

## مقایسه اثربخشی داروهای آونکس، ربیف و بتافرون بر میزان ناتوانی حرکتی (EDSS) و میزان عود بیماری در مبتلایان به مالتیپل اسکلروزیس

مهردخت مزده<sup>۱</sup>

<sup>۱</sup> استادیار، گروه نورولوژی، دانشگاه علوم پزشکی همدان

### چکیده

سابقه و هدف: مالتیپل اسکلروزیس بیماری مزمن التهابی خودایمنی سیستم اعصاب مرکزی است که با دمیالینیزاسیون این مناطق مشخص می شود و یکی از علل منجر به ناتوانی در افراد جوان می باشد. هدف از این مطالعه مقایسه اثربخشی سه داروی آونکس (Avonex)، ربیف (Rebif) و بتافرون (Betaferon) بر ناتوانی حرکتی (EDSS) بیماران مبتلا به مالتیپل اسکلروزیس می باشد. روش بررسی: در این کارآزمایی، ۱۲۶ بیمار مبتلا به مالتیپل اسکلروزیس بر اساس داروهای دریافتی خود به ۳ گروه تقسیم شدند. گروه اول (۶۰ نفر) آونکس، گروه دوم (۳۶ نفر) ربیف و گروه سوم (۳۰ نفر) بتافرون برای ۲۴ ماه دریافت کردند. نمره EDSS اولیه و نهایی و میزان عود بیماری در سه گروه مقایسه شد.

یافته‌ها: میانگین سنی بیماران  $31/11 \pm 8/62$  سال بود و ۸۰/۲ درصد بیماران زن بودند. اختلاف میانگین نمرات EDSS اولیه و نهایی در هر یک از سه گروه درمانی تفاوت معنی داری را نشان داد ( $P < 0/05$ ). میانگین تغییرات نمرات EDSS در سه گروه آونکس، بتافرون و ربیف به ترتیب ۱/۳۸، ۱/۳۰ و ۱/۴۵ بود (NS). اختلاف میانگین عود حملات بیماری در قبل و بعد از درمان، در هر یک از دو گروه آونکس و بتافرون از نظر آماری معنی دار نبود (NS)، اما در گروه ربیف تفاوت معنی داری مشاهده شد ( $P < 0/05$ ). میانگین کاهش عود بیماری در سه گروه درمانی آونکس، بتافرون و ربیف به ترتیب ۰/۶۹، ۰/۶۰ و ۱/۲۵ بود (NS).

نتیجه گیری: درمان با سه داروی آونکس، ربیف و بتافرون ناتوانی حرکتی (EDSS) را در بیماران مبتلا به مالتیپل اسکلروزیس کاهش می دهد، اما بین سه دارو تفاوت معنی داری در کاهش ناتوانی وجود ندارد. از طرفی داروی ربیف نسبت به دو داروی دیگر تاثیر بیشتری بر کاهش عود حملات دارد، هر چند تفاوت معنی داری در کاهش عود بیماری بین سه دارو وجود نداشت.

واژگان کلیدی: مالتیپل اسکلروزیس، آونکس، بتافرون، ربیف، EDSS

### مقدمه

مالتیپل اسکلروزیس (MS) شایع ترین بیماری مزمن التهابی خودایمنی سیستم عصبی مرکزی شامل مغز و طناب نخاعی می باشد که با دمیالینیزاسیون و از دست رفتن آکسون این مناطق مشخص می شود (۱، ۲) و از نظر بالینی، این بیماری

با اپیزودهایی از اختلال فوکال و مولتی فوکال مغز، طناب نخاعی و عصب بینایی مشخص می گردد (۳). برخی منابع معتقدند که علت بیماری MS، نقش مشترک ژنتیک و سیستم ایمنی با حضور عوامل عفونی می باشد، اما هنوز دلایل قطعی جهت اثبات این فرضیه وجود ندارد (۴). تخریب غلاف میلین احتمالاً در اثر پاسخ غیرطبیعی سیستم ایمنی بدن می باشد و علت این عملکرد غیرطبیعی سیستم ایمنی ناشناخته است. اما به نظر می رسد مجموعه ای از عوامل شامل نقص سیستم ایمنی، استعداد ژنتیکی، بیماری های عفونی، استرس های روحی، عوامل بیوشیمیایی، رژیم غذایی،

آدرس نویسنده مسئول: همدان، بیمارستان فرشچیان، بخش مغز و اعصاب، دکتر مهردخت مزده  
(email: mehrdokhtmazdeh@yahoo.com)

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۶/۶/۲۱

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۸۶/۹/۱

کمبود ویتامین‌ها و واکنش‌های آلرژیک در ایجاد آن دخیل باشند (۵). سن شروع بیماری MS در حدود دوسوم بیماران، بین ۲۰ تا ۴۰ سال می‌باشد. پیک سنی شروع بیماری در خانم‌ها حدود ۵ سال بیشتر از آقایان است. گزارش شده که سن شروع بیماری Relapsing-Remitting MS ۲۹-۲۵ سال است، در حالی که میانگین سن شروع در Progressive Relapsing MS ۴۴-۴۰ سال و در Primary-Progressive MS ۳۹-۳۵ سال می‌باشد. وسیع‌ترین منطقه‌ای که در بیماری MS آسیب می‌بیند، ماده سفید مغز است. از آنجایی که بسیاری از مسیرهای کنترل عملکرد سیستم‌های مختلف بدن در ماده سفید مغز وجود دارد، علائم این بیماری بسیار متغیر است (۶). این علائم بسته به اینکه چه منطقه‌ای از سیستم اعصاب مرکزی درگیر شده باشد، متفاوت است. الگوی بیماری MS نه تنها از هر فردی به فرد دیگر تفاوت دارد، حتی در یک فرد خاص نیز در طول سیر بیماری تغییر می‌کند (۷).

علائم شایع MS شامل اختلالات بینایی، اختلال تعادل، اختلال حسی، مشکلات مثانه و اختلال در اجابت مزاج، اختلال شناختی به صورت افسردگی، دمانس، اضطراب، اختلال در حافظه و تمرکز و احساس و اختلال حرکتی می‌باشد. سایر علائم عبارت از خستگی، اختلال خواب، اختلال جنسی، اختلال تکلم، حساسیت به گرما و برگشت اسید از معده به مری است (۷،۶). مهم‌ترین فاکتور تعیین کننده سیر بیماری MS تعداد موارد عود می‌باشد که به صورت وقوع اختلال بالینی حاد یا تحت حادی تعریف می‌شود که معمولاً روزها تا هفته‌ها پس از یک دوره بهبودی اتفاق می‌افتد و حداقل ۲۴ ساعت طول می‌کشد. تعداد دفعات عود، حاد یا تحت حاد بودن آن و نیز طول مدت، شدت و کیفیت بهبودی بعد از عود، ارتباط تنگاتنگی به محل درگیری CNS دارد. به طور کلی دفعات عود در طی اولین سال‌های شروع بیماری بیشتر است و با گذشت زمان، این میزان کاهش می‌یابد. حدود ۱۵ درصد بیماران هرگز عود مجدد را تجربه نمی‌کنند (۱). این بیماری را به ۴ گروه تقسیم بندی کرده اند:

(۱) Relapsing - Remitting MS (RRMS): این نوع MS با عودهایی مشخص می‌شود که به دنبال آن، دوره‌های بهبودی کامل و یا نسبی وجود دارد و در فواصل بین حملات، بیماری پیشرفت نمی‌کند. در حدود دوسوم موارد، بیماران RRMS به نوع SPMS تبدیل می‌شوند.

(۲) Primary - Progressive MS (PPMS): در این نوع MS، پیشرفت تدریجی بیماری از زمان شروع آن همراه با سیر ثابت و بهبودی مینور و گذرا وجود دارد و هیچ دوره‌ای از بهبودی

کامل مشهود نیست. این نوع بیماری در مردان بیشتر دیده می‌شود و در اغلب موارد سن شروع بیماری بالا می‌باشد. (۳) Secondary - Progressive MS (SPMS): دوره‌هایی از عود و بهبودی بیماری وجود دارد، به گونه‌ای که در فواصل بین حملات، بیماری پیشرفت می‌کند و بتدریج بدتر می‌شود. (۴) Progressive - Relapsing MS (PRMS): این نوع MS، با پیشرفت بیماری از زمان شروع آن، به همراه حملات عود مشخص می‌شود که دوره بهبودی بلافاصله بعد از حملات وجود دارد، اما در فواصل بین حملات، بیماری پیشرفت می‌کند (۸،۱).

پیش‌آگهی بیماری MS همچنان مورد بحث است. امروزه بیشترین مقیاسی که برای ارزیابی ناتوانی بیماران MS به کار می‌رود، Kurtzke Expanded Disability Status Scale (EDSS) می‌باشد (۱). در حال حاضر EDSS به عنوان مقیاسی استاندارد جهت ارزیابی پیشرفت بیماری MS پذیرفته شده و از آنجا که ناتوانی بیماری را نسبت به سایر روش‌ها و معیارها در ابعاد وسیع تری مورد ارزیابی قرار می‌دهد، جایگزین سایر روش‌ها شده است. EDSS هشت سیستم عملکردی پیرامیدال، مخچه‌ای، ساقه مغز، حسی، روده و مثانه، بینایی و منتال را بررسی می‌کند که اختلال در هر کدام از این سیستم‌ها، علائم و نشانه‌های متفاوتی را ایجاد می‌کند (۹). EDSS از نمره صفر (عملکرد و معاینه نورولوژیک طبیعی) تا نمره ۱۰ (مرگ به علت MS) متغیر می‌باشد. EDSS ۱ تا ۴/۵، شامل بیمارانی است که به طور کامل حرکت می‌کنند و EDSS ۵ تا ۹/۵ مشخص کننده اختلال در حرکت می‌باشند (۱۰). نمره EDSS اغلب بیماران MS در محدوده ۱ تا ۶ می‌باشد. مدت زمانی که هر بیمار برای کسب سطح ناتوانی طی می‌کند متغیر است. برای بیماران با نمره EDSS ۴ یا ۵، زمان متوسط برای کسب این سطح EDSS ۱/۲ سال است، در حالی که برای نمره EDSS ۱، متوسط این زمان چهار سال و برای نمره EDSS ۶ سه سال است (۱).

بخش اصلی تشخیص بیماری MS مبتنی بر گرفتن دقیق شرح حال، علائم و سابقه مصرف دارو و تاریخچه فامیلی و سپس معاینه فیزیکی است. در سال ۲۰۰۱، McDonald و همکارانش معیارهای جامع تری برای تشخیص MS پیشنهاد کردند که امروزه بیش از سایر معیارها برای تشخیص بیماری مورد استفاده قرار می‌گیرد.

متأسفانه درمان قطعی برای ریشه‌کن کردن بیماری MS وجود ندارد و درمان بیماران به منظور تعدیل سیر بیماری و کاهش عوارض ناشی از آن می‌باشد. درمان بیماران بر سه اساس

شدند و برای ۲ سال تحت درمان با این داروها قرار گرفتند. پاسخ دهی به درمان در ماه ۶، ۱۲ و ۲۴ بعد از درمان مورد ارزیابی قرار گرفت. این مطالعه نتیجه‌گیری کرد که ۳ داروی مذکور بطور معنی‌داری باعث کاهش عود و EDSS می‌گردند (۱۸). در یک مطالعه در سال ۱۹۹۹ این سه دارو به طور مشابه کاهش ۳۰ درصدی در میزان عود بیماری MS را نشان دادند (۱۹). در مطالعه دیگری در سال ۱۹۹۹ کاهش ۲۰/۵ درصدی در پیشرفت ناتوانی بیماران MS تحت تأثیر بتا اینترفرون‌ها گزارش شده است (۲۰). در مطالعه‌ای در سال ۲۰۰۵ با قطع داروی ریبف در بیماران مبتلا به MS نوع ثانویه - پیشرونده بعد از دوازده ماه افزایش در نمره EDSS بیماران مشاهده گردید که به نفع افزایش شدت بیماری می‌باشد (۲۱). نتایج مطالعه انجام شده در ایتالیا (۲۲) کاهش معنی دار ۵۵ درصدی عود حملات با استفاده از آونکس را نشان داد. همچنین در مطالعات جداگانه‌ای که تأثیر بتا اینترفرون 1a و بتا اینترفرون 1b بر روی میزان پیشرفت ناتوانی و معلولیت بیماران MS مورد بررسی قرار گرفت، بهبود نسبی نمره EDSS در هر دو گروه دارویی گزارش شد (۲۳، ۲۴).

### مواد و روشها

در این کارآزمایی بالینی بیماران مبتلا به مالتیپل اسکلروزیس مراجعه کننده به بیمارستان فرشچیان همدان در طی سالهای ۸۵-۸۴ بررسی شدند. معیار ورود به مطالعه، گروه سنی ۵۰-۱۴ سال، تشخیص قطعی MS از نظر بالینی و وجود معیارهای مک دونالد در MRI، تمایل به انجام پروتکل از سوی بیماران، عدم بارداری و نبودن در فاز شیردهی در این فاصله و بیمارانی بود که حداکثر یک ماه از دریافت یک نوع بتا اینترفرون زیر نظر متخصص نورولوژی گذشته بود. معیارهای خروج از مطالعه شامل بدخیمی طی ۵ سال گذشته، تاریخچه عفونت HIV و سرولوژی مثبت برای هپاتیت B و C، ابتلا به بیماریهای عفونی طی ۶ هفته قبل از اجرای پروتکل، نیاز به بستری ناشی از بیماری عفونی در طی دو ماه قبل از ورود به مطالعه، هرگونه اختلال هماتولوژیک (پلاکت زیر ۱۰۰۰۰۰ در میلی‌متر مکعب، نوتروفیل زیر ۱۵۰۰ میلی‌متر مکعب و هموگلوبین زیر ۸/۵ گرم در دسی‌لیتر) و اختلال عملکردی مشخص در ارگانهای بدن که بیمار را ناتوان برای درمان با بتافرون‌ها می‌کند (بیماری قلبی، ریوی، کبدی، کلیوی، گوارشی، اندوکراین و متابولیک)، استفاده از واکسن ویروس زنده از ۴ هفته قبل از ورود به مطالعه، مصرف

صورت می‌گیرد: (۱) درمان در طی حمله حاد، (۲) تعدیل سیر بیماری و (۳) درمان علامتی. حملات حاد به طور معمول توسط کورتیکواستروئیدها درمان می‌شوند. یکی از داروها برای تعدیل سیر بیماری بتا اینترفرون‌ها هستند. بتا اینترفرون‌های مورد استفاده در MS سه دارو هستند: (۱) بتا اینترفرون 1a (آونکس) با دوز ۳۰ میکروگرم هفتگی به صورت داخل عضلانی، (۲) بتا اینترفرون 1a (ریبف) با دوز ۴۴ میکروگرم سه بار در هفته به صورت زیرپوستی و (۳) بتا اینترفرون 1b (بتافرون) با دوز ۲۵۰ میکروگرم یک روز در میان به صورت زیرپوستی.

تفاوت بتا اینترفرون‌ها در روش تولید، ساختمان شیمیایی، روش تزریق و دوزاژ آنها می‌باشد. هر کدام از این داروها اثرات بسزایی را در کاهش میزان عود، پیشرفت بیماری و شواهد MRI نشان داده‌اند. اگرچه این داروها بر روی PPMS تأثیر مثبتی ندارند (۱۱). زمان قطع دارو در بیمارانی که پاسخ مناسب به درمان داده‌اند مشخص نبوده و بیماران حتی سال‌ها پس از گذشت بیماری و مصرف دارو از آن سود می‌برند. معیارهای عدم پاسخ به درمان شامل دو حمله در طول یک سال و یا افزایش یک نمره در EDSS بیمار می‌باشد (۱).

در طی درمان با تمام فرم‌های اینترفرون بتا، عوارض جانبی مشاهده شده است که با سه درجه خفیف، متوسط و شدید خود را نشان می‌دهند (۱۲). در اغلب موارد عوارض خفیف دارو با مصرف ایبوپروفن، ناپروکسن، استامینوفن و استروئید موضعی قابل پیشگیری هستند. در صورت وجود عوارض متوسط و شدید، ممکن است نیاز به کاهش دوز دارو به طور موقت و یا تغییر داروی مصرفی باشد (۱۱). موارد منع مصرف بتا اینترفرون‌ها شامل دوران حاملگی و شیردهی، لکوپنی و ترومبوسایتوپنی شدید، سابقه حساسیت به اینترفرون‌ها و آلبومین انسانی، سابقه اختلال شدید افسردگی و تمایل به خودکشی، بیماری‌های کبدی غیر قابل درمان و بیماران دارای صرع غیرقابل کنترل با دارو است. همچنین در بیماران با اختلالات قلبی و صرع کنترل شده دارو باید با احتیاط تجویز شود (۱۲).

در مطالعات دارای شاهد پلاسبو هر سه نوع بتا اینترفرون نتایج مشابهی به صورت کاهش ۳۰ درصدی حملات مالتیپل اسکلروزیس در بیماران فاز Relapsing-Remitting داشته‌اند (۱۷-۱۳). در مطالعه اعتمادی‌فر و همکاران در اصفهان، اثربخشی هر سه نوع بتا اینترفرون در درمان مالتیپل اسکلروزیس بررسی شد. ۹۰ بیمار مبتلا به MS بطور تصادفی به ۳ گروه دریافت کننده آونکس، ریبف و بتافرون تقسیم

داروهای آنتی‌متابولیت یا سایتوتوکسیک طی ۶ ماه قبل، بیماران مبتلا به MS از نوع Primary Progressive. جراحی انتخابی در طول مطالعه و افزایش آنزیم‌های کبدی یا عوارض شدید دارویی در طی پیگیری بیماران بود.

۱۲۶ بیمار معیارهای ورود به مطالعه را داشتند. ۶۰ نفر آونکس (داخل عضلانی، ۳۰ میکروگرم یک بار در هفته، ۴ عدد در ماه)، ۳۶ نفر ربیف (زیرجلدی، ۴۴ میکروگرم سه بار در هفته، ۱۲ عدد در ماه) و ۳۰ نفر بتافرون (زیرجلدی، ۲۵۰ میکروگرم یک روز در میان، ۱۵ عدد در ماه) دریافت کردند. نمره میزان ناتوانی حرکتی آنان (EDSS) اندازه‌گیری شد و آزمایشات لازم جهت پیگیری ایجاد عوارض درخواست گردید. تمام بیماران در پایان ماه‌های ۶، ۱۲، ۱۸ و ۲۴ مورد معاینه و پیگیری قرار گرفتند تا در صورت بروز عوارض، بر اساس معیارهای خروج از مطالعه کنار گذاشته شوند. در نهایت در پایان ماه ۲۴ بیماران مجدداً مورد سنجش میزان ناتوانی حرکتی (EDSS) قرار گرفتند. در این دوره ۲۴ ماهه تعداد عودهای هر بیمار در گروه خود محاسبه شد (موارد تشدید کاذب بعنوان عود در نظر گرفته نشد). اطلاعات اخذ شده در پرسش‌نامه ای وارد گردید تا میزان پیشرفت یا کاهش میزان ناتوانی بیماران بعد از اتمام دوره درمان در سه گروه دارویی مورد ارزیابی و مقایسه قرار گیرد. برای تحلیل داده‌ها از آنالیز واریانس یک‌طرفه و آزمون آماری  $t$  زوجی استفاده شد.

### یافته‌ها

۱۲۶ بیمار با میانگین سنی  $31/11 \pm 8/62$  سال (محدوده ۵۰-۱۴ سال) بررسی شدند. از این تعداد، ۱۰۱ نفر (۸۰/۲ درصد) زن و ۲۵ نفر (۱۹/۸ درصد) مرد بودند. اختلالات حرکتی (۶۸/۳ درصد) و اختلالات بینایی (۶۰/۳ درصد) شایع‌ترین علایم و اختلالات شناختی (۳/۲ درصد) نادرترین علایم در اولین مراجعه بیماران مبتلا به MS بودند. Relapsing Remitting شایع‌ترین فرم بیماری (۴۲/۱ درصد) و CIS (Clinically Isolated Syndrome) نادرترین فرم (۴/۸ درصد) بیماری MS بودند.

به طور کلی قبل از شروع درمان ۲۷ درصد بیماران هیچ پالس کورتونی دریافت نکرده بودند و اکثریت آنان (۴۲/۱ درصد) یک پالس دریافت نموده بودند، حال آنکه تا پایان درمان میزان افراد بدون پالس و یک پالس به ترتیب ۵۷/۱ درصد و ۱۹/۸ درصد بود. در گروه آونکس ۳۶/۷ درصد بیماران یک پالس، ۱۰ درصد دو پالس، ۳/۳ درصد سه پالس، ۵ درصد چهار

پالس، ۱/۷ درصد پنج پالس و ۳/۳ درصد ده پالس دریافت کرده و ۳۶/۷ درصد هیچ پالسی قبل از درمان دریافت نکرده بودند. حال آنکه تا پایان درمان ۵۸/۳ درصد هیچ پالسی دریافت نکردند و در مجموع ۴۱/۶ درصد (۱۳/۳ درصد یک پالس، ۱۵ درصد دو پالس، ۳/۳ درصد سه پالس، ۲/۳ درصد چهار پالس، ۵ درصد پنج پالس و ۱/۷ درصد هفت پالس) تا پایان درمان پالس کورتون دریافت کردند (عود بیماری). در گروه بتافرون ۱۶/۷ درصد از بیماران هیچ پالسی قبل از درمان دریافت نکرده بودند و ۸۳/۳ درصد (۵۳/۳ درصد بیماران یک پالس، ۱۳/۳ درصد دو پالس، ۱۰ درصد سه پالس، ۳/۳ درصد چهار پالس و ۳/۳ درصد پنج پالس) کورتون دریافت کرده بودند. حال آنکه تا پایان درمان، ۵۳/۳ درصد هیچ پالسی دریافت نکردند و در مجموع ۴۶/۷ درصد (۲۶/۷ درصد بیماران یک پالس، ۶/۷ درصد دو پالس و ۱۳/۳ درصد سه پالس) تا پایان درمان پالس کورتون دریافت کردند (عود بیماری). در گروه ربیف، ۱۹/۴ درصد از بیماران هیچ پالسی قبل از درمان دریافت نکرده بودند و ۸۰/۶ درصد کورتون (۴۱/۷ درصد بیماران یک پالس، ۱۱/۱ درصد دو پالس، ۸/۳ درصد سه پالس، ۲/۸ درصد چهار پالس، ۱۱/۱ درصد پنج پالس، ۲/۸ درصد شش پالس و ۲/۸ درصد ده پالس کورتون) دریافت کرده بودند. حال آنکه تا پایان درمان، ۵۸/۳ درصد هیچ پالسی دریافت نکرده بودند و در مجموع ۴۱/۶ درصد (۲۵ درصد یک پالس، ۸/۳ درصد دو پالس، ۸/۳ درصد چهار پالس) تا پایان درمان پالس کورتون دریافت کردند (عود بیماری).

میانگین عود حملات بیماری MS در قبل و بعد از درمان در هر یک از دو گروه آونکس و بتافرون تفاوت آماری معنی‌داری نداشت (NS). در گروه ربیف، تفاوت آماری معنی‌داری بین میانگین عود حملات بیماری MS قبل و بعد از درمان مشاهده شد ( $P < 0/05$ ). میانگین کاهش عود بیماری MS در سه گروه درمانی آونکس، بتافرون و ربیف به ترتیب  $0/69$  (۴۰/۱۱ درصد)،  $0/60$  (۴۲/۸۵ درصد) و  $1/25$  (۶۲/۵ درصد) بود (NS).

میانگین EDSS اولیه  $4/73 \pm 1/72$  (۱-۹/۵) و میانگین EDSS نهایی  $3/35 \pm 2/15$  (۰-۸) بود. بررسی نمرات EDSS در گروه آونکس نشان داد که میانگین EDSS اولیه  $4/43 \pm 1/72$  (۱-۹) و میانگین EDSS نهایی  $3/05 \pm 2/36$  (۰-۸) بود. در گروه بتافرون، میانگین EDSS اولیه  $5/35 \pm 1/82$  (۳-۹/۵) و میانگین EDSS نهایی  $4/05 \pm 1/73$  (۰-۸) بود. در گروه ربیف، میانگین EDSS اولیه  $4/72 \pm 1/54$  (۲/۵-۷/۵) و میانگین EDSS نهایی  $3/27 \pm 2/16$  (۰-۶) بود. مقایسه

تشخیص تا شروع درمان در گروه آونکس  $2/75 \pm 3/95$  سال، در گروه بتافرون  $2/35 \pm 3/63$  سال و در گروه ربیف  $2/86 \pm 3/19$  سال بود.

### بحث

در مطالعه حاضر که با هدف مقایسه اثربخشی سه داروی آونکس، ربیف و بتافرون بر ناتوانی حرکتی و میزان عود بیماری در بیماران مبتلا به مالتیپل اسکلروزیس انجام گرفت، در مجموع ۱۲۶ بیمار با میانگین سنی  $31/11 \pm 8/62$  سال ( $50-14$  سال) بررسی شدند. در حالی که در مطالعه Cotrell و همکاران (۲۵)، میانگین سنی بیماران حدود ۳۹ سال گزارش شده است. در مطالعه دیگری (۲۶) نیز میانگین سنی بیماران حدود ۳۸ سال بود. لذا بیماران ما در سنین پایین تری دچار مالتیپل اسکلروزیس شده اند.

در این مطالعه،  $80/2$  درصد زن و  $19/8$  درصد مرد بودند، به عبارتی نسبت ابتلای زنان به مردان بیش از ۴ بود که از مطالعات مشابه بالاتر می باشد. به عنوان مثال در دو مطالعه این نسبت حدود  $1/5$  به ۱ بوده است (۲۶، ۲۵). طبق آمار موجود نیز نسبت جنسی زن به مرد در بیماری MS حدود  $1/77$  به ۱ است و برخی منابع نیز نسبت ابتلای خانمها به آقایان را بین ۲ تا ۳ ذکر کرده اند (۱). شاید بتوان نقش برخی از عوامل مانند نژاد، ژنتیک یا سایر عوامل را دخیل دانست که نیازمند مطالعات تکمیلی و جامع در این زمینه می باشد.

در بررسی علائم اولین مراجعه در بیماران مبتلا به MS، اختلالات حرکتی و اختلالات بینایی شایع ترین علائم و اختلالات شناختی نادرترین علائم بودند. در بررسی انواع مختلف بیماری، Relapsing Remitting شایع ترین فرم بیماری و CIS نادرترین فرم بیماری MS بودند که با مطالعات مشابه برابری می کند (۱).

بررسی ها در خصوص تعداد حملات قبل و بعد از شروع درمان (پالس های کورتون دریافتی) در بیماران مبتلا به MS نشان داد که به طور کلی قبل از شروع درمان، ۲۷ درصد بیماران هیچ پالسی دریافت نکرده بودند و اکثریت آنان ( $42/1$  درصد) یک پالس دریافت نموده بودند، حال آنکه تا پایان درمان میزان افراد بدون پالس و یک پالس به ترتیب  $57/1$  درصد و  $19/8$  درصد بود. در دو گروه آونکس و بتافرون، تفاوت آماری معنی داری بین میانگین عود حملات بیماری MS قبل و بعد از درمان وجود نداشت. این در حالی است که نتایج مطالعه انجام شده در ایتالیا کاهش معنی دار  $55$  درصد حملات عود با

میانگین نمرات EDSS اولیه و نهایی در هر سه گروه درمانی، تفاوت آماری معنی داری را نشان داد ( $P < 0/05$ ). میانگین تغییرات نمره EDSS در سه گروه درمانی آونکس، بتافرون و ربیف به ترتیب  $1/38$  ( $31/15$  درصد)،  $1/30$  ( $24/30$  درصد) و  $1/45$  ( $30/72$  درصد) بود (NS).

در گروه آونکس  $1/7$  درصد بیماران عارضه ای نداشتند و در  $98/3$  درصد موارد عارضه خفیف شامل واکنش های پوستی محل تزریق و کرختی این ناحیه و علائم شبه آنفلوآنزا و قاعدگی نامنظم مشاهده شد. در گروه بتافرون، ۲ نفر از خانمها دچار عوارض شدید واسکولیت نکروزان شدند که از مطالعه خارج شدند و بقیه همه عوارض خفیف داشتند. در گروه ربیف نیز تمامی بیماران دچار عارضه خفیف بودند که تفاوت آماری معنی داری بین سه دارو وجود نداشت (NS). جدول یک، سه گروه درمانی آونکس، بتافرون و ربیف را در بیماران مبتلا به مالتیپل اسکلروزیس مقایسه کرده است.

$2/4$  درصد بیماران دارای سابقه فامیلی مثبت بودند. در این بیماران میانگین EDSS اولیه  $4 \pm 1$  ( $5-3$ ) و میانگین EDSS نهایی  $0/8 \pm 0/2$  ( $4-0$ ) بود. در بیماران با سابقه منفی فامیلی، میانگین EDSS اولیه  $4/75 \pm 1/73$  ( $9/5-1$ ) و میانگین EDSS نهایی  $3/39 \pm 2/14$  ( $8-0$ ) بود.

جدول ۱- مقایسه سه گروه درمانی آونکس، بتافرون و ربیف در

#### بیماران مبتلا به MS

	آونکس	بتافرون	ربیف
عود حملات*			
قبل از درمان	$1/72 \pm 2/91$	$1/40 \pm 1/19$	$2 \pm 2/18$
بعد از درمان	$1/03 \pm 1/62$	$0/80 \pm 1/06$	$0/75 \pm 1/18$
کاهش عود <sup>د</sup>	$0/69$ ( $40/11$ ) <sup>د</sup>	$0/60$ ( $42/85$ )	$1/25$ ( $62/50$ )
نمره EDSS <sup>ه</sup>			
اولیه	$4/43 \pm 1/72$	$5/35 \pm 1/82$	$4/72 \pm 1/54$
نهایی	$3/05 \pm 2/36$	$4/05 \pm 1/73$	$3/27 \pm 2/01$
تغییرات EDSS <sup>ز</sup>	$1/38$ ( $31/15$ )	$1/30$ ( $24/30$ )	$1/45$ ( $30/72$ )

\* در گروه آونکس، بتافرون اختلاف معنی داری وجود نداشت (NS)، اما در گروه ربیف اختلاف معنی دار بود ( $P = 0/05$ ).

§ اختلاف معنی داری بین گروه ها وجود نداشت (NS).

¥ در هر سه گروه اختلاف معنی داری وجود داشت (در هر یک از سه گروه  $P < 0/001$ ).

‡ اختلاف معنی داری بین گروه ها وجود نداشت (NS).

£ اعداد داخل پرانتز معرف درصد هستند.

بررسی ها در زمینه نوع داروی ضد درد مصرفی قبل از تزریق نشان داد که در اکثریت افراد مطالعه شده ( $89/7$  درصد)، داروی ضد درد مصرفی ناپروکسن بود. میانگین مدت زمان

استفاده از آونکس را نشان داد (۲۲). در مطالعه انجام شده در اسپانیا، استفاده از آونکس سبب کاهش معنی‌دار حملات عود به میزان ۵۳ درصد در سال اول درمان شد (۲۷). طبق مطالعات انجام شده، آونکس میزان عود را ۱۸ درصد کاهش داده و استفاده از آن با دوز ۴۴ میکروگرم دفعات عود را ۳۳ درصد در عرض سه سال کاهش داده است (۱۱). همچنین در مطالعه دکتر کلانی در ایران استفاده از آونکس به طور معنی‌داری سبب کاهش حملات به میزان ۳۲ درصد گردید (۲۸). بر خلاف مطالعات فوق، در مطالعه حاضر کاهش دفعات عود توسط آونکس معنی‌دار نبود، اما کاهش میزان عود توسط این دارو در مطالعه ما ۴۰/۱۱ درصد بود که از مطالعه ایرانی (۲۸) بالاتر و از مطالعات دیگر (۲۲ و ۲۷) کمتر است. از طرفی در مطالعه حاضر داروی ریبف، تفاوت آماری معنی‌داری را بین میانگین عود حملات بیماری MS قبل و بعد از درمان نشان داد. این دارو باعث کاهش عود بیماری به میزان ۶۲/۵ درصد شد و نسبت به دو داروی دیگر تاثیر بیشتری بر کاهش عود داشت. حال آنکه در یک مطالعه در سال ۱۹۹۹ این سه دارو به طور مشابه کاهش ۳۰ درصدی در میزان عود بیماری MS را نشان دادند (۱۹). مطالعات متعددی در مراکز متعدد گزارش کرده‌اند که استفاده از بتافرون با دوز ۲۵۰ میکروگرم به مدت دو سال، کاهش قابل ملاحظه‌ای در شواهد MRI نشان داده و نیز میزان عود و حملات سالانه را ۳۲ درصد کاهش داده است (۲۹).

طبق آمار رفرانس‌ها، نمره EDSS اغلب بیماران MS در محدوده ۱ تا ۶ می‌باشد (۱). در مطالعه حاضر، میانگین EDSS اولیه  $4/73 \pm 1/72$  (۹/۵-۱) و میانگین EDSS نهایی  $3/35 \pm 2/15$  (۸-۰) بود و در هر سه گروه درمانی، تفاوت آماری معنی‌داری مشاهده نشد. بررسی‌ها نشان داد که میانگین تغییرات نمرات EDSS در سه گروه درمانی آونکس، بتافرون و ریبف به ترتیب ۱/۳۸ (۳۱/۱۵ درصد)، ۱/۳۰ (۲۴/۳۰ درصد) و ۱/۴۵ (۳۰/۷۲ درصد) بود و تفاوت آماری معنی‌داری بین سه دارو در کاهش نمرات EDSS وجود نداشت. اما یک مقاله سیستماتیک که ۲۱ مطالعه در طی سال‌های ۱۹۹۳ تا ۲۰۰۱ در مورد تاثیر بتا اینترفرون‌ها بر پیشرفت ناتوانی بیماران MS را بررسی نموده بود، گزارش کرد که ریبف و آونکس کاهش قابل توجهی در پیشرفت ناتوانی بیماران نشان داده، در حالیکه بتافرون تأثیری بر روی

این معیار نداشته است (۳۰). در مطالعه‌ای در سال ۲۰۰۵ با قطع داروی ریبف در بیماران مبتلا به MS نوع ثانویه - پیشرونده بعد از دوازده ماه، افزایشی در نمره EDSS بیماران مشاهده گردید که به نفع افزایش شدت بیماری می‌باشد (۲۱). همچنین در مطالعات جداگانه‌ای که تأثیر بتا اینترفرون ۱a و بتا اینترفرون ۱b بر روی میزان پیشرفت ناتوانی و معلولیت بیماران MS مورد بررسی قرار گرفت، بهبود نسبی نمره EDSS در هر دو گروه دارویی گزارش شد (۲۴، ۲۳).

طبق مطالعات متعدد انجام شده، میزان وقوع فامیلیال MS بین ۳ تا ۲۳ درصد متغیر است. در بررسی حاضر، ۲/۴ درصد بیماران دارای سابقه فامیلی مثبت بودند. در این بیماران میانگین EDSS اولیه  $4 \pm 1$  (۵-۳) و میانگین EDSS نهایی  $1/67 \pm 0/8$  (۴-۰) بود.

نتایج این مطالعه در تایید مطالعات قبلی در زمینه بهبود نسبی EDSS در بیماران مصرف کننده هریک از سه داروی مذکور می‌باشد، منتها بین سه دارو تفاوت معنی‌داری در کاهش ناتوانی وجود ندارد. از طرفی کاهش تعداد موارد عود به صورت معنی‌دار در مورد ریبف مطرح می‌باشد که باز تفاوت معنی‌داری در کاهش عود بیماری در مقایسه سه گروه با هم وجود ندارد. پیشنهاد می‌گردد با توجه به اینکه سه داروی آونکس، بتافرون و ریبف بر ناتوانی حرکتی بیماران مبتلا به مالتیپل اسکلروزیس تأثیر مشابه و نزدیک به هم دارند و همینطور با عنایت به عوارض مشابه ایجاد شده توسط هر سه دارو، به جهت سهولت استفاده در مصرف آونکس (۴ بار در ماه) نسبت به داروهای دیگر و پذیرش بهتر دارو توسط بیماران، شاید بهتر باشد از این دارو به عنوان گزینه اول در درمان بیماران استفاده نمود. همچنین با توجه به تاثیر مثبت داروی ریبف در کاهش عود حملات بیماری، می‌توان در مواردی که نیاز به کاهش عود حمله وجود دارد، از این دارو بهره برد. از طرفی انجام مطالعه با حجم نمونه بیشتر و در دوره زمانی طولانی‌تر، انجام مطالعات مشابه در سایر مراکز نورولوژی کشور و مقایسه نتایج آنها با نتایج مطالعه حاضر، در اختیار قرار دادن نتایج مطالعه حاضر به پزشکان متخصص نورولوژی جهت آگاهی از پیامدهای مناسب و عوارض این داروها و بررسی دقیق خصوصیات اپیدمیولوژیک، بالینی و آزمایشگاهی بیماران مبتلا به MS در مطالعات آینده با توجه به تفاوت‌های دموگرافیک این مطالعه با سایر مطالعات توصیه می‌گردد.

**REFERENCES**

1. Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J. Neurology in clinical practice. 4<sup>th</sup> Edition. New York: Butterworth & Heinemann; 2004.
2. Weinstock-Guttman B, Bakshi R. Combination therapy for multiple sclerosis: the treatment strategy of the future? CNS Drugs. 2004;8:777-92.
3. Ropper AH, Brown RH. Adams and victor's principles of neurology. 7<sup>th</sup> Edition. New work: Mc Graw- Hill; 2001.
4. Allen IV. Aetiological hypothesis for multiple sclerosis: evidence from human and experimental diseases. In: Matthews WB (ed). McAlpines multiple sclerosis. 2<sup>nd</sup> edition. New york: Churchill livingstone; 1991.
5. Iranian multiple sclerosis society. Available at: [www.irmss.org/about\\_ms2.htm](http://www.irmss.org/about_ms2.htm).
6. [www.mult-sclerosis.org/ms\\_symptoms.html](http://www.mult-sclerosis.org/ms_symptoms.html).
7. Iranian Multiple sclerosis society. [www.irmss.org/aboutms6.htm](http://www.irmss.org/aboutms6.htm).
8. [www.mult-sclerosis.org/whatisms.html](http://www.mult-sclerosis.org/whatisms.html)
9. [www.mult-sclerosis.org/ms\\_prognosis.html](http://www.mult-sclerosis.org/ms_prognosis.html).
10. Expanded standard Disability status scale(EDSS) .
11. [www.jrz.ac.uk/bandolier/booth/neurol/EDSS.html](http://www.jrz.ac.uk/bandolier/booth/neurol/EDSS.html).
12. Lawrence M, Samkoff MD. Multiple sclerosis : update on treatment. Hospitalphysi. 2002;23:21-27.
13. Tornator C, Bartlett D. Tolerability of interferon beta-1b can be significantly improved using both interferon-free needle and automated injection techniques. J Neurol. 2002;244:814.
14. Gades NM, Danneman PJ, Wixson SK, Tolley EA. The Magnitude and Duration of the Analgesic Effect of Morphine, Butorphanol, and Buprenorphine in Rats and Mice. Contemp Topics. 2000;39:8-13.
15. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis:I. Clinical results of a multicenter , randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Neurol 1993;43:655-61.
16. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA. Intramuscular interferon beta-1a for diseases progression in relapsing multiple sclerosis. Ann Neurol. 1996;39:285-94.
17. PRISMS Study Group. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. Lancet. 1998;352:1498-504.
18. Rowland LP. Merritts neurology. 11<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005.
19. Etemadifar M, Janghorbani M, Shaygannejad V. Comparison of avonex, betaferone and rebif in treatment of relapsing–remitting multiple sclerosis. Acta Neurol Scand. 2006;113:283-87.
20. 19- Jensen D. Interferon Therapy of multiple sclerosis. Tidsskr Nor laegeforen. 1999;119(21): 3142-5.
21. 20- Milanese C, La Mantia L, Palumbo R. Interferon beta treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis. Ital J Neurol sci. 1999; 20(5) : 297-302.
22. Wu X, Dastidar P, Kuusisto H, Ukkonen M, Huhtala H, Ebvaara I. Increased disability and MRI lesions after discontinuation of IFN-beta-1a in secondary progressive MS. Acta Neurol Scand. 2005;112:242-47.
23. Milanese C, La Mantia L, Palumbo R, Martinelli V, Murialdo A, Zaffaroni M, et al. A post-marketing study on interferon β 1b and 1a treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis: different response in drop-outs and treated patients. J Neurol Neurosurg Psychiatr. 2003;74:1689-92.
24. Zimmermann C, Walther EU, Goebels N, Lienert C, Kappos L, Harung HP, et al. Interferon beta-1b for treatment of secondary chronic progressive multiple sclerosis. Nervenarzt. 1999;70:759-63.
25. No authors listed. Prevention of relapses and disability by interferon beta-1a subcutaneously in multiple sclerosis. ACPJ Club. 1999;130:68-69.
26. Cottrell DA, Kremenchutzky M, Rice GP, Hader W, Baskerville J, Ebers GC. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 5. The clinical features and natural history of primary progressive multiple sclerosis. Brain. 1999;122:625–39.
27. Kremenchutzky M, Cottrell D, Baskerville J, Rice GPA, Ebers GC. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 7: progressive relapsing and relapsing progressive multiple sclerosis: reevaluation. Brain. 1999;122:1941-50.

28. Fernández O, Arbizu T, Izquierdo G, Martínez-Yélamos A, Gata JM, Luque G, de Ramón E. Clinical benefits of interferon beta-1a in relapsing-remitting MS: a phase IV study. *Acta Neurol Scand.* 2003;107:7-11.
29. Kalanie H, Gharagozli K, Hemmatie A, Ghorbanie M, Kalanie AR. Interferon Beta-1a and intravenous immunoglobulin treatment for multiple sclerosis in Iran. *Eur Neurol.* 2004;52:202-206.
30. [www.mult-sclerosis.org/diagnosisms.html](http://www.mult-sclerosis.org/diagnosisms.html)
31. Galetta SI, Markowitz C, Lee AG. Immunomodulatory agents for the treatment of relapsing multiple sclerosis. *Arch Intern Med.* 2002;162:2161-69.