

اثر سینوکس بر روی علائم بالینی بیماران مولتیپل اسکلروزیس عودکننده-بهبودیابنده

ناصر شرف‌الدین‌زاده^۱، نسترن مجدی‌نسب^۱، مسعود غیاثیان^۱، ارمان مروج‌آل‌علی^۲

تاریخ دریافت مقاله: ۸۸/۱۰/۳۰

تاریخ پذیرش مقاله: ۸۹/۵/۴

۱. استادیار داخلی مغز و اعصاب، بیمارستان گلستان، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز

۲. پزشک عمومی، مرکز توسعه تحقیقات بالینی، بیمارستان گلستان، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز

چکیده

زمینه و هدف: مولتیپل اسکلروزیس یک بیماری مزمن التهابی سیستم عصبی مرکزی همراه با دمیالینزاسیون در مغز و نخاع است. میزان ناتوانی توسط معیار EDSS Expanded Disability Scale Score (سنجیده می‌شود. از درمان‌های این بیماری اینترفرون $\beta 1a$ می‌باشد که از عود علائم بیماری و پیشرفت EDSS بیماران جلوگیری می‌کند. هدف از این مطالعه بررسی اثر داروی سینوکس در بیماران مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس عودکننده-بهبودیابنده است.

مواد و روش کار: این مطالعه کارآزمایی بالینی طی آبان ۸۶ تا آبان ۸۷ بر روی ۱۲۱ بیمار مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس نوع عودکننده-بهبودیابنده عضو انجمن مولتیپل اسکلروزیس خوزستان انجام شد. ۴۱ بیمار در گروه آزمون تحت درمان با سینوکس (اینترفرون $\beta 1a$) قرار گرفتند. ۴۰ بیمار در گروه شاهد یک تحت درمان با آونکس و ۴۰ بیمار در گروه شاهد دو، درمانی دریافت نکردند. گروه‌ها پس از یک سال از نظر پیشرفت ناتوانی یا عود مقایسه شدند.

یافته‌ها: در پایان مطالعه هیچ تغییر محسوسی بین EDSS بیماران در ابتدای مطالعه ($1/95 \pm 1/08$) و EDSS بیماران بعد از یک سال ($1/97 \pm 1/36$) ($p > 0/05$) وجود نداشت. اما میزان عود بعد از یک سال درمان با سینوکس به میزان محسوسی کاهش یافت ($p < 0/001$). EDSS در گروه آونکس افزایش زیادی نداشت ($p > 0/05$)، اما در گروه کنترل این افزایش بیشتر بود ($p < 0/001$). میزان عود یک‌ساله در هر دو گروه کاهش یافت اما این کاهش در گروه آونکس معنی‌دار بود ($p < 0/005$). مطالعه ما سینوکس اثر مشابه آونکس بر روی کاهش عود و پیشرفت EDSS در بیماران مولتیپل اسکلروزیس نوع عودکننده-بهبودیابنده داشت ($p < 0/005$).

نتیجه‌گیری: سینوکس داروی موثری در کاهش میزان عود و پیشرفت EDSS در بیماران با مولتیپل اسکلروزیس نوع عودکننده-بهبودیابنده است. [م ت ع پ ز،

۱۳(۲): ۶-۳]

کلیدواژه‌ها: مولتیپل اسکلروزیس، سینوکس، آونکس، علائم بالینی

مقدمه

مولتیپل اسکلروزیس (MS) یک بیماری مزمن، التهابی و دمیالینزان سیستم عصبی مرکزی است که با تخریب میلین در مغز و نخاع مشخص می‌شود.^{۱،۲} این بیماری افراد جوان را بیشتر درگیر می‌کند.^{۳-۵} مطالعات مختلف نشان‌دهنده شیوع بالای این بیماری در ایران است.^{۵-۷}

برای علت بیماری نظرات مختلفی مطرح است اما تئوری مهم این است که مولتیپل اسکلروزیس ناشی از فعالیت سیستم ایمنی فرد بر ضد سیستم عصبی خودش می‌باشد. بیماری دارای چهار الگوی مشخص است که عبارتند از: عودکننده-بهبودیابنده، پیشرونده اولیه، پیشرونده ثانویه، پیشرونده-عودکننده و اکثر بیماران از نوع عودکننده-بهبودیابنده هستند. MS درمان قطعی ندارد و داروهای مورد استفاده مانند اینترفرون‌ها ($\beta 1a$, $\beta 1b$) و گلاتیمراستات (Copaxone) باعث به تأخیر انداختن پیشرفت بیماری و کاهش موارد عود می‌گردند. از میان اینترفرون‌های $\beta 1a$ آونکس را می‌توان نام برد که به شکل آمپول‌های ۳۰ میکروگرمی است که به صورت هفتگی و عضلانی استفاده می‌شود.^{۸-۱۰} مطالعه CHAMPS در سال ۲۰۰۱ نشان داد که اینترفرون در درمان بیمارانی که تنها یک حمله MS داشتند مانند نوع قطعی MS موثر است.^{۱۱} از آنجایی که آونکس یک داروی وارداتی و گران است در ایران تحقیقاتی برای تولید داروی مشابه نمونه خارجی آن صورت گرفت. سرانجام سینوکس پس از ۵ سال مطالعه توسط آزمون‌های مختلف تهیه شد و توسط سازمان غذا و داروی ایران به تأیید رسید و در آزمون‌های ایمنی و سم‌شناسی

نیز مطابق با مقررات سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA) نتایج کاملاً مطلوب به دست آورد. سینوکس (اینترفرون $\beta 1a$) برای درمان بیماران مبتلا به اشکال عودکننده بیماری MS جهت کاهش تکرار، جلوگیری از تشدید علائم بالینی و تاخیر در بروز ناتوانی‌های حرکتی تجویز می‌گردد. در مطالعه‌ای که توسط شرکت سیناژن جهت بررسی تأثیر داروی سینوکس بر روی پیشرفت علائم بالینی بیماران مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس انجام شد مشخص شد که داروی سینوکس باعث کاهش موارد عود بیماری و جلوگیری از پیشرفت مولتیپل اسکلروزیس و کاهش بار ضایعات موجود در MRI این بیماران می‌گردد، لازم به ذکر است این آمار هنوز منتشر نگردیده است ولی متن گزارش موجود است. با توجه به این که داروی سینوکس در داخل کشور تولید می‌گردد هزینه دارو نسبت به نمونه مشابه خارجی کمتر است و با جایگزینی داروی تولید داخل می‌توان از خروج ارز جلوگیری کرده و از نظر هزینه بار کمتری را به بیمار و اقتصاد کشور وارد نمود. نظر به این که تحقیقات بالینی در مورد اثر بخشی سینوکس محدود می‌باشد، هدف از این مطالعه بررسی اثر داروی سینوکس بر روی بهبود علائم بالینی و میزان عود بیماران مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس عودکننده-بهبودیابنده است.

روش کار

این مطالعه کارآزمایی بالینی طی دوره یک‌ساله (آبان ۸۶ تا آبان ۸۷) بر روی ۱۲۱ بیمار مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس نوع عودکننده-بهبودیابنده عضو

درمان افزایش داشت (۱/۹۵ به ۱/۹۷) اما این افزایش چشمگیر نبود ($p > 0/05$). میزان عود یک‌ساله در هر دو گروه شاهد و اندازه‌گیری شد که در هر دو گروه میانگین عود کاهش داشت اما در گروه آونکس این کاهش عود چشمگیرتر بود. (۱/۵ به ۰/۶ در گروه آونکس نسبت به ۱/۱ به ۰/۹ در گروه شاهد ۲) ($p < 0/005$). میانگین عود پایه در گروه تحت درمان با سینیوکس ابتدا $1/4 \pm 0/7$ بود که در پایان مطالعه به $0/7 \pm 0/5$ رسید ($p < 0/05$) که نشان دهنده موفقیت سینیوکس در کنترل عود و جلوگیری از پیشرفت EDSS بیماران بوده است. نتایج به‌دست آمده از درمان با سینیوکس و درمان با آونکس نشان داد که بین دو دارو در مورد اثر بر روی EDSS و عود بیماری اثر بخشی مشابه وجود دارد (جدول ۱).

جدول ۱: مقایسه اثرات سینیوکس با گروه کنترل و آونکس

مقایسه آونکس و کنترل	مقایسه سینیوکس و آونکس	مقایسه سینیوکس و کنترل	گروه			مشخصات
			شاهد	آونکس	سینیوکس	
			۲۶	۲۷	۳۰	سن (سال)
			۳۳/۷	۲۷/۱۳	۲۶/۱۴	نسبت مرد/زن
			۵/۴±۳/۶	۴/۶±۲/۸	۳/۴±۲/۵	مدت علایم (سال)
۰/۰۱		۰/۰۱	۲/۷۱±۱/۶	۲/۹۷±۱/۷	۱/۹۵±۱/۰۸	EDSS پایه (Mean±SD)
۰/۰۰۱	$p < 0/05$	۰/۰۰۱	۳/۰۶±۱/۸	۳/۰۱±۲/۱	۱/۹۵±۱/۳۶	EDSS بعد از یکسال (Mean±SD)
۰/۰۱		۰/۰۱	۱/۱±۰/۵	۱/۵±۰/۶	۱/۴±۰/۷	عود پایه (Mean±SD)
۰/۰۱	$p < 0/05$	۰/۰۱	۰/۹±۰/۶	۰/۶±۰/۷	۰/۷±۰/۵	عود بعد از یکسال (Mean±SD)

بحث

در این مطالعه هیچ تغییر محسوسی بین EDSS بیماران در ابتدای مطالعه و EDSS بیماران بعد از یک‌سال وجود نداشت. اما میزان عود بعد از یک‌سال درمان با سینیوکس به میزان محسوسی کاهش یافت. EDSS در گروه آونکس افزایش زیادی نداشت، اما در گروه شاهد دو این افزایش بیشتر بود. میزان عود یک‌ساله در هر دو گروه کاهش یافت اما این کاهش در گروه آونکس معنی‌دار بود. در مطالعه ما سینیوکس اثر مشابه آونکس بر روی کاهش عود و پیشرفت EDSS در بیماران مولتیپل اسکلروزیس نوع عودکننده-بهبودیابنده داشت. در این مطالعه بعد از یک‌سال درمان با سینیوکس تفاوت محسوس و ارزشمندی بین EDSS ابتدای مطالعه و انتهای مطالعه وجود نداشت ولی این دارو توانست به‌طور معنی‌داری باعث کاهش عود در بیماران تحت درمان شود. با توجه به ماهیت بیماری MS که انتظار در پیشرفت EDSS به میزان ۰/۵ تا ۱ عدد و میزان عود به میزان ۰/۴ تا ۰/۶ در سال را داریم مطالعه ما نشانگر موفقیت سینیوکس در کنترل عود و جلوگیری از پیشرفت EDSS بیماران بوده است. از طرفی مقایسه بین گروه آزمون با

انجمن مولتیپل اسکلروزیس خوزستان انجام شد. ۴۱ بیمار در گروه آزمون تحت درمان با سینیوکس (اینترفرون $\beta 1a$) قرار گرفتند، ۴۰ بیمار در گروه شاهد یک تحت درمان با آونکس و ۴۰ بیمار در گروه شاهد دو، درمانی دریافت نکردند.

معیارهای ورود به مطالعه شامل تشخیص قطعی مولتیپل اسکلروزیس عودکننده-بهبودیابنده براساس معیارهای مک‌دونالد و تأیید آن توسط انجمن MS استان خوزستان، سن بین ۱۵-۴۵ سال، هم‌چنین $EDSS \leq 4$ بود. معیارهای خروج از مطالعه شامل بیماران باردار یا شیرده، سابقه بدخیمی در طی ۵ سال گذشته، سابقه عفونت‌های ویرال فعال، سابقه بیماری‌های هماتولوژیک از جمله کم‌خونی شدید، سائیتونی، پلاکت کمتر از $100/000$ ، نارسایی ارگانیک واضح شامل نارسایی قلبی، نارسایی کبدی یا کلیوی، نارسایی ریوی، افسردگی، صرع، هر بیماری به‌جز مولتیپل اسکلروزیس که باعث کاهش EDSS شده باشد در نظر گرفته شد. در بررسی وضعیت بالینی بیمار و ارزیابی بیمار، از معیار EDSS استفاده شد.

حجم نمونه براساس مطالعه اشتري و همکاران ۴۰ نفر در نظر گرفته شد.^{۱۳} بیماران در همان ابتدای ورود به مطالعه و سپس در ماه ۱۲ تحت معاینه و ارزیابی EDSS قرار گرفتند هرگونه عود بیماری و یا پیشرفت EDSS یادداشت شد. ارزیابی بالینی بیماران تنها توسط یک نفر (مطالعه‌گر) صورت گرفت. بیمارانی که در طی درمان دچار عود می‌شدند با متیل پردنیزولون داخل وریدی (جهت محدود نمودن حمله حاد) درمان شدند و حداقل یک ماه بعد از حمله تحت معاینه مجدد قرار گرفتند. در صورتی که بیماری قصد تعویض نوع دارو را داشت از مطالعه خارج می‌شد. اطلاعات جمع‌آوری شده با استفاده از نرم‌افزار SPSS-12 ارزیابی گردید و از آمار توصیفی شامل میانگین، انحراف معیار و هم‌چنین فاصله اطمینان و آزمون t جهت مقایسه متوسط EDSS در دو گروه آزمون و شاهد و هم‌چنین آزمون t زوج جهت مقایسه میانگین EDSS قبل و بعد از دارو استفاده شد. میزان عود بیماری و تغییرات در توانایی بیماران یادداشت گردید. روش انجام مطالعه برای بیماران کامل توضیح داده شد و از آن‌ها رضایت‌نامه کتبی برای شرکت در مطالعه گرفته شد و به آن‌ها یادآوری گردید که اختیار خارج شدن از مطالعه را در هر زمان از مطالعه دارند. مطالعه به‌طور کامل برای بیماران توضیح داده شد و توجه به توان اقتصادی برای خرید داروی آونکس توسط بیماران در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در این مطالعه ۱۲۱ بیمار مبتلا به MS در سه گروه (یک گروه مورد و دو گروه شاهد) مورد بررسی قرار گرفتند محدوده سنی بیماران از ۱۵ تا ۴۵ سال و میانگین سنی آنان $30/5$ سال بود. یک بیمار از گروه درمان با سینیوکس در ابتدای مطالعه به دلیل خودکشی از مطالعه خارج شد.

میانگین EDSS پایه در بیماران در ابتدای مطالعه حداقل ۱ و حداکثر ۴ بود. افزایش EDSS بعد از یک سال در گروه شاهد ۲ (بدون درمان) ($2/71/3$) در مقایسه با گروه شاهد ۱ (آونکس) ($2/97/3$) به ۳/۰۱ بیشتر بود ($p < 0/001$). در گروه سینیوکس نیز میانگین EDSS پایه بعد از یک سال

همچنین کلانی و همکاران در سال ۲۰۰۴ نشان دادند که آونکس باعث کاهش عود به میزان ۳۲ درصد می‌شود.^{۱۶} مطالعه Schwid در سال ۲۰۰۷ نشان داد که تزریق زیرجلدی اینترفرون بتا درمان موثری برای کاهش عود و ناتوانی بیماران است.^{۱۷}

پیشنهاد می‌شود مطالعه بزرگتری با تعداد بیماران بیشتر و مدت زمان مطالعه طولانی‌تر در جهت بررسی اثر دارو بر روی بیماران و همچنین بررسی اثرات دارو بر روی یافته‌های MRI انجام شود. مطالعه ما نشان می‌دهد که می‌توان از سینوکس به‌جای نمونه مشابه خارجی آن یعنی آونکس استفاده کرد و به این ترتیب از تحمیل هزینه‌های گزاف بر پیکره بهداشتی کشور که هر ساله صرف واردات این دارو می‌شود، کاست.

سپاسگزاری

این مقاله حاصل پایان‌نامه و طرح تحقیقاتی مصوب به شماره ۱۳۳/د/پ جهت اخذ مدرک دکترای تخصصی در رشته بیماری‌های مغز و اعصاب می‌باشد که در تاریخ اسفند ۱۳۸۷ به پایان رسیده است.

References

1. Forhman EM, Racke MK, Raine CS. Multiple sclerosis the plaque and its pathogenesis. *N Engl J Med* 2006; 354(9): 942-55.
2. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2002; 359(9313): 1221-1231.
3. Kurtzke JF. Epidemiological contributions to multiple sclerosis: An overview. *Neurology* 1980; 30(7 Pt 2): 61-79.
4. Poser CM. The epidemiology of multiple sclerosis: A general overview. *Ann Neurol* 1994; 36(Suppl 2): S180-S193.
5. Etemadifar M, Maghzi AH, Hoseinzadeh A. [Comparing side effects of Cinnovex with Avonex in relapsing remitting multiple sclerosis patients] Persian. *J Isfahan Med Sch* 2009; 27(93): 93-100.
6. Etemadifar M, Janghorbani M, Shaygannejad V and Ashtari F. Prevalence of multiple sclerosis in Isfahan, Iran. *Neuroepidemiology* 2006; 27(1): 39-44.
7. Abedidni M, Habibi-Saravi R, Zarvani A and Farahmand M. [Epidemiologic study of multiple sclerosis in Mazandaran, Iran] Persian. *J Mazandaran Univ Med Sci* 2008; 18(66): 82-86.
8. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1996; 39(3): 285-94.
9. PRISMS Study Group. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing /remitting multiple sclerosis. *Lancet* 1998; 352(9139): 1498-504.
10. Rowland L. *Merritts neurology*. 11thed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005: 958-960.
11. CHAMPS Study Groups. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343(13): 898-904.
12. Etemadifar M, Mazdeh M, Torabi HR, et al. [A report of multiple sclerosis patients treated by Cinnovex in Iran] Persian. *Tehran Univ Med J* 2010; 68(1): 30-36.
13. Ashtari F, Chitsaz A, Khorvash F and Shaygannejad V. Efficacy of interferon beta-1a in iranian multiple sclerosis. *Neurology India* 2005; 10: 109-112.
14. Fernandez O, Arbizu T, Izquidro G, et al. Clinical benefits of interferon beta-1a in relapsing-remitting MS: A phase IV study. *Acta Neurol Scand* 2003; 107(1): 7-11.
15. Ahsan B. [The evaluation of efficacy of Avonex in the treatment of Multiple Sclerosis patients in Tohid hospital in Sanandaj] Persian. *J Kurdistan Univ Med Sci* 2006; 39(11): 27-32.
16. Kalanie H, Gharagozlo K, Hemmatie A, et al. Interferon Beta-1a and intravenous immunoglobulin treatment for multiple sclerosis in Iran. *Eur Neurol* 2004; 52(4): 202-6.
17. Schwid SR, Pantich HS. Full result of the evidence of interferon dose response european north american comparative efficacy: A multicenter, randomized, assessor blinded comparison of low-dose weekly versus high-dose, high frequency interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *Clin Ther* 2007; 29(9): 2031-48.

Efficacy of interferon β 1a (Cinnovex) in relapsing-remitting multiple sclerosis patients

Naser Sharafaddinzadeh,¹ Nastaran Majdinasab,¹ Masoud Ghiasian,¹ Armaghan Moravej-Aleali²

Received: 20/Jan/2010

Accepted: 27/Jul/2010

Background: Multiple sclerosis is an inflammatory, chronic disease of the centre nervous system with demyelination in brain and spinal cord. Disability is evaluated by EDSS (Expanded Disability Scale Score). IFN β 1a uses to prevent relapse rate and EDSS progression. The aim of this study was to evaluate efficacy of IFN β 1a (Cinnovex) in relapsing-remitting multiple sclerosis patients.

Materials and Method: In this clinical trial, we evaluated 121 patients with RRMS registered in Khouzestan MS society during Nov. 2007 until Nov. 2008. Forty one patients went under treatment with Cinnovex. Forty patients in control group 1 received Avonex and 40 patients in control group 2 had no medication. After one year, results compared in all groups for EDSS or relapse rate.

Results: At the end of study, there was no significant changes in the base line EDSS (1.95 ± 1.08) and EDSS after one year (1.97 ± 1.36) ($p > 0.05$), but significant decrease in relapse rate after one year treatment with Cinnovex ($p < 0.01$). EDSS showed no significant increase in Avonex group ($p > 0.05$), but significant increase in control group ($p < 0.001$). Yearly relapse rate decreased in both group, but with significant changes in Avonex group ($p < 0.005$). In our study, Cinnovex has similar effect like Avonex to reduce EDSS progression and relapse rate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis ($p < 0.05$).

Conclusion: Cinnovex is an effective drug in the reduction of relapse rate and EDSS progress in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. [ZJRMS, 13(2): 3-6]

Keyword: Multiple sclerosis, Cinnovex, Avonex, clinical sign

1. Assistant Professor of Neurology, Jundishapur University of Medical Sciences and Health Services, Ahwaz, Iran.
2. General Physician, Clinical Research Center, Jundishapur University of Medical Sciences and Health Services, Ahwaz, Iran.

Please cite this article as: Sharafaddinzadeh N, Majdinasab N, Ghiasian M, Moravej-Aleali A. Efficacy of interferon β 1a (Cinnovex) in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. Zahedan J Res Med Sci (ZJRMS) 2011; 13(2): 3-6.