

MULTIPLĀS SKLEROZES RACIONĀLAS FARMAKOTERAPIJAS REKOMENDĀCIJAS ZĀĻU IEGĀDES KOMPENSĀCIJAS SISTĒMAS IETVAROS

Rekomendācijas sagatavotas darba grupā: Latvijas Neurologu biedrības Demielinizējošo slimību paneļa vadītāja un LJMC Multiplās sklerozes centra vadītāja M. Mētra, Veselības ministrijas, Veselības obligātās apdrošināšanas valsts aģentūras un Zāļu cenu valsts aģentūras speciālisti.

1. Ievads

Multiplā skleroze (MS) ir centrālās nervu sistēmas (CNS) autoimūna iekaisīga slimība, ar kuru saslimst pārsvarā jauni cilvēki: 60-70% pacientu ir 18-30 gadu vecumā, 10-15% pacienti-30-50 gadu vecumā, 5-8% bērnu un pusaudžu vecumā un mazāk par 5% - vecumā pēc 50 gadiem. Sievietes saslimst biežāk nekā vīrieši – attiecība ir 1,5:1. Latvijā pēc Latvijas Jūras medicīnas centra (LJMC) Multiplās sklerozes centra datiem), līdzīgi kā citās Austrumeiropas valstīs, saslimstība ar MS ir apmēram 60-70 gadījumi uz 100 000 iedzīvotāju, t.i., apmēram 2500 slimnieku. Tā ir viens no jaunu cilvēku visbiežākajiem invaliditātes cēloņiem. Katrs otrais neārstētais MS slimnieks apmēram 12 gadu laikā no saslimšanas sākuma kļūst par smagu invalīdu, kas nevar pārvietoties bez citu palīdzības, zaudē spējas piedalīties sabiedriskās dzīves aktivitātēs. Slimība ietekmē ne tikai paša slimnieka, bet arī viņa tuvinieku dzīvi.

Izmaksu ziņā (diagnostika, ārstēšana un rehabilitācija) MS ir viena no dārgākajām neiroloģiskām slimībām, tās izmaksas tieši korelē ar izvērstās pacienta neiroloģiskā stāvokļa novērtējuma skalas (EDSS) pieaugumu. Pēc Eiropas ekonomisko pētījumu datiem 2000.gadā un Lietuvas MS asociācijas pētījumu datiem 2001.gadā, analizējot tiešās un netiešās MS izmaksas, ir pierādīts, ka savlaicīgi agrīnā slimības fāzē nepielietojot adekvātus imūnsistēmu modulējošus aģentus, kas samazina slimības recidīvu biežumu un līdz ar to slimības progresu un invaliditātes attīstību, ikgadējās izmaksas pieaug 5 reizes. Progresējot slimībai, sakarā ar invaliditāti un rehabilitācijas izdevumiem paralēli pieaug arī sociālās izmaksas.

2. Rekomendāciju izstrādāšanas mērķis

Multiplai sklerozei raksturīga liela simptomu, pazīmju un slimības norises mainība. Tās norise var būt bez klīniski manifestētiem simptomiem, bet ar tipiskiem demielinizējošiem

perēkļiem galvas un muguras smadzenēs magnētiskās rezonanses (MR) attēlos, kā arī ar tipisku slimības simptomu un bojājuma perēkļu mainību laikā un vietā un individuālu slimības norisi katram pacientam atsevišķi. Minētie faktori apgrūtina agrīnu, precīzu slimības diagnostiku un dažkārt pat paiet vairāki gadi līdz MS diagnozes apstiprināšanai. Ir svarīga agrīno MS simptomu atpazīšana ģimenes ārstu un neirologu praksē un savlaicīga pacientu novirzīšana diagnozes precizēšanai un ārstēšanai uz specializēto MS centru.

Rekomendāciju izstrādāšanas mērķis ir sekmēt sadarbību starp ģimenes ārstiem un neirologiem MS diagnosticēšanā, kā arī nodrošināt izmaksu efektīvu zāļu izrakstīšanu MS pacientiem, tādējādi uzlabojot kopējo ārstēšanas kvalitāti un samazinot neracionālu zāļu lietošanu.

3. Rekomendāciju izstrādāšanas metodoloģija

Rekomendācijas izstrādātas, pamatojoties uz:

- Eiropas Ārstēšanas un Izpētes Komitejas (ECTRIMS) rekomendācijām (1999.gads),
- Amerikas Neiroloģijas Akadēmijas un MS padomes klīniski praktiskām vadlīnijām (2002.gads),
- pierādījumiem balstītas medicīnas principiem.

4. MS norises tipi un vērtējums

MS etioloģija nav zināma, bet ir skaidri definētas slimības patoģenētiskās attīstības fāzes: iekaisums → mielīna apvalka zudums (demielinizācija) → aksonu zudums → neirodeģeneratīvas izmaiņas → smadzeņu atrofijas attīstība. Klīniski katrai fāzei ir atbilstoša neiroloģisko traucējumu dinamika.

Pēc slimības norises tipa iedala:

1. Remitējoši- recidivējoša (RR MS)- slimības sākuma fāze līdz 70-80% no visiem pacientiem. Savlaicīgi un adekvāti neārstējot, šāds norises tips saglabājas tikai 30-40% pacientu, bet pēc 5 gadiem tikai 5%.

2. Sekundāri progresīva (SP MS) ar vai bez recidīviem- kā pārejas fāze no RR MS, kad CNS attīstās neatgriezenisks nervu šķiedru demielinizējošs process, kam seko aksonu zudums, neirodeģeneratīvas izmaiņas, smadzeņu atrofija. Klīniski izpaužas ar lēcienuveidīgi vai pakāpeniski progresīvi pieaugošiem vietā un laikā izkaisītiem neiroloģiskiem funkciju

traucējumu simptomiem, progresējošu invaliditāti.

3. Primāri progresīva (PP MS), kad slimība progresē jau no saslimšanas sākuma un pagaidām ārstēšana ir neefektīva.

Slimības progresēšanu un invaliditātes attīstību vērtē pēc Starptautiskās, t.s. Kurtzkes, izvērtētās pacienta neiroloģiskā stāvokļa novērtējuma skalas (EDSS):

- EDSS 1-4.0 – pacienti bez invaliditātes ar dažādas pakāpes viegliem neiroloģisko funkciju traucējumiem,
- EDSS 4.5-5.5- pacienti ar mēreni izteiktām invaliditātes pazīmēm,
- EDSS 6.0-7.5- pacienti ar izteiktu invaliditāti, kuri pārvietojas ar palīgierīcēm,
- EDSS 8.0- 9.5 –guloši, kopjami pacienti,
- EDSS 10- nāve.

5. MS diagnostiskie kritēriji

MS diagnostikai jābūt kompleksai, pamatojoties uz klīnisko simptomātiku, MR izmeklējumu, likvora un redzes izsaukto potenciālu (RIP) rezultātiem.

2001.gadā Starptautiskais MS diagnostikas panelis (IPDMS) apstiprināja jaunus MS diagnostiskos kritērijus jeb t.s. McDonald kritērijus. To galvenais uzdevums ir objektivizēt MS perēkļu disemināciju (izplatību) vietā un laikā, vienlaicīgi diagnostikā integrējot klīnisko, paraklīnisko un MR atradni. Tas dod iespēju MS diagnozi apstiprināt pacientiem ar dažādām klīniskām izpausmēm, kā klīniski izolētus simptomus (KIS), tā arī tipisku RR un progresējošu (SP vai PP) norisi bez skaidrām remisijām un eksacerbācijām. Pēc šiem kritērijiem var skaidri definēt:

1. ir/nav tipiska MS,
2. aizdomu MS pacientiem, kuriem ir risks saslimt ar MS, bet klīnika nepilnīgi atbilst diagnostiskiem kritērijiem, un ir nepieciešama novērošana dinamikā.

Lēkme (eksacerbācija, recidīvs, uzliesmojums) ir neiroloģisko traucējumu epizode, kas ilgst vismaz 24 stundas. Lēkmi apstiprina ar subjektīvām pacienta sūdzībām un objektīvo klīnisko atradni, kas raksturīga MS.

Svarīgi izslēgt “pseudolēkmi” ar neiroloģisko simptomu svārstībām (esošo MS klīnisko simptomu svārstības diennakts laikā, piemēram, spasticitātes izmaiņas). Vienkārša paroksizmāla lēkme nav vērtējama kā MS uzliesmojums, bet, ja paroksismi atkārtojas 24 stundu laikā – tā vērtējama kā uzliesmojums.

Laiks starp lēkmēm – vismaz 30 dienas no 1.epizodes sākuma līdz 2.epizodes sākumam.

Magnētiskās rezonanses (MR) izmeklējumi:

- objektivizē perēkļu disemināciju gan vietā, gan laikā,
- cieši integrējas ar klīniskiem un paraklīniskiem izmeklējumiem,
- atvieglo MS diagnostiku pacientiem ar dažādu slimības izpausmi, ietverot gan monosimptomātisku (KIS), gan remitējoši- recidivējošu, gan sekundāri vai primāri progresējošu norisi.

Likvora analīze- izmaiņas likvorā liecina par perēkļu iekaisīgo raksturu, oligoklonālie IgG liecina par MS imunoloģiski noritošu procesu.

Redzes izsauktie potenciāli (RIP) tiek pielietoti redzes nerva neirīta diagnostikā. Pozitīvu RIP gadījumā ir aizkavēti potenciāli, bet viņu forma saglabāta.

6. MS ārstēšanas mērķi

- novērst iekaisuma procesu CNS,
- aizkavēt demielinizāciju,
- veicināt remielinizāciju,
- attālināt neurodeģeneratīvās izmaiņas, aksonu zudumu un smadzeņu atrofijas veidošanos,
- aizkavēt un samazināt slimības recidīvu biežumu un izteiktības pakāpi,
- attālināt laiku starp atsevišķiem recidīviem,
- aizkavēt slimības progresēšanu,
- attālināt invaliditātes attīstību (pēc EDSS).

7. Ambulatorajā ārstēšanā lietojamo medikamentu izvēle

Methylprednisolonum (ATC kods H02AB04)

Standarta MS ārstēšana aprobežojas ar metilprednizolona (MP) pulsa terapijas pielietošanu pie paasinājumiem 2-3 un vairāk reizes gadā. Metilprednizolonam ir pretiekaisuma un imūnsupresējoša darbība.

MP terapijas indikācijas pie MS:

- pirmreizēji diagnosticēti klīniski izolēti simptomi,
- RR vai SP MS klīnisks un/vai imunoloģisks paasinājums,
- Magnētiskās rezonanses izmeklējumos atrasti aktīvi, kontrastvielu (*gadolinium*) uzkrājoši, demielinizējoši perēkļi galvas un muguras smadzenēs

MP pulsa terapija reducē akūto slimības iekaisuma fāzi, mazinot paasinājuma radītos neiroloģiskos traucējumus, taču neaptur autoimūnā procesa tālāko attīstību.

Imūnmodulējošie un imūnsupresīvie medikamenti

Plaši starptautiski pētījumi jau kopš 1993.gada ir pierādījuši, ka agrīna MS terapija ar imūnmodulējošiem preparātiem izmaina slimības norisi (4-20):

- mazina MS eksacerbāciju biežumu un izteiktības pakāpi par 32-52%,
- palielina brīvo periodu starp paasinājumiem par 75%,
- attālina invaliditāti par 6,25 gadiem,
- samazina MR aktīvo perēkļu skaitu līdz 98%,
- samazina hospitalizācijas biežumu un aktīvo MP pulsa terapijas nepieciešamību par 75%,
- līdz 5 reizēm samazina ārstēšanas un rehabilitācijas izdevumus (1,2).

Pacientu ieslēgšanas kritēriji imūnmodulējošas un imūnsupresīvas terapija uzsākšanai:

1. vecums starp 18-55 gadiem (ar atsevišķiem izņēmumiem un terapeitiskās devas korekciju jaunākiem un vecākiem pacientiem),
2. precizēta MS diagnoze atbilstoši McDonald kritērijiem,
3. slimības norise atbilstoši RR ar klīniski izolētiem vai lēkmjveidīgi recidivējošiem izkaisītiem neiroloģisko funkciju traucējumiem vietā un laikā, vai SP MS ar recidīviem (līdz EDSS 5.5) un atkārtotos MR izmeklējumos aktīvu perēkļu klātbūtni vai perēkļu mainību dinamikā,
4. pacienta motivācija un līdzestība izvēlētajā terapijā

nepārtrauktai pielietošanai vairāku gadu garumā,

5. sievietēm- piekrišana lietot adekvātus kontracepcijas līdzekļus.

Izslēgšanas kritēriji:

1. cita neiroloģiska slimība, kas labāk izskaidro esošos neiroloģiskos traucējumus,

2. izslēgta primāri progresējoša slimības norise vai EDSS progress virs 6.0,

3. sirds slimības- dažāda veida nekontrolējamas aritmijas, kardiomiopātijas, stenokardija, iedzimtas sirds slimības,

5. smagas depresijas vai suīcīdi mēģinājumi anamnēzē,

6. smagas vai akūtas aknu, nieru, kaulu smadzeņu disfunkcijas, kas izpaužas ar laboratorisko rādītāju novirzēm (Hb<8.5g/dl, leikocītu skaits mazāks par $2.5 \times 10^9/l$, trombocītu skaits mazāks par $125 \times 10^9/l$, kreatinīns vairāk kā 180 mcmol/l, vairāk kā 3 reizes paaugstināts ASAT, vairāk kā 2 reizes paaugstināts bilirubīna līmenis),

7. neadekvāti kontrolēta vai ārstēta epilepsija,

8. zināma alerģija pret kontrastvielu, cilvēku albumīnu, mannitolu vai citiem medikamentiem un ķīmiskām vielām, smagas alerģiskas reakcijas vai slimības anamnēzē.

9. alkohola vai narkotisko vielu atkarība anamnēzē,

10. pacienta nespēja veikt pašinjekcijas vai citu personu veiktās injekcijas,

11. grūtniecība vai laktācija.

8. Imūnmodulējošo un imūnsupresīvo līdzekļu terapeitiskās indikācijas, pacientu grupas un lietošanas veidi

Interferonum beta 1b (BETAFERON) (ATC kods L03AB08)

- RR MS, EDSS 1.0-4.5,
- SP MS ar recidīviem, EDSS 4.5-5.5,
- cerebrāla un cerebrospināla slimības forma monosimptomu fāzē, RR MS ar biežiem recidīviem, slimības pāreja uz sekundāri progresīvu norisi un agrīnas sekundāri progresīvas norises ar recidīviem,
- multiperēklains laikā un vietā izkaisīts CNS bojājums MR izmeklējumos.

Lietošana: 250 μg subkutāni pārdienās.

Interferonum beta 1a (REBIF) (ATC kods L03AB07)

- RR MS, EDSS 1.5-4.5,
- cerebrāla un cerebrospināla slimības forma,
- nestabils imūnsistēmas stāvoklis ar tendenci uz celulārās imunitātes rādītāju aktivizēšanos perifērās asinīs,
- laikā un vietā izkaisīts multiperēklains CNS bojājums MR izmeklējumos ar aktīviem *gadolinium* uzkrājošiem demielinizējošiem perēkļiem.

Lietošana: 44 μg subkutāni 3 reizes nedēļā.

Interferonum beta 1a (AVONEX)

- RR MS sākuma stadijās ar klīniski izolētiem simptomiem un recidivējošiem monosimptomiem, EDSS 1.0-3.5,
- cerebrālā slimības forma,
- MR izmeklējumos agrīnai slimības stadijai raksturīgās demielinizējošas izmaiņas galvas smadzeņu baltajā vielā, nav *corpus callosum* atrofijas iezīmes.

Lietošana: 30 μg muskulāri 1 reizi nedēļā (ievadīšanas priekšrocības).

Glatirameri acetatum (COPAXONE) (ATC kods L03AX13)

- otrās līnijas imūnmodulējošs preparāts,
 - sensibilizēti pacienti gadījumā, kad jāpārtrauc *Interferonum beta* terapijas kurss sakarā ar beta interferonu neitralizējošo antivielu kritisku pieaugumu,
 - RR MS, EDSS 1.5-4.5,
 - cerebrāla un cerebrospināla slimības forma,
 - agrīna slimības fāze ar recidivējošiem monosimptomiem vai maz izteiktiem neiroloģiskiem traucējumiem,
 - MR izmeklējumos nenovēro galvas smadzeņu atrofijas veidošanos,
 - var izvērtēt pielietošanu pusaudžu vecumā.
- Lietošana: 20 mg subkutāni 1 reizi dienā.

Mitoxantronum (NOVANTRONE) (ATC kods L01DB07)

Imūnsupresīvs aģents

- agresīvi noritoša RR MS cerebrāla un cerebrospināla forma ar biežiem klīniskiem recidīviem un izteikti aktivizētiem imūnsistēmas rādītājiem,
- SP MS ar/bez recidīviem ar progresējošu invaliditātes attīstību un ilgstoši aktivizētiem imūnsistēmas rādītājiem,
- kombinētā terapijā ar *Interferonum beta* preparātiem pie nepietiekošas imūnsistēmas supresijas,
- progresējošs aktīvo perēkļu skaita un lieluma palielinājums MR attēlos.

Lietošana: 12 mg uz m² ķermeņa virsmas vienu reizi 3 mēnešos līdz kopējai kursa devai 96 mg uz m² ķermeņa virsmas.

9. Terapijas efektivitātes kontrole

Sekmīgas ārstēšanas kritēriji:

- samazinās MS eksacerbāciju biežums un izteiktības pakāpe,
- palielinās brīvais periods starp paasinājumiem,
- nepieaug/lēni pieaug invaliditātes attīstība pēc EDSS skalas,
- samazinās MR aktīvo perēkļu skaits un nerodas jauni demielinizējoši perēkļi galvas un muguras smadzenēs,
- nepieaug galvas smadzeņu atrofija MR izmeklējumos,
- samazinās hospitalizācijas biežums un aktīvās MP pulsa terapijas nepieciešamība,
- uzlabojas pacientu dzīves kvalitāte,
- samazinās rehabilitācijas un sociālās palīdzības izdevumi.

Kritēriji, kas norāda uz terapijas korekcijas nepieciešamību:

- neitralizējošo antivielu kritisks pieaugums terapijas laikā ar *Interferonum beta*,
- izteiktas un ilgstošas medikamentu ievadīšanas blaknes (ādas reakcijas, drudzis, muskuļu sāpes, artropātija),
- imūnsistēmas rādītāju ievērojama supresija *limfocītu subpopulācijām: CD3, CD4, CD8, CD16, CD19, CD38, CD95 un imūnglobulīnu IgG, IgA, IgM, cirkulējošo imūnkompleksu (CIK) līmenim,*
- bieži klīniski paasinājumi, neskatoties uz pielietoto *Interferonum beta* terapiju,
- invaliditātes progresēšana vairāk par EDSS 6.0.

Kritēriji, kas norāda uz nepieciešamību pārtraukt terapiju:

- nekoriģējama depresija,
- būtiskas aknu, nieru un kaulu smadzeņu funkcijas izmaiņas,
- sirds un asinsvadu slimību būtiska pasliktināšanās,
- terapijas pielietošanas neregularitāte,
- grūtniecības iestāšanās.

Indikācijas imūnmodulējošās terapijas nozīmēšanai MS pacientiem nosaka Latvijas neirologu biedrības Demielinizējošo slimību paneļa speciālistu konsīlijs. Minimālais terapijas ilgums 2 gadi ar atkārtotu pacientu klīniskā stāvokļa un MR attēldiagnostikas salīdzinājumu pēc 2 gadu ārstēšanās kursa.

10. Citi kompensējamo zāļu sarakstā iekļautie multiplās sklerozes terapijā lietojamie medikamenti

Amantadinum (ATC kods N04BB01) darbojas kā centrāls stimulators, palielinot beta endorfīna līmeni. Līdz 90% MS pacientu ir patoloģiskā noguruma (*fatigue*) sindroms. Tā ārstēšanai rekomendē ilgstoši pielietot *Amantadinum* 100 mg rīta un pēcpusdienas devā.

Viens no biežākajiem progresējošas MS simptomiem ir spasticitāte, kas ierobežo pacienta spēju pārvietoties un sevi apkopt un parasti ir par iemeslu invaliditātes pieaugumam. Spasticitātes korekcijai pielieto farmakoloģiskos antispastiskus medikamentus.

Baclofenum (ATC kods M03BX01) ir *gamma aminosviestskābes (GABA)* receptoru strukturāls analogs, tas samazina gamma motoneironu aktivitāti CNS, nomāc mono un polisinaptiskos receptorus. Ieteicamā deva atkarībā no spasticitātes ir no 5-50-60 mg dienā. Maksimālā deva nedrīkst pārsniegt 100 mg dienā.

Tizanidinum (ATC kods M03BX02) ir centrālas iedarbības skeleta muskuļus relaksējoša viela. Galvenā iedarbības vieta ir muguras smadzenes, kur inhibē polisinaptisko impulsu pārvadi, kas saistīta ar pārmērīgu muskuļu audu tonusu. Papildus miorelaksējošai iedarbei ir vidēji spēcīga centrāla atsāpinoša iedarbība.

Ieteicamā deva atkarībā no spasticitātes ir no 4-12-24 mg dienā. Maksimālā deva līdz 36 mg dienā.

Tolperisonum (ATC kods M03BX04) ir centrālas darbības muskuļu relaksants, kas vienlaicīgi arī uzlabo perifēro asinsriti. Tas ir plaši pazīstams kā patoloģiski paaugstināta muskuļu tonusa pazeminātājs pie dažādas izcelsmes organiskām neiroloģiskām slimībām, t.sk., MS. Ieteicamā deva ir 50-150 mg 3-4 reizes dienā, maksimālā deva līdz 900 mg dienā.

Paralēli muguras smadzeņu bojājuma perēkļu attīstībai MS pacientiem attīstās centrāla tipa urīna nesaturēšana, kas ievērojami ietekmē pacienta dzīves kvalitāti un prasa papildus līdzekļus pacienta aprūpei.

Oxybutyninum (ATC kods G04BD04) bloķē acetilholīna

muskarīno ietekmi uz urīnpūšļa muskulatūru, palielinot urīnpūšļa kapacitāti un samazinot nobīdes muskuļa spontānas kontrakcijas gadījumos. Atkarībā no urīna nesaturēšanas pakāpes ieteicamā deva no 2.5- 5 mg dienā.

Pentoxifillinum (C04AD03) darbojas kavējoši uz autoimūnām reakcijām, aizkavē perivaskulāro infiltrātu veidošanos, samazina hematoencefālās barjeras (HEB) caurlaidību, ņem *Interferon beta* preparātu agrīnās blaknes. Pentoksifilīnu iesaka pie RR un SP MS formām imunoloģiskās eksacerbācijas profilaksei starp diviem uzliesmojumiem. Ieteicamā deva ir 800-1600 mg dienā 10 dienas mēnesī ilgstoši atkarībā no imūnsistēmas stabilitātes.

MS pacientiem agrīni attīstās kognitīvo funkciju traucējumi. To profilaksei un funkciju atjaunošanai iesaka **Piracetamum** (N06BX03) 800-1200 mg dienā 3 mēnešu kursus 2 reizes gadā.

LITERATŪRA

1. *Outcomes research in Multiple Sclerosis.- A guide to economic evaluation in MS*, by Gisela Kobelt, p.15-18, 2000.
2. *The Costs of Multiple Sclerosis for the Society: An Overview*, D. Kučinskiene, The State Healthcare Fund, V. Budrys, Vilnius University Clinic of Neurology, Neurology seminars: 2001, p.1-2 (11-12): 146-152
3. *Recommended Diagnostic Criteria for MS*. McDonald et al.-Ann.Neurol.2001; 50, 121-127
4. *Escalating immunotherapy of multiple sclerosis. New aspects and practical application*. Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group. J. Neurology, 2004; 251:1329-1339.
5. *Report of an EFNS Task Force on treatment of multiple sclerosis relapses*. F.Sellebjerg, et al. EFNS Guideline of treatment of multiple sclerosis relapses. Danish MS Center, Department of Neurology Copenhagen University Hospital, 2005, p.8-12, 14-16.
6. *Management of relapsing-remitting multiple sclerosis: diagnosis and treatment guidelines*, Supplement editors: Donald W.Paty and Hans-Peter Hartung, European J.of Neurology, V.6;1;1999, April
7. *Disease modifying therapies in multiple sclerosis. Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and MS Council for Clinical Practice Guidelines*, D.S.Goodin et al. American Academy of neurology, 2002, January 169-176.
8. *International consensus statement on the use of disease-modifying agents in multiple sclerosis*. MS Freedman et al. Multiple Sclerosis, 2002, 8: 19-23.
9. *Mechanisms of Action for Treatments in Multiple Sclerosis*. M.Chofflon, Neurology department, Geneva, Switzerland, Biodrugs 2005; 19(5): 299-308.
10. *Every-other-day interferon beta-1b versus once-weekly interferon beta-1a for multiple sclerosis: results of a 2-year prospective randomised multicentre study (INCOMIN)*. L.Durelli et al. The Lancet, V.359, April 27,2002; 1453-60
11. *Effect of Interferon-beta 1b on Magnetic Resonance Imaging Outcomes in Secondary Progressive Multiple Sclerosis: Results of a European Multicenter, Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled Trial*. D.H.Miller et al., Ann Neurol 1999; 46:850-859
12. *Placebo-controlled multicentre randomised trial of interferon beta-1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis*, Lancet, 1998, V.352, No.9139, 1491-1497.
13. *Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis*. D.W.Paty et al. Neurology, 1993; 43:662-667.
14. *A retrospective, observational study comparing the four available immunomodulatory treatments for relapsing-remitting multiple sclerosis*. A.Carra et al. European Journal of Neurology 2003; 10:671-676.
15. *Predictors of short-term disease activity following a first clinical demyelinating event: analysis of the CHAMPS placebo group*. CHAMPS Study Group. Multiple Sclerosis 2002; 8:405-409.
16. *MRI predictors of early conversion to clinically definite MS in the CHAMPS placebo group*. CHAMPS Study Group. Neurology, 2002, 59: 998-1005.
17. *Prospective assessment of changing from placebo to IFN beta-1a in relapsing MS: The PRISMS study*. J. Oger et al., Journal of the Neurological Sciences 237, 2005; 45-52.
18. *Mechanisms of mitoxantrone in multiple sclerosis- what is known?* O. Neuhaus. Journal of the Neurological Sciences 223, 2004: 25-27.
19. *Rationale for the use of mitoxantrone in multiple sclerosis*. G. Edan et al. Journal of the Neurological Sciences 223, 2004:35-39.
20. *Principles of Treatments in Multiple Sclerosis*. C. P. Hawkins, J.S.Wolinsky.2000, Printed and bound in Great Britain by Anthony Rowe Ltd, Typeset by Avocet Typeset, Brill, Aylesbury, Bucks.

Zāļu cenu valsts aģentūra

Brīvības iela 72, Rīga, LV-1011. Tālr. 7876128. Fakss 7876129

info@zca.gov.lv

www.zca.gov.lv