	<b>&lt;0,0001</b>	0,2561
Wpływ grupy na różnicę między pomiarami	0,0600	<b>0,0178</b>	0,2561

Tab. 3. Porównanie skal: BD-II, FACIT-F i MMSE między grupami (DMT vs kontrolna)

Skala	Grupa	Na początku	Po 12 miesiącach	<i>p</i>
BD-II	DMT	$8,58 \pm 0,64$	$6,63 \pm 0,58$	<b>&lt;0,0001</b>
	Kontrolna	$6,76 \pm 1,19$	$5,92 \pm 1,09$	0,3624
FACIT-F	DMT	$20,19 \pm 0,73$	$18,93 \pm 0,77$	<b>&lt;0,0001</b>
	Kontrolna	$16,05 \pm 1,36$	$15,66 \pm 1,43$	0,5997
MMSE	DMT	$27,81 \pm 0,20$	$28,15 \pm 0,22$	0,0751
	Kontrolna	$28,53 \pm 0,38$	$28,53 \pm 0,41$	0,9773

Tab. 4. Porównanie skal: BD-II, FACIT-F i MMSE między grupami (DMT vs nieleczeni)

w tej skali w czasie ( $p = 0,0178$ ). W przypadku skali MMSE nie wykazano istotnych różnic między grupami ( $p = 0,1987$ ) ani punktami pomiarowymi ( $p = 0,2561$ ), nie udowodniono też, że leczenie wpływało na zmianę punktacji w czasie ( $p = 0,2561$ ). Testy *post-hoc* (Tukeya) wykazały, że spadek w punktacji dla BD-II i FACIT-F jest istotny statystycznie dla osób leczonych DMT (tab. 3, 4).

### Porównanie wyników w BD-II dla poszczególnych grup lekowych (tab. 5, 6)

Uogólniony model regresji liniowej z powtórzonymi pomiarami wykazał, że w przypadku BD-II pacjenci otrzymujący poszczególne leki nie różnili się od siebie w istotny sposób ( $p = 0,2733$ ). Wykryto istotną statystycznie różnicę między punktami pomiarowymi ( $p < 0,0001$ ). Nie wykazano, aby stosowanie któregośkolwiek leku było związane ze zmianą punktacji w czasie ( $p = 0,7255$ ). Testy *post-hoc* (Tukeya) wykazały, że zmiana w punktacji dla BD-II jest istotna statystycznie dla osób leczonych IFN- $\beta$ 1b (tab. 5, 6).

Składnik modelu	BD-II
Różnica między lekami	0,2733
Różnica między pomiarami (na początku vs po 12 miesiącach)	<b>&lt;0,0001</b>
Wpływ leku na różnicę między pomiarami	0,7255

Tab. 5. Porównanie wyników w BD-II dla poszczególnych grup lekowych

Lek	Na początku	Po 12 miesiącach	<i>p</i>
IFN- $\beta$ 1a	$7,91 \pm 1,30$	$6,26 \pm 1,20$	0,1228
GA	$9,11 \pm 1,30$	$7,31 \pm 1,20$	0,0601
FGL	$13,09 \pm 2,32$	$11,36 \pm 2,15$	0,8568
IFN- $\beta$ 1b	$7,30 \pm 1,26$	$5,43 \pm 1,17$	<b>0,0311</b>
NTL	$9,43 \pm 2,91$	$6,57 \pm 2,69$	0,4933
DMF	$7,60 \pm 3,44$	$3,60 \pm 3,18$	0,2290

DMF – dimethyl fumarate, fumaran dimetylu; FGL – fingolimod; IFN- $\beta$ 1a – interferon beta 1a; IFN- $\beta$ 1b – interferon beta 1b; GA – glatiramer acetate, octan glatirameru; NTL – natalizumab.

Tab. 6. Porównanie wyników w BD-II dla poszczególnych grup lekowych

Składnik modelu	FACIT-F
Różnica między lekami	0,1943
Różnica między pomiarami (na początku vs po 12 miesiącach)	<0,0001
Wpływ leku na różnicę między pomiarami	0,4150

Tab. 7. Porównanie wyników w skali FACIT-F dla poszczególnych grup lekowych

Lek	Na początku	Po 12 miesiącach	p
IFN-β1a	19,58 ± 1,39	18,83 ± 1,47	0,5214
GA	20,09 ± 1,41	18,49 ± 1,49	<b>0,0002</b>
FGL	25,36 ± 2,51	24,45 ± 2,67	0,9411
IFN-β1b	18,49 ± 1,37	17,03 ± 1,45	<b>0,0006</b>
NTL	20,57 ± 3,14	18,57 ± 3,34	0,2616
DMF	24,60 ± 3,72	23,60 ± 3,95	0,9942

DMF – dimethyl fumarate, fumaran dimetylu; FGL – fingolimod; IFN-β1a – interferon beta 1a; IFN-β1b – interferon beta 1b; GA – glatiramer acetate, octan glatirameru; NTL – natalizumab.

Tab. 8. Porównanie wyników w skali FACIT-F dla poszczególnych grup lekowych

### Porównanie wyników w skali FACIT-F dla poszczególnych grup lekowych (tab. 7, 8)

Stosując uogólniony model regresji liniowej z powtórzonymi pomiarami, wykazano, że w przypadku skali FACIT-F pacjenci otrzymujący poszczególne leki nie różnili się od siebie w istotny sposób ( $p = 0,1943$ ). Wykryto istotną statystycznie różnicę między punktami pomiarowymi ( $p < 0,0001$ ). Nie wykazano, aby stosowanie któregośkolwiek leku było związane ze zmianą punktacji w czasie ( $p = 0,4150$ ). Testy *post-hoc* (Tukeya) wykazały, że zmiana w punktacji dla skali FACIT-F jest istotna statystycznie dla osób leczonych octanem glatirameru i IFN-β1b (tab. 7, 8).

### Porównanie wyników w skali MMSE dla poszczególnych grup leków (tab. 9, 10)

W przypadku skali MMSE po zastosowaniu uogólnionego modelu regresji liniowej z powtórzonymi pomiarami wykazano, że pacjenci otrzymujący poszczególne leki nie różnili się od siebie w istotny sposób ( $p = 0,1210$ ). Ponadto nie wykryto istotnych statystycznie różnic między badanymi punktami pomiarowymi ( $p = 0,1377$ ). Nie wykazano, aby stosowanie któregośkolwiek leku było związane ze zmianą punktacji w czasie ( $p = 0,4624$ ). Ze względu na brak istotności statystycznej dla poszczególnych składników modelu regresji liniowej nie wykonywano testów *post-hoc* (tab. 9, 10).

## OMÓWIENIE

Z depresją zmagają się 15–60% chorych na MS (Chiaravalloti i DeLuca, 2008; Janardhan i Bakshi, 2002; Patten *et al.*,

Składnik modelu	MMSE
Różnica między lekami	0,1210
Różnica między pomiarami (na początku vs po 12 miesiącach)	0,1377
Wpływ leku na różnicę między pomiarami	0,4624

Tab. 9. Porównanie wyników w skali MMSE dla poszczególnych grup leków

Lek	Na początku	Po 12 miesiącach	p
IFN-β1a	27,17 ± 0,41	27,08 ± 0,44	ns
GA	28,11 ± 0,41	28,37 ± 0,44	
FGL	27,27 ± 0,74	27,82 ± 0,79	
IFN-β1b	28,03 ± 0,40	28,81 ± 0,43	
NTL	28,57 ± 0,92	29,00 ± 0,99	
DMF	29,20 ± 1,09	29,20 ± 1,17	

DMF – dimethyl fumarate, fumaran dimetylu; FGL – fingolimod; IFN-β1a – interferon beta 1a; IFN-β1b – interferon beta 1b; GA – glatiramer acetate, octan glatirameru; NTL – natalizumab.

Tab. 10. Porównanie wyników w skali MMSE dla poszczególnych grup leków

2017; Sumowski *et al.*, 2018). Zaburzenia te wpływają na jakość życia pacjentów. W prezentowanym badaniu uzyskano istotny statystycznie spadek punktacji w BD-II pomiędzy punktami pomiarowymi (na początku vs po 12 miesiącach) w grupie osób leczonych. Prawdopodobnie wyniki te mogą być związane ze stosowanym leczeniem przeciwdepresyjnym, ale mogą również być efektem wpływu leczenia immunomodulującego. Wykazano, że punktacja w BD-II spada istotnie statystycznie zwłaszcza u osób leczonych IFN-β1b. Podobne wyniki uzyskali Feinstein i wsp. (2002), badając 40 pacjentów z RRMS przed rozpoczęciem oraz po 3, 6 i 12 miesiącach leczenia IFN-β. W badaniu tym chorzy z depresją otrzymywali leczenie przeciwdepresyjne. Stwierdzono trzykrotny spadek częstości występowania depresji w ciągu roku, co wskazuje na dobrą odpowiedź na leki przeciwdepresyjne i możliwy korzystny wpływ IFN-β1b na nastrój (Feinstein *et al.*, 2002).

Porcel i wsp. (2006) przebadali 232 chorych z MS otrzymujących terapię IFN-β. Wyniki 4-letnich badań wykazały zmniejszenie objawów depresji u pacjentów leczonych IFN-β i potwierdzają brak pogorszenia stanu emocjonalnego u chorych z MS leczonych IFN-β przez długi czas (Porcel *et al.*, 2006). Podobnie prospektywne, randomizowane badanie BEYOND przeprowadzone w grupie 2244 pacjentów z RRMS wykazało pozytywny wpływ terapeutyczny IFN-β i octanu glatirameru na depresję (Schipling *et al.*, 2016). Ouallet i wsp. (2020) w prospektywnej 24-miesięcznej obserwacji podkreślają występowanie szerokiego spektrum zaburzeń emocjonalnych w populacji chorych na MS. Według tych autorów włączenie terapii DMT (IFN-β) nie powoduje poważnych zaburzeń emocjonalnych (lękowych, depresyjnych, afektywnych). Niestety nie zbadano, czy

leczenie IFN- $\beta$  wpływa na zmniejszenie objawów depresji (Ouallet *et al.*, 2020).

W badaniu autorów niniejszej pracy uzyskano poprawę nastroju w grupie chorych leczonych IFN- $\beta$ , co może mieć związek z regularnym przyjmowaniem leków przeciwdepresyjnych. Potwierdza to dobrą kontrolę rozpoznanej depresji u chorych z MS i pokazuje, że leczenie immunomodulujące IFN- $\beta$  wpływa pozytywnie na terapię depresji. Kolejnym celem badania była ocena zmęczenia przy użyciu skali FACIT-F. Wyniki przeprowadzonych obserwacji pokazują, że leczenie DMT wpływa korzystnie na zmniejszenie zmęczenia u chorych z MS, zwłaszcza w przypadku stosowania octanu glatirameru i IFN- $\beta$ . Podobnie wyniki uzyskali Ziemssen i wsp. (2008), którzy zbadali 291 pacjentów z RRMS leczonych octanem glatirameru przez 12 miesięcy. Objawy zmęczenia zmniejszyły się w czasie badania, co pokazuje pozytywny wpływ leczenia octanem glatirameru na jakość życia chorych (Ziemssen *et al.*, 2008). Meca-Lallana i wsp. (2016) w czasie 6-miesięcznej obserwacji wykazali, że zmiana leczenia z IFN- $\beta$  na octan glatirameru może powodować poprawę w zakresie zmęczenia i jakości życia u chorych na RRMS.

Następnym celem prezentowanego badania była ocena funkcji poznawczych przy użyciu skali MMSE. Nie stwierdzono istotnych różnic między grupami ani punktami pomiarowymi, a także nie zaobserwowano wpływu leczenia immunomodulującego na zmianę punktacji w czasie. Podczas 4-letniej obserwacji Shorobura (2018) wykazała, że octan glatirameru pozytywnie wpływa na funkcje poznawcze, szybkość przetwarzania informacji oraz pamięć operacyjną pacjentów, co jest ważnym składnikiem terapeutycznym działania tego leku. Pozytywny wpływ leczenia immunomodulującego na poprawę funkcji poznawczych zaobserwowali również Katsari i wsp. (2020), którzy prowadzili 10-letnie badanie obejmujące osoby z zaburzeniami poznawczymi. U pacjentów z MS, u których funkcje poznawcze wyjściowo były upośledzone, odnotowano poprawę, odwrotną tendencję zauważono natomiast u chorych bez upośledzenia funkcji poznawczych. Badanie to pokazuje więc mieszane wzorce ewolucji tych zaburzeń (Katsari *et al.*, 2020). Preziosa i wsp. (2020) przeprowadzili 2-letnie badanie, w którym oceniali wpływ natalizumabu i fingolimodu na funkcje poznawcze u chorych z RRMS. Autorzy wykazali poprawę funkcji poznawczych, bez istotnych różnic pomiędzy grupami lekowymi (Preziosa *et al.*, 2020).

W swoich badaniach autorzy niniejszej pracy zaobserwowali, że u chorych bez zaburzeń funkcji poznawczych w przebiegu choroby nie doszło do pogorszenia tych funkcji. Natomiast chorzy z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi na początku badania wykazywali statystycznie istotne ich pogorszenie w stosunku do stanu wyjściowego. Wyniki tych badań mogą być uwarunkowane dużą różnorodnością badanej grupy pacjentów. Zaburzenia funkcji poznawczych w MS mogą występować na każdym etapie rozwoju choroby – czasem wyprzedzają jej pierwsze objawy kliniczne lub mogą występować w klinicznie izolowanym zespole albo pojawiać się w trakcie trwania choroby. Ponadto

chorzy stanowią grupę bardzo niejednorodną pod względem zaburzeń poznawczych. U niektórych zaburzenia poznawcze nie występują w żadnej postaci, u innych zaś objawy mogą być nasilone i postępujące od początku trwania choroby (Amato *et al.*, 2006; Shorobura, 2018).

Badanie przeprowadzone przez autorów ma jednak szereg ograniczeń. Z uwagi na obraz kliniczny niemożliwe okazało się ujednoczenie badanej populacji pod względem częstości chorób towarzyszących czy też aktywności samego procesu chorobowego. Ponadto, biorąc pod uwagę retrospektywny charakter badania, konieczne są dalsze badania prospektywne w celu weryfikacji uzyskanych wniosków.

## WNIOSKI

Wyniki badań autorów niniejszej pracy wskazują, że stosowanie terapii DMT u chorych z RRMS może korzystnie wpływać na poprawę jakości życia i zmniejszenie objawów depresji. Wykazano, że im dłuższy jest czas stosowania DMT, tym wyższe są wskaźniki poprawy jakości życia i depresji (mierzone przy użyciu skal FACIT-F i BD-II), co było widoczne zwłaszcza przy stosowaniu IFN- $\beta$  i octanu glatirameru. Nie wykazano wpływu terapii DMT na funkcje poznawcze u pacjentów z RRMS w ciągu 12-miesięcznej obserwacji.

### Konflikt interesów

*Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpływać na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.*

### Piśmiennictwo

- Amato MP, Zipoli V, Portaccio E: Multiple sclerosis-related cognitive changes: a review of cross-sectional and longitudinal studies. *J Neurol Sci* 2006; 245: 41–46.
- Beck AT, Brown GK, Steer RA et al.: Psychometric properties of the Beck Self-Esteem Scales. *Behav Res Ther* 2001; 39: 115–124.
- Brola W, Fudala M, Flaga S: Rejestr chorych ze stwardnieniem rozsianym. *MS Report* 2014; 3: 8–15.
- Brola W, Fudala M, Flaga S et al.: [Need for creating Polish registry of multiple sclerosis patients]. *Neurol Neurochir Pol* 2013; 47: 484–492.
- Chiavallotti ND, DeLuca J: Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2008; 7: 1139–1151.
- Feinstein A, O'Connor P, Feinstein K: Multiple sclerosis, interferon beta-1b and depression. A prospective investigation. *J Neurol* 2002; 249: 815–820.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR: "Mini-mental state." A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12: 189–198.
- Janardhan V, Bakshi R: Quality of life in patients with multiple sclerosis: the impact of fatigue and depression. *J Neurol Sci* 2002; 205: 51–58.
- Kapica-Topczewska K, Brola W, Fudala M et al.: Prevalence of multiple sclerosis in Poland. *Mult Scler Relat Disord* 2018; 21: 51–55.
- Katsari M, Kasselimis DS, Giogkaraki E et al.: A longitudinal study of cognitive function in multiple sclerosis: is decline inevitable? *J Neurol* 2020; 267: 1464–1475.
- Meca-Lallana J, Hernández L, Caminero AB et al.: FATIGA Study Group: Fatigue improvement after switching multiple sclerosis treatment from interferon- $\beta$  to glatiramer acetate in clinical practice. *Eur Neurol* 2016; 76: 40–47.

- Ouallet JC, Radat F, Creange A et al.: Evaluation of emotional disorders before and during treatment with interferon beta in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2020; 413: 116739.
- Patten SB, Marrie RA, Carta MG: Depression in multiple sclerosis. *Int Rev Psychiatry* 2017; 29: 463–472.
- Porcel J, Río J, Sánchez-Betancourt A et al.: Long-term emotional state of multiple sclerosis patients treated with interferon beta. *Mult Scler* 2006; 12: 802–807.
- Preziosa P, Rocca MA, Riccitelli GC et al.: Effects of natalizumab and fingolimod on clinical, cognitive, and magnetic resonance imaging measures in multiple sclerosis. *Neurotherapeutics* 2020; 17: 208–217.
- Schippling S, O'Connor P, Knappertz V et al.: Incidence and course of depression in multiple sclerosis in the multinational BEYOND trial. *J Neurol* 2016; 263: 1418–1426.
- Shorobura MS: [Effect of preventive treatment on cognitive performance in patients with multiple sclerosis]. *Wiad Lek* 2018; 71: 648–652.
- Sumowski JF, Benedict R, Enzinger C et al.: Cognition in multiple sclerosis: state of the field and priorities for the future. *Neurology* 2018; 90: 278–288.
- The Multiple Sclerosis International Federation: Atlas of MS, 3<sup>rd</sup> Edition. September 2020.
- Ziemssen T, Hoffman J, Apfel R et al.: Effects of glatiramer acetate on fatigue and days of absence from work in first-time treated relapsing-remitting multiple sclerosis. *Health Qual Life Outcomes* 2008; 6: 67.