

## بررسی اثرات اینترفرون بتا 1a در اسکروز متعدد عود کننده - بهبود یابنده

دکتر حمید اشرفی<sup>۱</sup>، دکتر رضا بوستانی<sup>۲</sup>، دکتر آرش اشرفی<sup>۳</sup>

تاریخ دریافت 86/06/30، تاریخ پذیرش 86/07/18

### چکیده

**مقدمه:** با وجود پیشرفت‌های بسیار زیاد در جنبه‌های مختلف بیماری مولتیپل اسکروز (MS) که مهم‌ترین آن معرفی اینترفرون بتا در درمان آن است، جهان پزشکی همچنان با ناشناخته‌های زیادی در مورد این بیماری روبرو است. متأسفانه اغلب مطالعات انجام شده در مورد این بیماری در کشورهای غربی انجام شده، لذا این مطالعه با هدف تعیین اثر بخشی اینترفرون در بیماران کشور خودمان انجام شده است.

**روش کار:** بیمارانی که براساس یافته‌های فرا بالینی و بالینی (کرایتریای مک دونالد) تشخیص MS در آنها قطعی شده است وارد این مطالعه شده‌اند قبل از شروع اینترفرون میزان ناتوانی براساس EDSS<sup>4</sup> و همچنین دفعات عود تعیین می‌شود و پس از درمان نیز متغیرهای فوق تعیین می‌گردد. در طول مدت درمان بیمار از نظر عوارض جانبی به طور مکرر معاینه می‌شود.

**نتایج:** از ۴۲ بیمار مورد بررسی ۷۳/۸٪ بیماران زن و ۲۶/۲٪ مرد بوده‌اند. میانگین سن شروع بیماری ۲۹/۲۱ سال بوده است. میانگین تعداد دفعات عود در سال بیمارانی که فقط یک سال، دو سال و یا سه سال تحت درمان با اینترفرون بودند قبل از شروع درمان به ترتیب ۲۹/۴۳، ۲۸/۲، ۳/۲ بود که در پایان دوره‌های درمانی یک، دو و سه ساله به ترتیب به ۰/۵۷ (۷۶/۵٪)، ۰/۴۱ (۸۲٪) و ۱/۷۸ (۴۵/۷٪) کاهش یافت ( $P < 0.05$ ). میزان EDSS بیماران در ماه‌های صفر (قبل از شروع درمان)، ۶، ۱۲، ۲۴، ۳۶ پس از درمان به ترتیب ۳/۴۷، ۳/۳۲، ۳/۰۰، ۲/۸۴ و ۳/۱۱ بوده است. شایع‌ترین عوارض جانبی دارو سندرم Flu like، درد محل تزریق و آنمی می‌باشند.

**نتیجه‌گیری:** یافته‌های این مطالعه از نظر اپیدمیولوژیک مثل سن و جنس مشابه مطالعات دیگر است. آزمون‌های آماری نشان دهنده تأثیر اینترفرون در کاهش ناتوانی بیماران و همچنین کاهش تعداد دفعات عود بیماری می‌باشد. اما میزان تأثیر آن در مرد و زن اختلافی نشان نمی‌دهد. بنابراین در این مطالعه که بر روی بیماران کشور ما انجام شده است تأثیرات مفید اینترفرون بتا بر روی بیماران MS ثابت شده است.

**واژه‌های کلیدی:** اسکروز متعدد، اینترفرون بتا 1a

مجله پزشکی ارومیه، سال هجدهم، شماره چهارم، ص ۶۵۹-۶۵۷، زمستان ۱۳۸۶

آدرس مکاتبه: بیمارستان امام خمینی (ره) ارومیه، بخش داخلی مغز و اعصاب، تلفن تماس ۰۴۴۱-۳۴۴۷۱۱۳-۰۴۴۱-۰۹۱۴۱۴۱۵۶۱۹

E-mail: ASHRSFI-HSMID@yahoo.com

### مقدمه

اینترفرون بتا به عنوان یکی از درمان‌های نوین MS به علم نورولوژی می‌باشد. اگر چه اثر بخشی اینترفرون بتا در کاهش ناتوانی‌های بیماران MS به اثبات رسیده است اما از آنجایی که هنوز در مورد جنبه‌های پاتوفیزیولوژیک این بیماری ابهاماتی وجود دارد شاید این خصوصیات در بیماران کشور ما متفاوت از مناطق دیگر جهان باشد لذا بهتر است اثر بخشی این درمان

بیماری‌های دمی‌لیناتیو و در رأس آنها MS (Multiple Sclerosis) یکی از ناتوان کننده‌ترین بیماری‌های سیستم عصبی مرکزی است که در سال‌های اخیر تحقیقات بسیاری به ویژه در زمینه درمان این بیماری انجام شده است و شاخص‌ترین آنها معرفی

<sup>۱</sup> استادیار بیماری‌های مغز و اعصاب دانشگاه علوم پزشکی ارومیه (نویسنده مسئول)

<sup>۲</sup> استادیار بیماری‌های مغز و اعصاب دانشگاه علوم پزشکی مشهد

<sup>۳</sup> پزشک عمومی

<sup>4</sup> Expanded Disability Status Scale

در مورد بیماران ما نیز آزمایش شود (۲۰۱). این مطالعه با هدف بررسی جنبه های اپیدمیولوژیک بیماری MS در استان آذربایجان - غربی و تأثیر اینترفرون بتا در کاهش ناتوانی و عود این بیماری انجام شده است.

## روش کار

این مطالعه توصیفی به مدت سه سال (سال‌های ۸۲، ۸۳، ۸۴) بر روی بیماران مراجعه کننده به درمانگاه مغز و اعصاب بیمارستان مطهری و چند کلینیک خصوصی انجام شده است. ابتدا بر اساس یافته های بالینی، MRI، پتانسیل های فراخوانده و بعضاً یافته های مایع مغزی - نخاعی تشخیص MS قطعی می شود و سپس انواعی که ماهیت عود و بهبود یابنده داشته اند وارد مطالعه شده اند، بنابراین نمونه گیری از نوع ساده و تصادفی می باشد. قبل از شروع اینترفرون اطلاعاتی نظیر سن بیمار هنگام مراجعه، سن شروع علائم، جنس، تعداد عودهای قبلی و ... جمع آوری می شود. اینترفرون به میزان شش میلیون واحد که مساوی با ۳۰ میکروگرم می باشد به صورت عضلانی و هفته ای یک بار تزریق شده است.

برای ارزیابی میزان اثر بخشی دارو از معیار EDSS استفاده شده است و قبل از شروع درمان (ماه صفر) و ماه های ۶، ۱۲، ۲۴ و ۳۶ میزان ناتوانی بیمار را تعیین می کنیم، همچنین تعداد دفعات عود بیماری در سال را قبل از شروع درمان و پس از یک، دو و سه سال با هم مقایسه کرده ایم. کلیه بیماران در فواصل ذکر شده از جهت عوارض جانبی احتمالی نیز مورد معاینه های مکرر قرار می گیرند.

برای اهداف توصیفی بر حسب نوع متغیر از آزمون های توصیفی همانند فراوانی نسبی و مطلق استفاده می شود. در مورد متغیرهای کمی علاوه بر تجزیه و تحلیل میانگین تغییرات، دامنه تغییرات متغیرها نیز محاسبه گردید و در نهایت برای بررسی ارتباط متغیرهای مستقل و وابسته از آزمون chi square و محاسبه P.value استفاده شده است.

یکی از مهم ترین محدودیت های پژوهش، گران بودن قیمت اینترفرون می باشد که متأسفانه امکان استفاده آن در بعضی از بیماران وجود ندارد.

## نتایج

از تعداد کل ۴۲ بیمار وارد شده به مطالعه ۳۱ نفر زن (۷۳/۸٪) و ۱۱ نفر مرد (۲۶/۲٪) می باشند بنابراین نسبت فراوانی بیماران زن به مرد ۲/۸۱ به ۱ است. میانگین طول مدت مصرف اینترفرون

۲۸/۷۱ ماه با انحراف معیار ۱۲/۱۱۲ است (حداقل مدت مصرف اینترفرون ۶ ماه و حداکثر آن ۶۰ ماه می باشد). میانگین عود بیماری در سال در بیمارانی که یک سال تحت درمان با اینترفرون بوده اند قبل از مصرف اینترفرون ۲/۴۳ با انحراف معیار ۱/۱۳۴ و پس از مصرف آن ۰/۵۷ (۷۶/۵٪) می باشد. میانگین عود بیماری در سال در بیمارانی که دو سال تحت درمان با اینترفرون بودند قبل از مصرف اینترفرون ۲/۲۹ با انحراف معیار ۰/۸۴۹ بود که پس از مصرف آن به ۰/۴۱ (۸۲٪) کاهش یافت. میانگین عود بیماری در سال در بیمارانی که سه سال تحت درمان با اینترفرون بودند قبل از مصرف اینترفرون ۳/۲۸ با انحراف معیار ۱/۱۲۷ بود که پس از مصرف آن به ۱/۷۸ (۴۵/۷٪) کاهش یافت.

میانگین EDSS بیماران در ماه های صفر (قبل از شروع درمان) ۶، ۱۲، ۲۴ و ۳۶ پس از درمان به ترتیب ۳/۴۷، ۳/۳۲، ۳/۰۰ و ۲/۸۴ و ۳/۱۱ بوده است.

مقایسه میانگین EDSS بیماران در شروع درمان، ۶ ماه، ۱۲ ماه و ۲۴ ماه پس از شروع درمان کاهش معنی داری را نشان می دهد (P=۰/۰۳۵)، اما مقایسه میانگین EDSS بیماران در شروع درمان و ۳۶ پس از شروع درمان کاهش معنی داری را بین دو میانگین نشان نمی دهد (P=۰/۱۲۰) که این امر احتمالاً ناشی از کاهش حجم نمونه و کاهش توان آزمون های آماری می باشد. همچنین مقایسه میانگین EDSS بیماران زن و مرد در فواصل ۶ ماه، ۱۲ ماه، ۲۴ ماه و ۳۶ ماه نتایج مشابه کل بیماران را نشان می دهد. در مقایسه دو گروه زنان و مردان میانگین تغییرات EDSS در ماه های ۱۲، ۲۴ و ۳۶ اختلاف معنی داری را نشان نمی دهد (P=۰/۰۹۷).

شایع ترین عارضه دارویی دیده شده در این مطالعه سندرم شبه آنفلوآنزا با شیوع ۴۷/۶۱٪ است. عوارض دیگر شامل بالا رفتن آنزیم های کبدی، واکنش محل تزریق، آنمی و درماتیت گذرا می باشند.

## بحث و نتیجه گیری

همان طوری که ارقام نشان می دهد فراوانی بیماری MS در زنان ۲/۸۱ برابر مردان است. این عدد در مطالعات دیگر بین ۱/۵ تا ۳ برابر هم گزارش شده است (۳).

سن بیماران مورد مطالعه بین ۱۲ تا ۴۷ سال می باشد که مشابه مطالعات دیگر است. همان طوری که آزمون های آماری نشان داد مصرف اینترفرون بتا ۱α به طور معنی داری باعث کاهش دفعات عود بیماری چه در زنان و چه در مردان می شود، همچنین مصرف

در مجموع با تأثیرات اثبات شده اینترفرون بتا در کاهش دفعات عود و میزان ناتوانی بیماران در این مطالعه که مشابه مطالعات غربی می‌باشد و همچنین عوارض نسبتاً کم و اغلب قابل تحمل این بیماری مصرف آن در کلیه بیماران MS از نوع عود و بهبود کننده (Relapsing- Remitting) پیشنهاد می‌شود.

در انتها دو سؤال مطرح می‌باشد که این مطالعه برای آنها پاسخی نیافته است. اول این که چه زمانی اینترفرون شروع شود و دوم این که تا کی ادامه یابد؟ البته در مطالعات مختلف توصیه های متفاوتی ذکر شده است اما به جهت قیمت بالای این دارو بهتر است مطالعات وسیع و کامل تری بر روی بیماران کشور ما انجام شده تا نتایج آن بر بالین بیماران هم به کار گرفته شود. هر چند در بعضی مطالعات توصیه شده است از اولین حمله اینترفرون را شروع نماییم (۳).

اینترفرون باعث کاهش ناتوانی بیماران نیز شده است و هر دوی این یافته ها در مطالعات دیگر هم نشان داده شده است (۹،۴). متأسفانه به دلیل هزینه بالای انجام MRI، بررسی تأثیر اینترفرون بر روی یافته های MRI در بین بیماران ما مقدور نبود، اما در مطالعات دیگر این تأثیر هم نشان داده شده است (۸،۶،۵). در این مطالعه در مجموع تفاوت معنی داری از نظر تأثیرات اینترفرون در گروه مردان و زنان یافت نشد.

چند عارضه در نزد بیماران دیده شد که شایع ترین آنها سندرم flu like (۴۷/۶۱٪) می باشد اما این عارضه در مطالعات دیگر تا ۶۱٪ هم گزارش شده است (۱۰،۷). در مورد میزان ترک درمان خوشبختانه فقط دو بیمار ترک درمان داشته اند اما در مطالعه مشابهی که در مکزیک انجام شد این میزان ۲۴٪ گزارش شده است.

## References:

1. Anderson DW, Ellenberg JH, Leventhal CM. Revised estimated of the prevalence of multiple sclerosis in the United States. *Ann Neurol J* 1992; 31: 333-6.
2. Freedman M, Rocca MA, Martino G. Dose dependent clinical and MRI efficacy of IFN  $\beta$ -1 $\alpha$  in MS. *Ann Neurol J*, 1998. 44: 992A.
3. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA. Intramuscular IFN  $\beta$ -1 $\alpha$  therapy initiated during a first demyelinating event in MS. *Ann Neurol J* 1996; 39: 285-94
4. Keegan BM. Multiple sclerosis. In: Johnson RT, Griffin JW, Mc Arthur JC. *Current therapy in neurologic disease* 6<sup>th</sup> Ed. NewYork: Mosby; 2002. P.181.
5. Miller JR. Multiple sclerosis. In: Rowland L.P. *Merritt's textbook of neurology*. 11<sup>th</sup> Ed. Philadelphia: Lippincott; 2005. P: 941-61.
6. Olek JM, Dawson DM. Multiple sclerosis. In: Bradley WG, Daroff RB, Jankovic J, Fenichel GM, Editor. *Neurology in clinical Practice*. 4<sup>th</sup> Ed. New York. BH; 2004. P. 1631-64.
7. The IFN $\beta$  Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta is effective in RRMS.I: clinical results of multicenter, randomized, double-blind, placebo- controlled trial. *J Neurol* 1993; 43: 655-61.
8. Billian A, Kieseier BC, Hartung HP. Biologic role of interferon beta in MS. *J Neurol* 2004; 251 suppl 2: II 10-II 14.
9. Kieseier BC, Hartung HP. Current disease modifying therapies in MS. *Sem Neurol J* 2003; 23: 133-46.
10. Miller DH, Fillipi M, Fasekas F, Silver N, Yousry T. Role of MRI within diagnostic criteria for MS. *Ann Neurol J* 2004; 56: 273-78.