

Sergančiųjų išsėtine skleroze imunomoduliuojančio gydymo vartojimo drausmingumas

D. Pileckė*
N. Giedraitienė**

*Vilniaus universitetas,
Medicinos fakultetas

** Vilniaus universitetas,
Medicinos fakultetas, Klinikinės
medicinos institutas, Neurologijos
ir neurochirurgijos klinika

Santrauka. *Įvadas.* Išsėtinė sklerozė – tai lėtinė uždegiminė demielinizuojanti centrinės nervų sistemos liga, pasireišianti recidyvuojančiais arba nuolat progresuojančiais neurologinės disfunkcijos simptomais, sukeliančiais negrįžtamą negalią. Ligos paūmėjimų skaičius ir negalios progresavimas yra priklausomi nuo imunomoduliuojančio gydymo, todėl labai svarbūs yra šios ligos gydymo pastovumas ir drausmingumas.

Darbo tikslas. Nustatyti sergančiųjų išsėtine skleroze ligonių, vartojančių imunomoduliuojančių gydymą, vaistų vartojimo drausmingumą ir jį lemiančius veiksnius.

Metodai. Tyrimas atliktas 2019 m. VUL Santaros klinikų Neurologijos centre anoniminės anketinės apklausos būdu. Anketą sudarė 15 originalių klausimų apie sergančiųjų išsėtine skleroze imunomoduliuojančio gydymo vartojimo drausmingumą, trukmę, vartojamus vaistus, jų šalutinį poveikį. Duomenų analizė atlikta IBM SPSS 23 programa. Rezultatų skirtumas laikytas statistiškai reikšmingu, kai $p < 0,05$.

Rezultatai. Patikimai daugiau sergančiųjų savo sveikatos būklę vertino prastai, jei per pastaruosius 24 mėnesius liga buvo paūmėjusi ($p = 0,003$). Beveik pusė respondentų (44,7 %) nurodė, kad buvo pamiršę išgerti arba susileisti vaistus. Pacientai patikimai dažniau pamiršo išgerti vaistus tabletėmis, nei susileisti po oda ($p = 0,024$), o pacientai, savo savijautą įvertinę geriau, patikimai dažniau pamiršdavo išgerti arba susileisti vaistus ($p = 0,008$). Dauguma pacientų (78,8 %) sutiko, kad jų liga priklauso nuo ligą modifikuojančių vaistų, tačiau 51,7 % pacientų nerimavo dėl šalutinio poveikio, kuris gali atsirasti ilgą laiką vartojant šiuos vaistus.

Išvados. Beveik pusė pacientų yra pamiršę suvartoti vaistus, dažniau tabletėmis nei injekcijomis po oda. Sąmoningai jų negėrė tik maža dalis pacientų. Vaistų vartojimo drausmingumas tiesiogiai priklausė nuo geros respondentų savijautos. Dauguma ligonių pasitikėjo gydytojo skirtais vaistais ir drausmingai juos vartojo, nepaisydami nerimo dėl šalutinio poveikio ilgalaikėje perspektyvoje.

Raktažodžiai: išsėtinė sklerozė, imunomoduliuojantis gydymas, drausmingumas.

ĮVADAS

Išsėtinė sklerozė (IS) – tai lėtinė uždegiminė demielinizuojanti centrinės nervų sistemos (CNS) liga, pasireišianti recidyvuojančiais arba nuolat progresuojančiais neurologinės disfunkcijos simptomais, sukeliančiais negrįžtamą negalią. Sergant ja, organizmo imuninė sistema CNS sukelia uždegimą, kuris pažeidžia nervinių ląstelių apsauginį dan-

galą – mieliną ir sukelia demielinizaciją bei aksonų pažaidą [1]. Tikimybė susirgti šia liga yra visose amžiaus grupėse, tačiau dažniausiai susergera žmonės tarp 20 ir 49 metų [2]. Tarp CNS sutrikimų, IS yra dažniausia netrauminė jaunas žmones invalidizuojanti liga [3, 4], paveikianti apie 2,3 milijono žmonių visame pasaulyje [5].

Iki šiol nėra atrasta vaistų, kurie galėtų išgydyti IS, tačiau interferono beta-1b atradimas 1993 m. ir įdiegimas į klinikinę praktiką tapo ligą modifikuojančių vaistų (LMV) eros pradžia. Jis ne tik pagerino sergančiųjų recidyvuojančia IS (RIS) būklę, bet ir sudarė sąlygas kitam imunomoduliuojančiam gydymui (IMG) kurti [6]. Pastaruoju dešimtmėčiu įvyko didžiulis proveržis atrandant ir diegiant į klinikinę praktiką naujus bei efektyvesnius imunomoduliuo-

Adresas:

Dovilė Pileckė
Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas
M. K. Čiurlionio g. 21, LT-03101 Vilnius
El. paštas dovile.pilecke@gmail.com

© Neurologijos seminarai, 2019. Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License CC-BY 4.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made.

jančius preparatus, kurie pagerino ligos valdymą ilgalaikėje perspektyvoje [7]. Sumažindami paūmėjimų skaičių, lėtinami negalios progresavimą bei naujų ir aktyvių židinių atsiradimą galvos smegenų magnetinio rezonanso tomografijoje (MRT), imunomoduliuojantys preparatai itin pagerino sergančiųjų gyvenimo kokybę [8].

Leidžiami į poodį arba raumenis IFN- γ -1-b ir glatiramero acetatas IS gydyti naudojami daugiau nei 25 metus. Dėl ilgalaikio vartojimo saugumo (išskyrus komplikacijas injekcijų vietose) jie vis dar yra pirmo pasirinkimo vaistai [9–11]. Dažniausios komplikacijos injekcijų vietose – tai eritema, edema, skausmas ar niežulys. Dauguma šių komplikacijų būna lengvos ar vidutinio sunkumo, tačiau retkarčiais gali būti sunkios, dėl ko gali tekti nutraukti vaistą [11]. Daugiau nei 20 m. RIS gydyti buvo skiriami tik podiniai arba intraraumeniniai imunomoduliuojantys preparatai. 2010 m. JAV Maisto ir vaistų valdyba (angl. *Food and Drug Administration*, FDA) IS gydyti patvirtino pirmąjį peroralinį LMV – fingolimodą [12]. Tai buvo didelis žingsnis į priekį IS gydymo istorijoje, ne tik padėjęs gydyti itin aktyvias ir greitai progresuojančias RIS formas, bet ir suteikęs galimybę pacientams ilgalaikį IS gydymą vartoti peroraliai [13]. Šiuo metu rinkoje iš viso yra 4 peroraliniai vaistai: fingolimodas, dimetilfumaratas, teriflunomidas ir cladribinas [7, 10].

Atsakingas ir nuoseklus imunomoduliuojančių vaistų vartojimas yra būtinas siekiant užtikrinti klinikinių preparatų efektyvumą ir suvaldyti ligą [14]. Tyrimai parodė, kad nedrausmingas IS vaistų vartojimas siejamas su dažnesniais ligos paūmėjimais, hospitalizacijomis [15] ir iš to kylančiomis pasekmėmis – greitesniu negalios progresavimu bei padidėjusiomis gydymo sąnaudomis [16].

Nedrausmingas vaistų vartojimas priklauso nuo daugelio veiksnių ir gali būti susijęs su: atsitiktiniu pamišimu, sąmoningu nenorėjimu juos vartoti dėl pagerėjusios ar suprastėjusios savijautos, baimės patirti nepageidaujamą vaisto reakciją ar tapti priklausomam nuo vartojamų vaistų bei dėl didelio nepasitikėjimo sveikatos priežiūra [17, 18]. IS ligą modifikuojantys vaistai yra specifiniai, todėl didžioji visuomenės dalis iki ligos pradžios informacijos apie šį gydymą neturi. Informacijos trūkumas gali būti dar viena nedrausmingo vaistų vartojimo priežastis [19].

TYRIMO TIKSLAS

Nustatyti ligonių, sergančių išsėtine skleroze ir vartojančių imunomoduliuojančių gydymą, vaistų vartojimo drausmingumą ir jį lemiančius veiksnius.

TYRIMO UŽDAVINIAI

1. Nustatyti nedrausmingo imunomoduliuojančio gydymo vartojimo dažnį.
2. Išsiaiškinti nedrausmingo imunomoduliuojančio gydymo vartojimo priežastis.

3. Nustatyti dažniausias nepageidaujamas reakcijas į vaistus, pasireiškusias pacientams, vartojusiems imunomoduliuojančių gydymą.
4. Įvertinti pacientų žinias apie vaistus ir dažniausius informacijos šaltinius šioms žinioms įgyti.

TIRIAMIEJI IR METODAI

Tyrimas atliktas Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų (VULSK) Konsultacijų poliklinikoje 2019 m. sausio–balandžio mėn. Leidimą tyrimui atlikti išdavė Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Etikos komitetas (Nr. JR-1002).

Pjūvinis analitinis tyrimas atliktas siekiant įvertinti vaistų vartojimo drausmingumą tarp sergančiųjų IS. Šiam tikslui pasiekti buvo naudojamos anoniminės anketos. Anketą sudarė 15 originalių klausimų apie sergančiųjų IS imunomoduliuojančio gydymo vartojimo drausmingumą, trukmę, vartojamus vaistus, jų šalutinį poveikį, informaciją apie ligą ir vaistus. Respondentai buvo paprašyti įvertinti, iš kur gauna daugiausiai ir mažiausiai informacijos apie savo ligą ir vaistus. Atsakymai buvo vertinti pasitelkiant vertinimo balus (kur -2 reiškia, kad gavo labai mažai informacijos, o $+2$, kad labai daug). Atsakydami į klausimą apie šalutinius poveikius, pacientai galėjo pasirinkti vieną labiausiai tinkantį atsakymo variantą: 1) visiškai to nejaučiau, 2) labai silpnai jaučiau, 3) sunku pasakyti, 4) pakenkamai jaučiau, 5) labai stipriai jaučiau.

Tiriamieji asmenys buvo vyrai ir moterys, sergantys išsėtine skleroze, kurių amžius – 18 metų.

Statistinis duomenų apdorojimas. Statistinė duomenų analizė atlikta naudojant duomenų kaupimo ir analizės IBM SPSS programos 23 versijos programinį paketą bei MS Excel programinį paketą. Chi kvadrato testas buvo taikytas norint įvertinti statistinį reikšmingumą tarp kintamųjų. T-testas taikytas patikrinti hipotezes apie vidurkių lygibes. Tikrinant kiekybinių kintamųjų reikšmių skirstinį, taikytas Shapiro-Wilk testas. Koreliacijoms įvertinti buvo naudoti Spearman arba Pearson (skirstinys buvo normalus ir $n > 20$) koreliacijos koeficientai. Skirtumai buvo laikyti statistiškai reikšmingi, kai apskaičiuotas reikšmingumo lygmuo (p reikšmė) buvo mažesnis nei pasirinktas reikšmingumo lygmuo ($\alpha = 0,05$, $p < 0,05$).

REZULTATAI

Demografiniai rodikliai. Į tyrimą įtraukti 85 pacientai: moterys sudarė 67,1 % ($n = 57$), vyrai – 32,9 % ($n = 28$). Tiriamųjų amžiaus vidurkis buvo $40,74 \pm 10,32$ m. Vidutinis moterų amžius buvo $39,3 \pm 10,08$ m., vyrų – $43,71 \pm 10,34$ m. Didžioji pacientų dalis turėjo aukštąjį universitetinį arba aukštąjį išsilavinimą – atitinkamai 34,1 % ($n = 29$) ir 28,2 % ($n = 24$). Kita dalis respondentų: 18,8 % ($n = 16$) turėjo vidurinį išsilavinimą, 15,3 % ($n = 13$) – profesinį, o 3,5 % ($n = 3$) – nebaigtą vidu-

rinį išsilavinimą. Daugiau nei pusė respondentų – 61,2 % (n = 52) dirbo. Didesnė dalis pacientų – 45,9 % (n = 39) dirbo visu etatu, mažesnė dalis – 15,3 % (n = 13) dirbo ne visu etatu. Vertinant šeiminių padėčių, dauguma pacientų – 50,6 % (n = 43) buvo susituokę, 65,9 % (n = 56) turėjo vaikų.

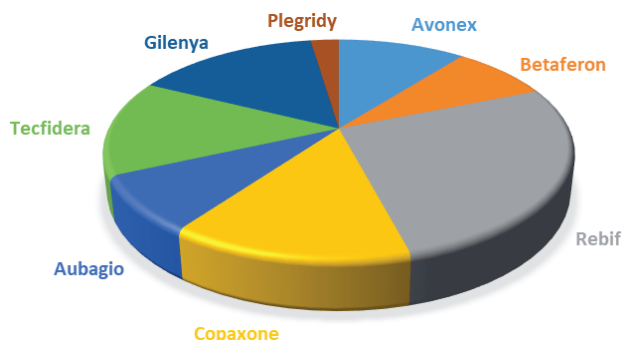
Ligos charakteristika. Vidutiniškai respondentai pirmuosius ligos simptomus nurodė pajutę prieš 11,39 ± 9,6 m., o liga vidutiniškai pirmą kartą buvo diagnozuota prieš 8,12 ± 5,9 m.

Daugiausiai pacientų savo sveikatos būklę apibūdino kaip patenkinamą – 45,9 % (n = 39) arba gerą – 35,3 % (n = 30). Nustatyta statistiškai reikšminga tiesioginė silpna priklausomybė tarp pacientų sveikatos būklės ir ligos paūmėjimo per pastaruosius 24 mėnesius (p = 0,004; r = -0,313).

Didžioji dalis respondentų – 78,8 % (n = 67) nurodė, kad nesirgo gretutinėmis ligomis. Dažniausia gretutinė liga, kurią nurodė sergantieji, buvo pirminė arterinė hipertenzija, ja sirgo 33,3 % (n = 6) respondentų. Mažesnė pacientų dalis nurodė depresiją – 22,2 % (n = 4) ir osteoporozę – 16,7 % (n = 3). Keli pacientai sirgo autoimuniniu tiroiditu – 5,6 % (n = 1), I tipo cukriniu diabetu – 5,6 % (n = 1), bipoliniu sutrikimu – 5,6 % (n = 1), bronchine astma – 5,6 % (n = 1) ir tulžies pūslės akmenlige – 5,6 % (n = 1).

Imunomoduliuojančio gydymo vartojimo charakteristika. Dauguma pacientų – 62,4 % (n = 53) vartojo leidžiamus po oda arba į raumenis vaistus, likusi dalis – 37,6 % (n = 32) geriamus tabletes arba kapsules. Iš leidžiamų po oda arba į raumenis dažniausiai vartojamas vaistas buvo interferonas beta 1a (Rebif) – 27,1 % (n = 23), iš vartojamų tabletes arba kapsules – fingolimodas (Gilenya) (15,3 % (n = 13)). Vaistų vartojimo pasiskirstymas pavaizduotas pav.

Respondentai buvo paprašyti įvertinti, iš kur gauna daugiausiai ir mažiausiai informacijos apie savo ligą ir



Pav. Vaistų vartojimo pasiskirstymas

vaistus. Atsakymai buvo vertinami pasitelkiant vertinimo balus (kur -2 reiškia, kad gavo labai mažai informacijos, o +2, kad labai daug). Kaip daugiausiai informacijos apie ligą suteikusių šaltinių pacientai įvertino gydytoją neurologą: 15,3 % (n = 13) atsakiusiųjų skyrė +1 balą, o 76,5 % (n = 65) – +2 balus. Kitas dažniausias informacijos šaltinis apie ligą buvo internetas: 27,1 % (n=23) pacientų skyrė +1 balą, o 48,2 % (n=41) – +2 balus. Kaip mažiausiai informacijos apie ligą suteikusių šaltinių pacientai įvertino draugus: 7,1 % (n = 6) respondentų skyrė -1 balą, o 37,6 % (n=32) – -2 balus.

Kaip daugiausiai informacijos apie vaistus suteikusių šaltinių respondentai taip pat įvardino gydytoją neurologą: 15,3 % (n = 13) pacientų skyrė +1 balą, o 69,4 % (n=59) – +2 balus. Antrą vietą pagal populiarumą vėl užėmė internetas, kuriam 18,8 % (n = 16) atsakiusiųjų skyrė +1 balą, o 41,2 % (n=35) – +2 balus. Mažiausiai informacijos apie vaistus suteikė draugai, jiems 4,7 % (n=4) asmenų skyrė -1 balą, o 42,4 % (n = 36) – -2 balus.

Respondentai buvo apklausti apie šalutinius poveikius, kuriuos yra jautę susileidę injekciją arba išgėrę vaistus. Daugiausiai pacientų įvardino jautę šalutinį poveikį – raumenų ir (ar) sąnarių skausmus: 22,4 % (n = 19) responden-

1 lentelė. Pacientų nurodytos nepageidaujamos reakcijos

	Visiškai to nejaučiau	Labai silpnai jaučiau	Sunku pasakyti	Pakankamai jaučiau	Labai stipriai jaučiau
Gripo simptomai	43,5 %	17,6 %	10,6 %	15,3 %	12,9 %
Raumenų ir (ar) sąnarių skausmas	42,4 %	18,8 %	8,2 %	22,4 %	8,2 %
Galvos skausmas	43,5 %	23,5 %	8,2 %	16,5 %	8,2 %
Nuovargis	34,1 %	20 %	16,5 %	17,6 %	11,8 %
Miego sutrikimai	50,6 %	11,8 %	15,3 %	17,6 %	4,7 %
Depresija	50,6 %	12,9 %	24,7 %	5,9 %	5,9 %
Dilgčiojimas galūnėse	50,6 %	14,1 %	15,3 %	14,1 %	5,9 %
Karščiavimas	55,3 %	11,8 %	10,6 %	11,8 %	10,6 %
Pykinimas	68,2 %	14,1 %	5,9 %	9,4 %	2,4 %
Drebulys	50,6 %	15,3 %	11,8 %	10,6 %	11,8 %
Odos pakitimai injekcijos vietoje	43,5 %	16,5 %	10,6 %	14,1 %	15,3 %
Staigus dusulys	81,2 %	2,4 %	10,6 %	4,7 %	1,2 %
Skausmas širdies plote	68,2 %	17,6 %	10,6 %	3,5 %	0 %
Virškinimo sutrikimai	52,9 %	10,6 %	16,5 %	16,5 %	3,5 %
Plaukų slinkimas	61,2 %	7,1 %	18,8 %	9,4 %	3,5 %
Staigus odos paraudimas	62,4 %	9,4 %	12,9 %	5,9 %	9,4 %

2 lentelė. Vartoti vaistai ir jų praleidimo dažnis

Kokį vaistą išsėtinei sklerozei gydyti vartojate?	Ar kada nors esate pamiršęs susileisti injekciją arba išgerti tabletę ar kapsulę?		Iš viso
	Taip	Ne	
Interferonas beta-1a (Avonex)	2	7	9
Interferonas beta-1a (Rebif)	5	18	23
Interferonas beta-1b (Betaferon)	4	3	7
Glatiramero acetatas (Copaxone)	7	5	12
Teriflunomidis (Aubagio)	6	1	7
Dimetilfumartas (Tecfidera)	8	4	12
Fingolimodas (Gilenya)	5	8	13
Peginterferonas beta-1a (Plegridy)	1	1	2

3 lentelė. Pacientų nuomonė apie vartojamus vaistus, skirtus gydyti IS

	Visiškai sutinku	Sutinku	Abejoju	Nesutinku	Visiškai nesutinku
Mano dabartinė sveikata priklauso nuo šių išsėtinių sklerozei modifikuojančių vaistų	29,4 %	49,4 %	17,6 %	0 %	3,5 %
Aš nerimauju, kad turiu juos vartoti	4,7 %	24,7 %	20 %	34,1 %	16,5 %
Neįsivaizduoju savo gyvenimo be šių vaistų	14,1 %	35,3 %	35,3 %	9,4 %	5,9 %
Be jų, mano liga sparčiau progresuotų	17,6 %	51,8 %	25,9 %	3,5 %	1,2 %
Kartais nerimauju dėl šalutinio poveikio, kuris gali atsirasti dėl ilgalaikio vaistų vartojimo	12,9 %	38,8 %	29,4 %	11,8 %	7,1 %
Apie šiuos vaistus žinau nepakankamai	4,7 %	30,6 %	21,2 %	37,6 %	5,9 %
Mano būsima sveikata priklauso nuo jų	15,3 %	57,6 %	22,4 %	3,5 %	1,2 %
Šie vaistai žlugdo mano gyvenimą	1,2 %	1,2 %	29,4 %	32,9 %	35,3 %
Kartais nerimauju, kad tampa priklausomas	3,5 %	5,9 %	27,1 %	36,5 %	27,1 %
Tik dėl vaistų nesijaučiu blogiau	20 %	47,1 %	28,2 %	2,4 %	2,4 %

tų atsakė, kad pakankamai jautė šiuos simptomus, o 8,2 % (n = 7) juos jautė labai stipriai. Taip pat dažnas simptomas buvo pakitimai injekcijos vietoje, kuriuos 14,1 % (n = 12) pacientų jautė pakankamai, o 15,3 % (n = 13) – labai stipriai. Trečioje vietoje – gripo simptomai, kuriuos 15,3 % (n = 13) pacientų jautė pakankamai, o 12,9 % (n = 11) – labai stipriai. Rečiausiai jaučiamas šalutinis poveikis buvo skausmai širdies plote, kuriuos pakankamai jautė 3,5 % (n = 3), o labai stipriai jaučiančių visai nebuvo. Detali informacija pateikta 1 lentelėje.

Imunomoduliuojančio gydymo vartojimo drausmingumas. Beveik pusė respondentų – 44,7 % (n = 38) nurodė, kad buvo pamiršę išgerti arba susileisti vaistus. Tai buvo dažniausia nedrausmingo vartojimo priežastis. Pacientai patikimai dažniau pamiršo išgerti vaistus tabletėmis arba kapsulėmis, nei susileisti po oda arba į raumenis (p = 0,024). Kokius vaistus atsakiusieji pamiršdavo suvartoti dažniausiai ir kokius – rečiausiai, galite matyti 2 lentelėje.

Beveik ketvirtadalis pacientų – 23,5 % (n = 20) prisipažino, kad yra susileidę injekciją arba išgėrę tabletę, nesilaikydami griežtų nurodymų. Dalis ligonių – 17,6 % (n = 15) yra nesuleidę injekcijos arba neišgėrę tabletės dėl tuo metu buvusios prastos savijautos, o 8,2 % (n = 7) nesuleido injekcijos ar neišgėrė tabletės dėl geresnės savijautos.

Pacientai, kurie savo sveikatos būklę įvertino kaip gerą, statistiškai patikimai dažniau pamiršdavo išgerti vais-

tus, nei tie, kurie savo sveikatos būklę apibūdino kaip prastesnę (p = 0,008).

Siekdami išsiaiškinti galimas nedrausmingo vartojimo priežastis, paprašėme respondentų atsakyti į klausimą, ką jie galvoja apie savo vartojamus vaistus, skirtus išsėtinei sklerozei gydyti. Didžioji dalis pacientų – 78,8 % (n = 67) sutiko, kad jų dabartinė būklė priklauso nuo šių ligą modifikuojančių vaistų, taip pat daugiau nei pusė atsakiusiųjų – 69,4 % (n = 59) manė, kad be jų liga sparčiau progresuotų, ir 72,9 % (n = 62) respondentų pritarė, kad jų būsima sveikata taip pat priklauso nuo šių vaistų. Tačiau daugiau nei pusė pacientų – 51,7 % (n = 44) kartais nerimavo dėl šalutinio poveikio, kuris gali atsirasti dėl ilgalaikio vaistų vartojimo, taip pat trečdalis pacientų – 35,3 % (n = 30) manė, kad turi nepakankamai žinių apie vartojamus vaistus, ir beveik trečdalis ligonių – 29,4 % (n = 25) nerimavo, kad vartoja vaistus pastoviai. Duomenys pateikti 3 lentelėje.

Taip pat siekėme išsiaiškinti respondentų požiūrį į vaistus. Dauguma pacientų nesutiko, kad gydytojai skiria per daug vaistų, per daug pasitiki vaistais, kad ilgą laiką vartojami vaistai trumpam privalo būti nutraukti, kad vaistai daro daugiau žalos nei naudos ir kad gydytojais skirtų mažiau vaistų, jei turėtų daugiau laiko pacientams. Vis tik beveik penktadalis atsakiusiųjų – 17,7 % (n = 15) buvo įsitikinę, kad dauguma vaistų sukelia priklausomybę, o net trečdalis respondentų – 37,3 % (n = 30) manė, kad natūralūs vaistai yra saugesni.

APTARIMAS

Šiame tyrime nagrinėjome sergančiųjų IS imunomoduliuojančio gydymo vartojimo drausmingumą, galimas nedrausmingo vartojimo priežastis ir dažnį, pacientų požiūrį į vaistus, dažniausias informacijos apie ligą ir jos gydymą šaltinius.

Daugelio klinikinių tyrimų duomenys įrodo, kad nuo-seklus ir drausmingas LMV vartojimas užtikrina klinikinių preparatų efektyvumą: sumažina paūmėjimų skaičių, ilgina remisijos laikotarpį, lėtina negalios progresavimą bei naujų ir (ar) aktyvių židinių formavimąsi MRT [6, 7, 14]. Nemažai tyrimų parodė, kad nedrausmingas LMV vartojimas yra siejamas su dažnesniais ligos paūmėjimais ir dažnesnėmis hospitalizacijomis bei iš šių veiksmų kylančiomis pasekmėmis – greitesniu ligos progresavimu ir padidėjusiomis gydymo sąnaudomis [15–17, 19].

Šio darbo rezultatai atskleidė, kad tik kiek daugiau nei pusė pacientų ligą modifikuojančius vaistus vartojo drausmingai, tačiau net 44 % pacientų buvo pamiršę išgerti arba susileisti vaistus. Dažniausia nedrausmingo vartojimo priežastis mūsų tyrime buvo atsitiktinis pamiršimas, o sąmoningai vaistų nevartojo dėl prastos arba geresnės savijautos tik labai maža dalis atsakiusiųjų. Panašius rezultatus paskelbė ir kiti autoriai, vertinę imunomoduliuojančio gydymo vartojimo drausmingumą tarp sergančiųjų IS – pagrindinė nedrausmingo vaistų vartojimo priežastis taip pat buvo atsitiktinis pamiršimas, o kitos priežastys užėmė kur kas mažesnę dalį [19–21].

Nustatėme, kad apklausos metu respondentai patikimai dažniau pamiršdavo išgerti vaistus tabletėmis arba kapsulėmis, nei susileisti po oda arba į raumenis. Pasaulio studijų, vertinusių leidžiamų arba peroralinių vaistų vartojimo drausmingumą, rezultatai yra prieštaringi [21–25]. Jeigu vieni tyrimai statistiškai patikimo skirtumo tarp drausmingumo, vartojant vaistus tabletėmis arba kapsulėmis arba leidžiantis injekcijas po oda ar į raumenis, neranda [21, 22], tai kiti tyrimai įrodo, kad vaistų vartojimo forma turi įtakos LEM vaistų drausmingumui [26, 27]. Tačiau, anot daugelio tyrimų, svarbiausi faktoriai, turintys įtakos drausmingam LEM vaistų vartojimui, yra amžius (18–34 m.), vyriška lytis ir depresijos nebuvimas [22–25].

Mūsų atliktame tyrime pacientai, kaip dažniausias nepageidaujamas reakcijas, nurodė vietines reakcijas injekcijų vietose, gripo simptomus ir raumenų bei (ar) sąnarių skausmus. Panašūs rezultatai gauti ir kituose tyrimuose [25, 28]. Vienas tokių tyrimų, vertinęs visus LEM vaistų šalutinius poveikius, buvo atliktas Italijoje. Tyrime dalyvavo 265 pacientai, kuriems buvo užregistruota 411 nepageidaujamų reakcijų. Dažniausios jų buvo dvi – vietinės reakcijos injekcijų vietose (skausmas, paraudimas, niežulys, retais atvejais: abscesas, nekrozė, hematoma) ir gripo simptomai. Tikslinga paminėti, kad šios nepageidaujamos reakcijos daugiausia būdingos IFN-beta vaistų grupei [28].

Daugelis pasaulyje atliktų studijų įrodo, kad nedrausmingas imunomoduliuojančių vaistų vartojimas yra susi-

jęs su tikimybe patirti ligos paūmėjimą per paskutinius 12–24 mėn. [15–17, 19, 29–31]. Priešingai aniems tyrimams, šiame tyrime statistiškai reikšmingų duomenų, kad ligos paūmėjimai per pastaruosius 24 mėnesius yra dažnesni nedrausmingai vaistus vartojančių pacientų grupėje, negavome. Panašūs rezultatai buvo gauti tik 2006 m. Prancūzijoje atliktame tyrime, kuriame 202 pacientams, sergantiems IS, taip pat nerastas statistiškai reikšmingas ryšys tarp nedrausmingo vaistų vartojimo ir dažnesnių paūmėjimų per pastaruosius 24 mėnesius [30].

Kaip šaltinius, suteikusius daugiausiai informacijos apie IS ir jos gydymą, respondentai nurodė gydytoją neurologą (91,8 %) ir internetą (75,3 %). Panašūs rezultatai gauti 2006 m. Prancūzijoje atliktame tyrime, kur pacientai, kaip svarbiausią informacijos šaltinį apie ligą ir vaistus, nurodė gydytoją neurologą (90,1 %), antroje vietoje – internetą (44,1 %) ir trečioje – bendrosios praktikos gydytoją (38,1 %) [32].

Tyrimo metu paaiškėjo, kad pacientai pritaria, jog, be LMV, liga greičiau progresuotų (69,4 %) ir nuo vaistų priklausoma būsimą pacientų sveikata (72,9 %). Nors daugiau nei pusė respondentų jautė nerimą dėl šalutinio poveikio, kuris gali atsirasti dėl ilgalaikio vaistų vartojimo, IMG drausmingai vartojo daugiau nei pusė atsakiusiųjų, o dažniausia nedrausmingo vartojimo priežastis buvo atsitiktinis pamiršimas (beveik pusė atvejų). Labai panašūs rezultatai gauti jau minėtame tyrime, atliktame Prancūzijoje, kur IMG vartojimo drausmingumas siekė 57,9 %, o dažniausia nedrausmingo vartojimo priežastis taip pat buvo atsitiktinis pamiršimas (42,1 %). Pacientai taip pat pritarė, kad, be vaistų, liga daug greičiau progresuotų (49,5 %) ir paūmėjimai būtų dažnesni (35,6 %) [32].

IŠVADOS

1. Beveik pusė respondentų yra pamiršę suvartoti ligos eigą modifikuojančius vaistus.
2. Atsitiktinis pamiršimas buvo dažniausia nedrausmingo vaistų vartojimo priežastis.
3. Respondentai patikimai dažniau pamiršdavo išgerti vaistus tabletėmis arba kapsulėmis, nei susileisti po oda arba į raumenis.
4. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos į vaistus, pasireiškusios pacientams, vartojusiems imunomoduliuojantį gydymą, buvo pakitimai injekcijos vietoje ir raumenų ir (ar) sąnarių skausmai.
5. Kaip šaltinius, suteikiančius daugiausiai informacijos apie ligą ir gydymą, atsakiusieji nurodė gydytoją neurologą ir internetą.
6. Didžioji respondentų dalis pripažino ligą modifikuojančių vaistų svarbą savijautai, tolimesnei ligos eigai ir progresui, todėl stengėsi juos drausmingai vartoti, nors daugiau nei pusė pacientų jautė nerimą dėl šalutinio poveikio, kuris gali atsirasti dėl ilgalaikio vaistų vartojimo.

Literatūra

1. Hauser SL, Chan JR, Oksenberg JR. Multiple sclerosis: prospects and promise. *Ann Neurol* 2013; 74(3): 317–27. <https://doi.org/10.1002/ana.24009>
2. Gilmour H, Ramage-Morin PL, Wong SL. Multiple sclerosis: prevalence and impact. *Health Rep* 2018; 29(1):3–8.
3. Ramagopalan SV, Sadovnick AD. Epidemiology of multiple sclerosis. *Neurol Clin* 2011; 29(2): 207–17. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2010.12.010>
4. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343(13): 938–52. <https://doi.org/10.1056/NEJM200009283431307>
5. MSFI. Atlas of MS 2013: Mapping multiple sclerosis around the world. Multiple Sclerosis International Federation, 2013. <https://www.msfi.org/wp-content/uploads/2014/09/Atlas-of-MS.pdf>. Accessed April 26, 2019.
6. Paty DW, Li DK. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. II. MRI analysis results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1993; 43(4): 662–7. <https://doi.org/10.1212/WNL.43.4.662>
7. Klotz L, Havla J, Schwab N, Hohlfeld R, Barnett M, Reddel S, et al. Risk and risk management in modern multiple sclerosis immunotherapeutic treatment. *Ther Adv Neurol Disord* 2019; 12: 1756286419836571. <https://doi.org/10.1177/1756286419836571>
8. Fernández O, Agüera J, Izquierdo G, Millán-Pascual J, Ramió I, Torrentà L, Oliva P, et al. Adherence to interferon -1b treatment in patients with multiple sclerosis in Spain. *PLoS One* 2012; 7(5): e35600. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0035600>
9. Viesulaitė B, Aleknaitė L, Kaubrys G, Kizlaitienė R, Budrys V. Gydymo beta interferonais įtaka išsėtine skleroze sergančių pacientų emocinei būklei, nuovargiui bei gyvenimo kokybei. *Neurologijos seminarai* 2007; 11(31): 20–7.
10. Kretzschmar B, Pellkofer H, Weber MS. The use of oral disease-modifying therapies in multiple sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2016; 16(4): 38. <https://doi.org/10.1007/s11910-016-0639-4>
11. Maurelli M, Bergamaschi R, Antonini A, Fargnoli MC, Puma E, Mallucci G, et al. Interferon-beta injection site reactions in patients with multiple sclerosis. *J Dermatolog Treat* 2018; 29(8): 831–4. <https://doi.org/10.1080/09546634.2018.1467539>
12. Sakalauskaitė-Juodeikienė E, Kizlaitienė R, Budrys V, Kaubrys G. Itin aktyvios recidyvuojančios remituojančios išsėtinės sklerozės gydymas fingolimodu: literatūros apžvalga ir gydymo patirtis Vilniaus išsėtinės sklerozės centre. *Neurologijos seminarai* 2014; 18(59): 15–27.
13. Guamera C, Bramanti P, Mazzon E. Comparison of efficacy and safety of oral agents for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Drug Des Devel Ther* 2017; 11: 2193–207. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S137572>
14. Haase R, Kullmann JS, Ziemssen T. Therapy satisfaction and adherence in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: the THEPA-MS survey. *Ther Adv Neurol Disord* 2016; 9(4): 250–63. <https://doi.org/10.1177/1756285616634247>
15. Steinberg SC, Faris RJ, Chang CF, Chan A, Tankersley MA. Impact of adherence to interferons in the treatment of multiple sclerosis: a non-experimental, retrospective, cohort study. *Clin Drug Investig* 2010; 30(2): 89–100. <https://doi.org/10.2165/11533330-000000000-00000>
16. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005; 353(5): 487–97. <https://doi.org/10.1056/NEJMra050100>
17. Devonshire V. Adherence to disease-modifying therapy: recognizing the barriers and offering solutions. Ridgewood, NJ: Delaware Media Group, LLC, 2007.
18. Liubarskienė Z, Šoliūnienė L, Kilius V, Peičius E. Pacientų pasitikėjimas sveikatos priežiūra. *Medicina* 2004; 40: 278–85.
19. Cohen BA. Adherence to disease-modifying therapy for multiple sclerosis. *Int J MS Care* 2006; (Suppl): 32–7.
20. Treadaway K, Cutter G, Salter A, Lynch S, Simsarian J, Corboy J, et al. Factors that influence adherence with disease-modifying therapy in MS. *J Neurol* 2009; 256(4): 568–76. <https://doi.org/10.1007/s00415-009-0096-y>
21. Morillo Verdugo R, Ramírez Herráiz E, Fernández-Del Olmo R, Roig Bonet M, Valdivia García M. Adherence to disease-modifying treatments in patients with multiple sclerosis in Spain. *Patient Prefer Adherence* 2019; 13: 261–72. <https://doi.org/10.2147/PPA.S187983>
22. Munsell M, Fream M, Menzin J, Phillips AL. An evaluation of adherence in patients with multiple sclerosis newly initiating treatment with a self-injectable or an oral disease-modifying drug. *Patient Prefer Adherence* 2017; 11: 55–62. <https://doi.org/10.2147/PPA.S118107>
23. Devonshire V, Lapierre Y, Macdonell R, Ramo-Tello C, Patti F, Fontoura P, et al. The Global Adherence Project (GAP): a multicenter observational study on adherence to disease-modifying therapies in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2011; 18(1): 69–77. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03110.x>
24. Agashivala N, Wu N, Abouzaid S, Wu Y, Kim E, Boulanger L, et al. Compliance to fingolimod and other disease modifying treatments in multiple sclerosis patients, a retrospective cohort study. *BMC Neurol* 2013; 13: 138. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-13-138>
25. Berger BA, Hudmon KS, Liang H. Predicting treatment discontinuation among patients with multiple sclerosis: application of the transtheoretical model of change. *J Am Pharm Assoc* 2004; 44(4): 445–54. <https://doi.org/10.1331/1544345041475607>
26. Thach AV, Brown CM, Herrera V, Sasane R, Barner JC, Ford KC, et al. Associations between treatment satisfaction, medication beliefs, and adherence to disease-modifying therapies in patients with multiple sclerosis. *Int J MS Care* 2018; 20(6): 251–9. <https://doi.org/10.7224/1537-2073.2017-031>
27. Williams MJ, Johnson K, Trenz HM, Korner S, Halpern R, Park Y, et al. Adherence, persistence, and discontinuation among Hispanic and African American patients with multiple sclerosis treated with fingolimod or glatiramer acetate. *Curr Med Res Opin* 2018; 34(1): 107–15. <https://doi.org/10.1080/03007995.2017.1374937>
28. Gugliandolo A, Longo F, Marrosu MG, Mancardi GL, Gandoglia I, Melis M, et al. A multicentric pharmacovigilance study: collection and analysis of adverse drug reactions in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *Ther Clin Risk Manag* 2018; 14: 1765–88. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S174864>
29. Patti F. Optimizing the benefit of multiple sclerosis therapy: the importance of treatment adherence. *Patient Prefer Adherence* 2010; 4: 1–9. <https://doi.org/10.2147/PPA.S8230>
30. Al-Sabbagh A, Bennett R, Kozma C, Dickson M, Meletiche D, et al. Medication gaps in disease-modifying therapy for multiple sclerosis are associated with an in-

creased risk of relapse: findings from a national managed care database. *J Neurol* 2008; 255(Suppl 2): S7.

31. Ivanova JI, Bergman RE, Birnbaum HG, Phillips AL, Stewart M, Meletiche DM, et al. Impact of medication adherence to disease-modifying drugs on severe relapse, and direct and indirect costs among employees with multiple sclerosis in the US. *J Med Econ* 2012; 15(3): 601–9. <https://doi.org/10.3111/13696998.2012.667027>
32. De Seze J, Borgel F, Brudon F. Patient perceptions of multiple sclerosis and its treatment. *Patient Prefer Adherence* 2012; 6: 263–73. <https://doi.org/10.2147/PPA.S27038>

D. Pileckė, N. Giedraitienė

ADHERENCE TO DISEASE MODIFYING THERAPIES IN PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS

Summary

Introduction. Multiple sclerosis is an inflammatory demyelinating disease of the central nervous system. Disease modifying treatment tends to reduce the risk for relapses rate and disease progression, therefore adherence to treatment is essential for outcome.

Aim of the study. To examine adherence to disease-modifying therapy in multiple sclerosis patients and identify the factors affecting it.

Material and methods. The research was conducted in 2019 at Vilnius University Hospital Santaros Clinics Neurology department using an anonymous questionnaire. Statistical data analysis was performed on IBM SPSS. P value <0.05 was considered statistically significant.

Results. Significantly more patients assessed their health as worse if they had the relapse in the last 24 months ($p=0.003$). Almost half of the patients said they forgot to take at least one dose of medication. Respondents significantly more often forgot to take pills than to inject drugs ($p=0.024$). Patients who assessed their health better significantly more often forgot to take the medication ($p=0.008$). Most patients, 78.8% ($n=67$), acknowledged that their health depended on disease-modifying therapy, though 51.7% ($n=44$) of respondents were concerned about the side effects that may occur with prolonged use of the drugs.

Conclusion. Almost half of the patients forgot to take at least one dose of medication. Those patients who assessed their health better significantly more often forgot to take the medication. Most respondents relied on the medication prescribed by their physicians and used it responsibly, despite the anxiety about the side effects of long-term medication.

Keywords: multiple sclerosis; disease-modifying therapy; adherence.

Gauta:
2019 05 19

Priimta spaudai:
2019 06 05