

Geriamųjų vaistų, skirtų išsėtinei sklerozei gydyti, ypatumai. Kiek individualios genetinės ypatybės lemia gydymo efektyvumą?

A. Ovčnikova
R. Kizlaitienė

*Vilniaus universiteto
Medicinos fakultetas,
Klinikinės medicinos instituto
Neurologijos ir neurochirurgijos
klinika, Neurologijos centras*

Santrauka. Išsėtinė sklerozė yra pagrindinė įgytos neurologinio pobūdžio negalios priežastis jauno amžiaus asmenims. Ligos eigą modifikuojančių vaistų sukūrimas ir įdiegimas į klinikinę praktiką yra itin svarbus, nes užkerta kelią naujiems išsėtinei sklerozės recidyvams ir negalios progresavimui. Injekciniai (glatiramero acetatas, -interferonai) ir infuziniai (natalizumabas, alemtuzumabas) ligos eigą modifikuojantys vaistai yra efektyvūs ir plačiai taikomi, tačiau ilgametė injekcinė arba infuzinė terapija išvargina išsėtinės sklerozės pacientus, todėl jie labiau pageidauja geriamosios vaistų formos. Šiame straipsnyje pateikiame trumpą geriamųjų vaistų, skirtų išsėtinei sklerozei gydyti (fingolimodo, dimetilfumarato ir teriflunamido), apžvalgą. Taip pat atkreipiame dėmesį į polimorfinių genetinių variacijų HLA regione svarbą išsėtinės sklerozės patogenezėje ir organizmo atsakui į ligos eigą modifikuojantį gydymą.

Raktažodžiai: išsėtinė sklerozė, peroraliniai vaistai, fingolimodas, dimetilfumaratas, teriflunamidas, efektyvumas, žmogaus leukocitų antigenas.

IVADAS

Išsėtinė sklerozė (IS) – demielinizuojanti uždegiminė centrinės nervų sistemos (CNS) liga, pasireiškianti recidyvuojančia ar nuolat progresuojančia eiga ir sukelianti negalią. Recidyvuojančiai remituojančiai IS (RRIS) gydyti skiriami injekciniai (glatiramero acetatas, -interferonai), infuziniai (natalizumabas, alemtuzumabas) ligos eigą modifikuojantys vaistai. Pirminei progresuojančiai IS eigai gydyti nuo 2017 m. skiriamas naujas infuzinis preparatas okrelizumabas. Neabejotina, kad ir injekciniai, ir infuziniai preparatai efektyviai retina IS recidyvus, stabdo ligos progresą ir atitolina negalią, tačiau ilgametės injekcijos arba infuzijos išvargina IS pacientus, todėl jiems geriamosios vaistų formos tampa vis patrauklesnės.

Vis daugiau dėmesio kreipiamas į genetinius veiksnius, susijusius su IS. Tai ypač aktualu aiškinantis IS patogenezę, kuri vis dar nėra visiškai aiški. Didžioji dalis genetinių

IS rizikos veiksnių yra siejama su HLA (žmogaus leukocitų antigenas; angl. *human leukocyte antigen*) regionu. Šis žmogaus genomo regionas lokalizuojasi šeštosios chromosomos trumpajame petyje, o į jo sudėtį įeina daugiau nei 200 polimorfinių genų.

Šiame straipsnyje trumpai apžvelgiame pastarųjų metų literatūros duomenis apie peroralinius IS eigą modifikuojančius vaistus – fingolimodą, dimetilfumaratą ir teriflunomidą. Visi trys vaistai yra registruoti Europos Bendrijos vaistinių preparatų registre. Taip pat pateikiame glaustą informaciją apie imunogenetinius veiksnius ir su jais susijusius šalutinius vaistų poveikius, taip pat imunomoduliuojančių vaistų ryšį su HLA aleliais.

FINGOLIMODAS (GILENYA®)

Fingolimodas – antros eilės preparatas, taikomas kaip ligos eigą modifikuojanti monoterapija itin aktyvios formos RRIS gydyti [1]. Tai yra pacientų grupės, kurioms nepadedą visavertis ir tinkamas gydymo kursas bent vienu ligos eigą modifikuojančiu preparatu, taip pat pacientai, sergantys sparčiai besivystančia sunkia RRIS (2 ir daugiau paūmėjimų per vienerius metus; galvos smegenų MRT nu-

Adresas:

*Agnė Ovčnikova
Vilniaus universiteto ligoninė Santaros klinikos,
Neurologijos centras, Nervų ligų skyrius
Santariškių g. 2, LT-08661 Vilnius
El. paštas agne.ovcnikova@santa.lt*

© 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.

Lentelė. Vaistų charakteristikos

Vaistas	Registracijos data	Efektyvumas		Pašaliniai reiškiniai	Infekcijos rizika	Monitoravimas	Eliminacijos periodas
		Klinikinis	MRT				
Dimetilfumaratas	2012	44–53% mažiau recidyvų per 2 metus [14, 15]	74–85% mažiau naujų ar esamų židinių didėjimo, matomo T2-weighted režime per 2 metus; 73–90% mažiau kontrastą kaupiančių židinių [15]	Niežulys, veido raudonis, slenkančios plaukai, pykinimas, viduriavimas, limfopenija, kepenų transaminazių padidėjimas	PML 1:30 000	BKT kas 3–6 mėn.	5–24 valandos
Teriflunomidas	2013	31–36% mažiau recidyvų per 2 metus [20]	39–67% sumažėjęs židinių sudaromas galvos smegenų pažeidimo tūris [20]	Galvos skausmas, alanininės transaminazės padidėjimas, alopecija, pykinimas, viduriavimas, periferinė neuropatija, hipertenzija, bėrimas odoje	Tuberkuliozė Kitos retos bakterinės infekcijos	Pirmą pusmetį kepenų funkcijos tyrimai kas mėnesį, po to – kas tris mėnesius	Iki 2 metų (galimas greitas eliminavimas per 11 d.)
Fingolimodas	2010	48–54% mažiau recidyvų per 2 metus [6, 8]	75% mažiau židinių, matomų MRT [8]	Bradikardija, AV blokada po pirmosios dozės. Kepenų transaminazių konc. padidėjimas, geltonosios dėmės edema, limfocitopenija, infekcija	PML: 1:18 000 Meningitas 1:20 000 Vėjaraupiai	Intensyvus būklės stebėjimas pirmas šešias valandas po pirmosios dozės. Akių dugno tyrimas po 4 mėn.	45 d.

statyta 1 arba daugiau kontrastą kaupiančių židinių arba reikšmingai padaugėjo T2 režime matomų židinių, lyginant su paskutiniu metu neseniai atliktu magnetinio rezonanso (MRT) tyrimu).

Veikimo mechanizmas

Fingolimodas yra sfingozino analogas, kuris moduliuoja sfingozino-1-fosfato receptorius (S1P₁) [2, 3]. Patekęs į ląsteles, fingolimodas virsta fingolimodo fosfatu. Fingolimodo fosfatas konkuruoja su sfingozino fosfatu, neleisdamas prisijungti prie S1P₁ receptorių, esančių T limfocitų paviršiuje. Prisijungęs prie limfocitų S1P₁ receptorių, fingolimodas lengvai praeina hematoencefalinį barjerą ir gali prisijungti prie S1P₁ receptorių, esančių ant CNS neuronų. Aktyvi vaisto forma sužadina T limfocitų S1P₁ receptorius ir nukreipia juos į lizosomas, kur jie yra suardomi. Taip T limfocitai savo paviršiuje ekspresuoja mažiau šių receptorių, tampa defektyvūs ir sekvestruojami arba izoliuojami limfiniuose mazguose [3–5]. Veikiant fingolimodui, limfocitai persiskirsto, tačiau jų skaičius organizme nesumažėja. Per pirmas 4–6 val. po pirmosios fingolimodo dozės suvartojimo limfocitų skaičius periferiniame kraujyje sumažėja iki maždaug 75 % pradinės reikšmės.

Kadangi fingolimodas praeina hematoencefalinį barjerą, jis tiesiogiai veikia CNS. Vaistas sutrikdo astroglijos ląstelių gebėjimą reaguoti į uždegiminius citokinus, taip sumažindamas uždegiminį procesą ir neurodegeneraciją. Be to, yra duomenų, kad dėl fingolimodo poveikio *in vitro* padaugėja oligodendrocitų – skatinama remielinizacija.

Atlikti tyrimai

FREEDOMS [6–8] tyrimas parodė, kad per dvejus metus pacientams reikšmingai sumažėjo RRIS recidyvų skaičius, sulėtėjo ligos progresavimas ir naujų demielinizacijos židinių atsiradimas (lentelė). TRANSFORMS kohortinio tyrimo metu fingolimodas buvo lygintas su interferonu-1a [9, 10]. Tyrimas atskleidė, kad fingolimodas efektyviau retino RRIS atkryčius, taip pat parodė ir geresnius MRT rezultatus. Kita vertus, fingolimodas pasižymi rimtais šalutiniais reiškiniais, tokiais kaip opurtunistinė *Varicella zoster* viruso infekcija [11], kepenų pažeidimas, limfocitopenija, tinklainės geltonosios dėmės edema. Svarbu tai, kad pirmą kartą vartojant fingolimodą, gali išsivystyti bradikardija, sutrikti atrioventrikulinis laidumas (bradikardija, prailgėjęs QT intervalas), ypač per pirmąsias šešias valandas nuo vaisto vartojimo pradžios. Taigi, prieš pradėdant skirti fingolimodą, būtina imtis specialių atsargumo priemonių [12, 13]:

- užrašyti EKG prieš pirmą dozę ir praėjus šešioms valandoms po pirmosios dozės; pirmas šešias valandas kas valandą matuoti širdies susitraukimų dažnį ir kraujospūdį; esant galimybei, monitoravimo metu registruoti nuolatinę EKG;
- atlikti bendrą kraujo tyrimą (BKT) praėjus trimis mėnesiams po vaisto paskyrimo, o vėliau bent kartą per metus – limfocitopenijos profilaktikai;
- prieš pradėdant gydymą fingolimodu, ištirti pacientų imuniteto būklę prieš vėjaraupius; jeigu pacientas nesirgęs, rekomenduoti pasiskiepyti;

- prieš pradėdant gydymą, skirti oftalmologo apžiūrą ir stebėti 3–4 mėnesius nuo gydymo pradžios;
- stebėti kepenų rodiklius 1, 3, 6, 9 ir 12 mėnesių nuo gydymo pradžios ir reguliariai vėliau.

DIMETILFUMARATAS (TECFIDERA®)

Tai yra pirmos eilės peroralinis vaistas, skirtas recidyvuojančiai remituojančiai išsėtinei sklerozei gydyti, kai pacientas netoleruoja pirmo pasirinkimo imunomoduliuojančių preparatų (glatiramero acetato, -interferonų, teriflunomido) arba ligos eiga yra aktyvi recidyvuojanti remituojanti.

Veikimo mechanizmas

Dimetilfumaratas (DMF) yra uždelsto veikimo preparatas, žarnyne metabolizuojamas į aktyvią vaisto formą – monometilfumaratą. DMF priešūždegiminis ir antioksidacinis poveikis pasireiškia mažinant cirkuliuojančių T limfocitų skaičių, taip pat į CNS patenkančių T limfocitų skaičių. Procesas aiškinamas hipotezėmis, kad T limfocitai yra nukreipiami į kitas organizmo vietas arba aktyvuojama reaktyvių T limfocitų apoptozė. DMF taip pat pasižymi savybe modifikuoti T limfocitų diferenciaciją. Yra duomenų, kad dimetilfumarato poveikiu yra sukeliama Th1 ir Th17 limfocitų diferenciacija į Th2 limfocitų fenotipą. Th1 ir Th17 yra prouždegiminiai limfocitai, kurie atlieka svarbų vaidmenį išsėtinės sklerozės patogenezėje. Th2 limfocitų fenotipas atvirkščiai – pasižymi priešūždegiminiu veikimu. Pakitus limfocitų diferenciacijos kryptį, daugiau sintezuojama apsauginių interleukinų IL-4, IL-5 ir IL-10, sumažėja IFN- produkcija [14–16], taip slopinant uždegiminį procesą CNS.

Atlikti tyrimai

Per dvejus pagrindinių 3 fazės klinikinių tyrimų (DEFINE ir CONFIRM) metus ligonių, sergančių recidyvuojančia remituojančia IS, gydymas DMF reikšmingai sumažino ligos aktyvumą, suretino paūmėjimų dažnį, sulėtino ligos progresiją vertinant tiek klinikinius, tiek MRT rezultatus (lentelė). Be to, gydymas DMF buvo gana saugus. DEFINE ir CONFIRM tyrimų tęsinys ENDORSE tyrimas dar kartą patvirtino, kad ligonių, sergančių RRIS, gydymas DMF yra susijęs su mažu ligos aktyvumu, taip parodant ilgalaikę gydymo DMF naudą ir preparato saugumą [16, 17].

TERIFLUNOMIDAS (AUBAGIO®)

Teriflunomidas yra peroralinis imunomoduliuojantis vaistas, skirtas RRIS gydyti.

Veikimo mechanizmas

Teriflunomidas yra aktyvus leflunomido, vaisto, skirto reumatoidiniam artritui gydyti, metabolitas. Nors tikslus

šio vaisto veikimo mechanizmas nėra iki galo aiškus, žinoma, kad teriflunomidas inhibuoja fermentą dihidroorotatdehidrogenazę (DHODH) [18]. DHODH – mitochondrijų fermentas, atsakingas už pirimidinų *de novo* sintezę, kurie yra būtini DNR ir RNR sintezei, bei ląstelių proliferacijai. Šio fermento užblokavimas sukelia citostatinį efektą aktyvuotiems T ir B limfocitams, todėl slopinamas uždegiminis procesas [19, 20]. Įdomu tai, kad net ir citostatiškai veikiant T ir B limfocitus, pacientams, vartojantiems šį vaistą, reikšmingas imunodeficitas nepasireiškia. Vaistas veikia tik proliferuojančius aktyvuotus limfocitus, tačiau nepažeidžia esančių ramybės fazėje, taip pat ir hematopoetinių ląstelių. Pirimidinų gamybos inhibicija sutrikdo ne tik DNR ir RNR sintezę, bet ir kitus procesus, pavyzdžiui, fosfolipidų gamybą, taip dar labiau slopindama uždegimą palaikančių ląstelių aktyvaciją ir proliferaciją. Dėl DHODH slopinimo sutrinka uždegiminių citokinų IL-6, IL-8 ir monocitų chemotaktinio proteino (MCP-1) gamyba. IL-6 trūkumas tiesiogiai susijęs su prouždegiminiu Th17 limfocitų kiekiu sumažėjimu. IL-8 veikia kaip chemotaktinis faktorius monocitams ir neutrofilams, o MCP-1 yra būtinas monocitų ir T limfocitų migracijai į CNS, todėl šių procesų sutrikdymas yra labai svarbus, siekiant užkirsti kelią IS patogeneziniam procesui. Yra nemažai duomenų apie teriflunomido poveikį limfocitams, tačiau, kaip šis vaistas veikia mikroglijos ląsteles, kol kas tyrinėta tik *in vitro* [18–20].

Atlikti tyrimai

Teriflunomido efektyvumui ir saugumui įvertinti atliktos studijos rodo, kad teriflunomidas yra efektyvus vaistas (lentelė). TEMSO tyrimo metu nustatyta, kad teriflunomidas sumažina recidyvų skaičių, taip pat negalios progresavimą ir ligos aktyvumą. TENERE studijos metu nustatyta, kad teriflunomidas efektyvumu nenusileidžia interferonui -1a. Taip pat nustatyta, kad gydymo šiais vaistais nesėkmės tikimybė yra panaši. Dažniausi teriflunomido šalutiniai reiškiniai yra galvos skausmas, alanininės aminoransferazės (ALAT) padidėjimas kraujyje, alopecija, pykinimas ir vėmimas. Retai pasitaiko periferinė neuropatija, hipertenzija, odos bėrimas [21–23].

IMUNOGENETIKA IR ŠALUTINIS VAISTŲ POVEIKIS

Pacientų atsakas į gydymą ir tikimybė išsivystyti šalutinėms reakcijoms skiriasi. Nustatyta, kad imlumas tam tikrų vaistų poveikiui ir polinkis išsivystyti sunkioms šalutinėms reakcijoms yra nulemtas genetinių veiksnių, ypač HLA alelių [24, 25]. Polimorfiniai genų variantai HLA regione lemia kylančias problemas dėl vaistų saugumo, taip pat ir mirtingumą. Tai aktualu ne tik kalbant apie imunomoduliuojančius vaistus, bet ir, pavyzdžiui, apie vaistus nuo epilepsijos (VNE). Vartojant karbamazepiną (CBZ), daugiau nei 10 % pacientų būdingos šalutinės reakcijos, pasireiškiančios odoje [26]. HLA-B*15:02 alelis, labiau

būdingas Pietryčių Azijos gyventojų populiacijoms, lemia Stevens-Johnson (SJS) ir toksinės epidermio nekrolizės (TEN) pasireiškimą vartojant CBZ. Siekiant išvengti nepageidaujamo CBZ poveikio, regionuose, kuriuose būdingas šio alelio paplitimas, prieš skiriant CBZ, rekomenduojama atlikti genotipavimą [27]. Europos gyventojams būdingas HLA-A*31:01 alelis yra susijęs su lengvesnėmis šalutinėmis reakcijomis: makulopapuline egzantema ir hipersensityvumu [28, 29].

IMUNOMODULIUOJANČIŲ VAISTŲ RYŠYS SU HLA ALELIAIS

HLA regione esantys su imuniniu atsaku susiję genai lemia genetinius polimorfizmus, susijusius su polinkiu atsirasti šalutinėms vaistų reakcijoms, taip pat turi reikšmės ir vaisto efektyvumui. Kol kas daugiausia duomenų yra sukaupta tiriant pacientus, vartojančius injekcinę terapiją, tačiau galime daryti prielaidą, kad ateityje bus atlikta daugiau imunogenetinių tyrimų ir su peroraliniais imunomoduliuojančiais vaistais.

Nustatyta, kad su natalizumabo vartojimu susijusios anafilaksinės reakcijos būdingos pacientams, turintiems DRB1*13 ir DRB1*14 alelius, tačiau DRB1*15 alelis pasižymi priešingu – protekcinu poveikiu [30].

Dar 2001 m. buvo nustatyta, kad su glatiramero acetatu (GA) yra susijęs DRB1*1501 alelis. Jį turintys pacientai pasižymi geresniu atsaku į gydymą GA [31]. Vėlesnės studijos patvirtino, kad DRB1*1501 alelio nešiotojams būdingas mažesnis recidyvų skaičius, tačiau buvo papildyta, kad geresnis atsakas į gydymą būdingas tik homozigotiniams pacientams [32]. Taip pat buvo nagrinėtas HLA-DR ir HLA-DQ alelių bei jų haplotipų ryšys su GA terapijos efektyvumu. Tam tikrų alelių buvimas ir įvairūs jų deriniai lemia, ar pacientas iš viso bus imlus šiai terapijai. Pavyzdžiui, DR17 ir DQ6 alelių buvimas lemia teigiamą atsaką į gydymą GA, o DR15 ir DQ6 aleliai lemia, kad gydymas nebus efektyvus [33].

Dalies pacientų, vartojančių beta interferonus (IFN β), kraujyje galima rasti vaistą neutralizuojančių antikūnų (NAbs, angl. *neutralizing anti-drug antibodies*). Esant dideliems šių antikūnų titrams, yra blokuojamas IFN β veikimas, todėl mažėja terapinis vaisto efektas [34]. Šiuos antikūnus gamina B limfocitai, apykaitoje dalyvaujant CD4 T limfocitams, kurie tiesiogiai susiję su HLA II klasės molekulėmis [35]. Nustatyta, kad HLA-DRB1*0401 ir HLA-DRB1*0408 nešiotojams būdinga padidėjusi rizika produkuoti IFN β neutralizuojančius antikūnus. Taip pat nustatyta, kad HLA-DRB1*04:01 ir HLA-DRB1*04:08 aleliai lemia interferonus neutralizuojančių antikūnų atsiradimą, o HLA-DRB1*04:16 lemia šių antikūnų gamybą [36, 37]. Dar išsamesnių tyrimų metu rastos asociacijos tarp HLA alelių ir IFN β rūšių. Pacientams, vartojantiems IFN β -1a, HLA-DRB1*15 buvimas lemia aukštus IFN β neutralizuojančių antikūnų titrus, tačiau vartojantiems IFN β -1b yra svarbus kitas – HLA-DRB1*04 alelis [38].

TINKAMIAUSIO VAISTO PASKYRIMAS

Imunomoduliuojančio gydymo galimybės vis plečiasi, tačiau tinkamiausio pacientui vaisto paieškos kartais būna išties sudėtingos. Palyginus su injekciniais preparatais, peroraliniai vaistai pasižymi netgi geresniu IS recidyvus retinančiu poveikiu, tačiau ligos progresavimas MRT vaizduose išlieka panašus. Teriflunomido poveikis, mažinant IS recidyvų skaičių, yra silpnesnis, lyginant su fingolimodu ir dimetilfumaratu, tačiau prilygsta injekciniams IFN β ir GA. Vis dėlto, analizuojant MRT vaizdus, ligos progresavimas, vartojant teriflunomidą, yra panašus į progresavimą, vartojant IFN β , tačiau pranoksta GA. Dimetilfumaratas efektyviai retina IS recidyvus ir veiksmingumu lyginamas su fingolimodu, taip pat šie du preparatai panašiai veikia ir lyginant MRT vaizdus. Be to, stabdant naujų demielinizacijos židinių atsiradimą arba esamų didėjimą, lyginant MRT vaizdų dinamiką, DMF beveik nenusileidžia natalizumabui efektyvumu. Taigi, vertinant esamus literatūros duomenis, galima teigti, kad fingolimodas ir dimetilfumaratas šiuo metu yra laikomi veiksmingiausiais geriamaisiais imunomoduliuojančiais vaistais (lentelė) [21–23].

Siekiant užtikrinti geriausią vaisto parinkimą pacientui, svarbu atsižvelgti ir į vaisto šalutinius poveikius. Visi vaistai išsėtinei sklerozei gydyti pasižymi tam tikromis nepageidaujamomis reakcijomis (lentelė). Dažniausiai vaisto skyrimas yra personalizuotas, siekiama užtikrinti kuo didesnę paciento komfortą. Kadangi polinkis išsivystyti šalutinėms reakcijoms yra nulemtas ir genetiškai, išsamesni imunogenetiniai vaistų tyrimai yra labai svarbūs siekiant paskirti tinkamiausią gydymą.

Duomenų apie genetinių variacijų įtaką geriamiesiems IS vaistams kol kas sukaupta nedaug. Atliktos vos kelios studijos su teriflunomidu ir fingolimodu. Nustatyta, kad S1P $_1$ receptoriaus genetiniai polimorfizmai, kuriuos lemia *missence* tipo mutacijos tam tikruose transmembraniniuose baltymuose, keičia receptoriaus funkciją. Taip keičiamas ne tik fingolimodo poveikis, šis veiksnys taip pat gali būti laikomas ir rizikos faktoriumi išsivystyti IS [39].

IŠVADOS

Visi trys vaistai veikia imuninę sistemą, slopindami autoimuninę uždegimą CNS, sutrikdydami skirtingas jo patogenezės grandis. Peroralinių vaistų atsiradimas klinikinėje praktikoje praturtina individualaus gydymo parinkimo galimybę pacientams, ypač tiems, kurie netoleruoja tam tikro gydymo, arba nėra pasiektas norimas terapinis efektas. Tai ypač svarbu IS, kurios pasireiškimas ir atsakas į gydymą gali būti labai įvairūs. Turint platų vaistų pasirinkimą, vertinant paciento ligos eigą ir atsaką į paskirtą gydymą, nepasiekus norimo ir tikintis geresnių rezultatų, gydymą galima keisti. Tai labai svarbu, nes nešvaistomos lėšos neefektyviam gydymui, taip pat taupomas paciento laikas, siekiant užkirsti kelią negalios progresavimui.

Apibendrinę galime teigti, kad, klinikinių tyrimų duomenimis, teriflunomidas yra mažiau efektyvus nei dimetil-fumaratas ir fingolimodas, tačiau gydymo taktikos parinkimą turėtų lemti individuali klinikinė situacija. Vertinant efektyvumą, visada reikia atsižvelgti į šalutinių poveikių riziką, todėl reikalingos ilgalaikės studijos šių vaistų veikimo mechanizmų subtilybėms ir šalutiniams poveikiams išsiaiškinti bei registruoti. Imunogenetinių IS tyrimų kryptis yra viena svarbiausių, siekiant išsiaiškinti IS patogenezę, taip pat ir papildomo pacientų ištyrimo prieš skiriant gydymą tikslingumą.

Literatūra

1. La Mantia L, Tramacere I, Firwana B, et al. Fingolimod for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 4: CD009371. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009371.pub2>
2. Mandala S, Hajdu R, Bergstrom J, Quackenbush E, Xie J, Milligan J, et al. Alteration of lymphocyte trafficking by sphingosine-1-phosphate receptor agonists. *Science* 2002; 296(5566): 346–9. <https://doi.org/10.1126/science.1070238>
3. Brinkmann V, Davis MD, Heise CE, Albert R, Cottens S, Hof R, et al. The immune modulator FTY720 targets sphingosine 1-phosphate receptors. *J Biol Chem* 2002; 277(24): 21453–7. <https://doi.org/10.1074/jbc.C200176200>
4. Brinkmann V, Cyster JG, Hla T. FTY720: sphingosine 1-phosphate receptor-1 in the control of lymphocyte egress and endothelial barrier function. *Am J Transplant* 2004; 4(7): 1019–25. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2004.00476.x>
5. Oo ML, Thangada S, Wu MT, Liu CH, Macdonald TL, Lynch KR, et al. Immunosuppressive and anti-angiogenic sphingosine 1-phosphate receptor-1 agonists induce ubiquitinylation and proteasomal degradation of the receptor. *J Biol Chem* 2007; 282(12): 9082–9. <https://doi.org/10.1074/jbc.M610318200>
6. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362(5): 387–401. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0909494>
7. Kappos L, O'Connor P, Radue EW, et al. Long-term effects of fingolimod in multiple sclerosis: the randomized FREEDOMS extension trial. *Neurology* 2015; 84(15): 1582. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001462>
8. Calabresi PA, Radue E-W, Goodin D, Jeffery D, Rammohan KW, Reder AT, et al. Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2014; 13(6): 545–56. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70049-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70049-3)
9. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362: 402–15. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0907839>
10. Cohen JA, Khatri B, Barkhof F, et al. Long-term (up to 4.5 years) treatment with fingolimod in multiple sclerosis: results from the extension of the randomised TRANSFORMS study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; 87(5): 468–75. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2015-310597>
11. Arvin AM, Wolinsky JS, Kappos L, et al. Varicella-zoster virus infections in patients treated with fingolimod: risk assessment and consensus recommendations for management. *JAMA Neurol* 2015; 72(1): 31–9. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2014.3065>
12. FDA Drug Safety Communication: Revised recommendations for cardiovascular monitoring and use of multiple sclerosis drug Gilenya (fingolimod). May 15, 2012. www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm303192.htm.
13. www.pharma.us.novartis.com/product/pi/pdf/gilenya.pdf (cited 2012 May 15).
14. Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 367(12): 1087–97. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1206328>
15. Gold R, Kappos L, Arnold DL, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 367(12): 1098–107. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1114287>
16. Xu Z, Zhang F, Sun F, et al. Dimethyl fumarate for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (4): CD011076. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011076.pub2>
17. Lehmann-Horn K, Penkert H, Grein P, et al. PML during dimethyl fumarate treatment of multiple sclerosis: how does lymphopenia matter? *Neurology* 2016; 87(4): 440–1. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002900>
18. O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2011; 365(14): 1293–303. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1014656>
19. He D, Zhang C, Zhao X, et al. Teriflunomide for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 3: CD009882. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009882.pub3>
20. Confavreux C, O'Connor P, Comi G, et al. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2014; 13(3): 247–56. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70308-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70308-9)
21. Bruneau JM, Yea CM, Spinella-Jaegle S, Fudali C, Woodward K, Robson PA, et al. Purification of human dihydroorotate dehydrogenase and its inhibition by A77 1726, the active metabolite of leflunomide. *Biochem J* 1998; 336(Pt 2): 299–303. <https://doi.org/10.1042/bj3360299>
22. Herrmann ML, Schleyerbach R, Kirschbaum BJ. Leflunomide: an immunomodulatory drug for the treatment of rheumatoid arthritis and other autoimmune diseases. *Immunopharmacology* 2000; 47(2–3): 273–89. [https://doi.org/10.1016/S0162-3109\(00\)00191-0](https://doi.org/10.1016/S0162-3109(00)00191-0)
23. Rückemann K, Fairbanks LD, Carrey EA, Hawrylowicz CM, Richards DF, Kirschbaum B, et al. Leflunomide inhibits pyrimidine de novo synthesis in mitogen-stimulated T-lymphocytes from healthy humans. *J Biol Chem* 1998; 273(34): 21682–91. <https://doi.org/10.1074/jbc.273.34.21682>
24. Pirmohamed M. Pharmacogenetics: past, present and future. *Drug Discov Today* 2011; 16(19–20): 852–61. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2011.08.006>
25. Yip VL, Alfirevic A, Pirmohamed M. Genetics of immune-mediated adverse drug reactions: a comprehensive and clinical review. *Clin Rev Allergy Immunol* 2015; 48(2–3): 165–75. <https://doi.org/10.1007/s12016-014-8418-y>
26. Yip VL, Marson AG, Jorgensen AL, Pirmohamed M, Alfirevic A. HLA genotype and carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions: a systematic review. *Clin Pharmacol Ther* 2012; 92(6): 757–65. <https://doi.org/10.1038/clpt.2012.189>

27. Ferrell PB Jr, McLeod HL. HLA-B*1502 and risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: US FDA recommendations. *Pharmacogenomics* 2008; 9(10): 1543–6. <https://doi.org/10.2217/14622416.9.10.1543>
28. McCormack M, Alfrevic A, Bourgeois S, Farrell JJ, Kasparavičiūtė D, Carrington M, et al. HLA-A*3101 and carbamazepine-induced hypersensitivity reactions in Europeans. *N Engl J Med* 2011; 364(12): 1134–43. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1013297>
29. Ozeki T, Mushirola T, Yowang A, Takahashi A, Kubo M, Shirakata Y, et al. Genome-wide association study identifies HLA-A*3101 allele as a genetic risk factor for carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions in Japanese population. *Hum Mol Genet* 2011; 20(5): 1034–41. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddq537>
30. de la Hera B, Urcelay E, Brassat D, Chan A, Vidal-Jordana A, Salmen A, et al. Natalizumab-related anaphylactoid reactions in MS patients are associated with HLA class II alleles. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2014; 1(4): e47. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000047>
31. Fusco C, Andreone V, Coppola G, Luongo V, Guerini F, Pace E, et al. HLA-DRB1*1501 and response to copolymer-1 therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology* 2001; 57(11): 1976–9. <https://doi.org/10.1212/WNL.57.11.1976>
32. Gross R, Healy BC, Cepok S, Chitnis T, Khoury SJ, Hemmer B, et al. Population structure and HLA DRB1 1501 in the response of subjects with multiple sclerosis to first-line treatments. *J Neuroimmunol* 2011; 233(1–2): 168–74. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2010.10.038>
33. Dhib-Jalbut S, Valenzuela RM, Ito K, Kaufman M, Ann Picone M, Buyske S. HLA DR and DQ alleles and haplotypes associated with clinical response to glatiramer acetate in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2013; 2(4): 340–8. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2013.02.005>
34. Sominanda A, Hillert J, Fogdell-Hahn A. In vivo bioactivity of interferon-beta in multiple sclerosis patients with neutralising antibodies is titre-dependent. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79(1): 57–62. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2007.122549>
35. Sundberg EJ, Deng L, Mariuzza RA. TCR recognition of peptide/MHC class II complexes and superantigens. *Semin Immunol* 2007; 19(4): 262–71. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2007.04.006>
36. Hoffmann S, Cepok S, Grummel V, Lehmann-Horn K, Hackermüller J, Stadler PF, et al. HLA-DRB1*0401 and HLA-DRB1*0408 are strongly associated with the development of antibodies against interferon-therapy in multiple sclerosis. *Am J Hum Genet* 2008; 83(2): 219–27. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2008.07.006>
37. Buck D, Cepok S, Hoffmann S, Grummel V, Jochim A, Berthele A, et al. Influence of the HLA-DRB1 genotype on antibody development to interferon beta in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2011; 68(4): 480–7. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2011.65>
38. Link J, Lundkvist Ryner M, Fink K, Hermanrud C, Lima I, Brynedal B, et al. Human leukocyte antigen genes and interferon beta preparations influence risk of developing neutralizing anti-drug antibodies in multiple sclerosis. *PLoS One* 2014; 9(3): e90479. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0090479>
39. Obinata H, Gutkind S, Stitham J, Okuno T, Yokomizo T, Hwa J, et al. Individual variation of human S1P1 coding sequence leads to heterogeneity in receptor function and drug interactions. *J Lipid Res* 2014; 55(12): 2665–75. <https://doi.org/10.1194/jlr.P054163>

A. Ovčiniškova, R. Kizlaitienė

MULTIPLE SCLEROSIS: OVERVIEW OF ORALLY ADMINISTERED DISEASE-MODIFYING DRUGS. DO GENETICS INFLUENCE THE SUCCESS OF TREATMENT?

Summary

Multiple sclerosis (MS) is the main cause of acquired neurological disability in the young people. In MS treatment, disease modifying therapies (DMTs) are essential to reduce disease progression by suppressing the inflammatory response responsible for promoting lesion formation. Injectable (Interferons and Glatiramer acetate) and infusion (Natalizumab, Alemtuzumab) therapies are both effective however rather exhausting for patients. Recently, in addition to the injectable and infusion DMTs, new orally administered drugs have been approved for MS therapy: fingolimod, dimethyl fumarate, and teriflunomide. These drugs act with different mechanisms on the immune system and are more comfortable for MS patients. In this review we provide a systematic description of the new oral drugs fingolimod, dimethyl fumarate and teriflunomide and also introduce the influence of polymorphic gene variants in the Human Leukocyte Antigen region on the risk of developing MS and its progression and effectiveness of DMTs.

Keywords: multiple sclerosis, orally administered drugs, fingolimod, dimethyl fumarate, teriflunamide, human leukocyte antigen.

Gauta:
2019 02 09

Priimta spaudai:
2019 02 24