

درمان ترکیبی آونکس و داکسی‌سیکلین در بیماران مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس

ناصر شرف‌الدین‌زاده^۱، نسترن مجدی‌نسب^۱، مجید کیهانی‌فرد^۱، ارمان مروج‌آل‌علی^۲

تاریخ دریافت مقاله: ۸۷/۱۲/۱۸

تاریخ پذیرش مقاله: ۸۸/۳/۱۷

۱. استادیار بیماری‌های مغز و اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی جندی شاپور اهواز
۲. پزشک عمومی، مرکز توسعه تحقیقات بالینی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی جندی شاپور اهواز

چکیده

زمینه و هدف: مولتیپل اسکلروزیس یک بیماری التهابی و مزمن سیستم عصبی مرکزی همراه با دمیالینزاسیون و اتیولوژی ناشناخته است. داروهای ایمونومدولاتور از جمله اینترفرون $\beta 1a$ (آونکس) برای درمان استفاده می‌شود تا از عود یا پیشرفت بیماری جلوگیری کند. هدف از این مطالعه مقایسه تاثیر ترکیب داکسی‌سیکلین و آونکس با آونکس به تنهایی در بیماران مولتیپل اسکلروزیس فرم عودکننده-بهبودیابنده است.

مواد و روش کار: این مطالعه کارآزمایی بالینی دوسوکور در سال ۸۵ بر روی ۴۶ بیمار (۲۹ زن و ۱۷ مرد) مبتلا به فرم عودکننده-بهبودیابنده مولتیپل اسکلروزیس مراجعه کننده به کلینیک مغز و اعصاب بیمارستان گلستان اهواز در مدت ۴ ماه انجام شد. بیماران به روش Blocking با تخصیص تصادفی به دو گروه ۲۳ نفری شاهد و مورد تقسیم شدند. گروه شاهد فقط آونکس و گروه مورد درمان ترکیبی آونکس و داکسی‌سیکلین دریافت کردند. در هر گروه در ابتدای مطالعه و در پایان هر ماه EDSS Expanded Disability Scale Score (EDSS) بیماران اندازه گرفته شد. تعداد حملات در دو گروه و EDSS اولیه و EDSS پایان ماه‌های اول، دوم، سوم و چهارم در هر گروه و سپس بین دو گروه مورد مقایسه قرار گرفت.

یافته‌ها: اختلاف میانگین EDSS ماه چهارم با EDSS اولیه در گروه مورد، معنی‌دار بود ($p=0/004$) اما در گروه شاهد این اختلاف معنی‌دار نبود ($p=0/803$). اختلاف EDSS در هر دو گروه در طول ۴ ماه معنی‌دار نبود ($p=0/474$). بین حملات در گروه مورد و شاهد اختلاف معنی‌داری وجود نداشت ($p=0/599$) درمان ترکیبی بدون هیچ گونه عارضه اضافی در بیماران تحمل شد.

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد، درمان ترکیبی آونکس و داکسی‌سیکلین در بیماران فرم عودکننده-بهبودیابنده مولتیپل اسکلروزیس، قابل تحمل و تا حدودی مؤثر باشد. [م ت ع پ ز، ۱۲(۵): ۶۸-۶۵]

کلیدواژه‌ها: مولتیپل اسکلروز، آونکس، داکسی‌سیکلین

مقدمه

مولتیپل اسکلروزیس (MS) یک بیماری مزمن و شایع سیستم عصبی مرکزی است که با تخریب میلین در مناطق مختلف سیستم عصبی مرکزی مشخص می‌شود.^{۱،۲} این بیماری در افراد جوان جامعه به خصوص بین سنین ۴۰-۲۰ سال شایع تر است و زنان تقریباً ۱/۷ برابر بیشتر از مردان درگیر می‌شوند.^{۳-۵} در چند سال اخیر مطالعات انجام گرفته در ایران و خاورمیانه شیوع بالای این بیماری را گزارش کرده‌اند.^۶ عوامل محیطی، وراثت و عفونت‌های ویروسی در به وجود آمدن بیماری مؤثر هستند اما مکانیسم اصلی بیماری بروز پدیده خودایمنی و تخریب میلین و به میزان کمتر آکسون‌ها می‌باشد. بیماری MS چهار نوع مختلف دارد که شامل عودکننده-بهبودیابنده، پیشرونده اولیه، پیشرونده ثانویه، پیشرونده-عودکننده می‌باشد و اکثر بیماران مبتلا به نوع عودکننده-بهبودیابنده می‌باشند. درمان قطعی برای بیماران وجود ندارد و درمان‌های اخیر فقط باعث به تاخیر انداختن بیماری یا کاهش موارد عود می‌شوند. پنج نوع ایمونوتراپی شامل اینترفرون $\beta 1a$ عضلانی، اینترفرون $\beta 1b$ زیرجلدی، گلاتیمراستات زیرجلدی، اینترفرون $\beta 1a$ زیرجلدی و میتوکسانترون در فرم پیشرونده توسط سازمان نظارت بر دارو و درمان ایالات متحده (FDA) مورد تأیید قرار گرفته‌اند. به علت عودهای مکرر و پیشرفت بیماری علی‌رغم دریافت دارو و هزینه‌های فوق‌العاده گران درمان بیماری و درگیر شدن کارآمد و جوان جامعه و

شیوع بیماری و بروز مشکلات فراوان در نگهداری از بیماران برای خانواده‌ها نیاز به اقدامات درمانی جدیدتر و قوی‌تر و ارزان‌تر در این زمینه احساس می‌شود.

در حال حاضر اینترفرون $\beta 1a$ (آونکس) در اکثر بیماران MS نوع عودکننده-بهبودیابنده به عنوان داروی استاندارد استفاده می‌شود. از طرفی پس از اثبات رد پای کلامیدیا پنومونیه در تمام فرم‌های MS و مؤثر بودن داکسی‌سیکلین بر این پاتوژن، مطالعات مختلفی در کشورهای مختلف جهت بررسی اثر داکسی‌سیکلین بر MS صورت گرفت.^{۷-۱۱} مطالعه میناگر در سال ۲۰۰۸ نشان داد ترکیب اینترفرون $\beta 1a$ و داکسی‌سیکلین یک درمان مؤثر، ایمن و با تحمل‌پذیری خوب در بیماران MS است.^{۱۲} اما با توجه به این که در کشور ما تاکنون مطالعه‌ای در مورد تاثیر درمان ترکیبی آونکس و داکسی‌سیکلین بر بیماران مولتیپل اسکلروزیس انجام نشده است در نتیجه در این مطالعه تصمیم گرفتیم به بررسی تاثیر داکسی‌سیکلین بر روی تعداد حملات و علائم کلینیکی فرم عودکننده-بهبودیابنده بیماران مبتلا به MS بپردازیم.

روش کار

در این مطالعه کارآزمایی بالینی، ۴۶ نفر بیمار (۲۹ نفر زن و ۱۷ نفر مرد) که تشخیص قطعی مولتیپل اسکلروزیس در آن‌ها بر اساس کرایتریای مک دونالد

هیچ‌یک از بیماران زن، حاملگی پیش نیامد. در هر دو گروه میانگین EDSS اولیه و در پایان ماه‌های اول، دوم، سوم و چهارم اندازه‌گیری شد و EDSS پایان هر ماه با EDSS اولیه مورد مقایسه قرار گرفت (جدول ۱).

جدول ۱: مقایسه EDSS اولیه با EDSS ماه‌های اول تا چهارم در دو گروه

شاهد و مورد		گروه		EDSS
شاهد	p	مورد	p	
-	۲/۶۵۲	-	۲/۶۹۶	EDSS اولیه
۰/۴۷۹	۲/۷۱۷	>۰/۰۵	۲/۶۹۶	پایان ماه اول
>۰/۰۵	۲/۶۵۲	۰/۳۲۸	۲/۶۷۴	پایان ماه دوم
۰/۵۰۳	۲/۵۸۷	۰/۱۶۲	۲/۶۰۹	پایان ماه سوم
۰/۸۰۳	۲/۶۳۰	۰/۰۰۴	۲/۵۰۰	پایان ماه چهارم

در گروه مورد، اختلاف میانگین EDSS اولیه با میانگین EDSS در پایان ماه‌های اول و دوم و سوم بود معنی‌دار نبود ($p=۰/۰۵$). اما میانگین EDSS در پایان ماه چهارم با میانگین EDSS اولیه از نظر آماری تفاوت معنی‌داری داشت ($p=۰/۰۰۴$) یعنی EDSS در پایان ماه چهارم نسبت به EDSS اولیه به مقدار قابل قبولی کاهش پیدا کرد. در گروه شاهد مقایسه میانگین EDSS اولیه با میانگین EDSS در پایان ماه‌های اول و دوم و سوم و چهارم معنی‌دار نبود. در طول مطالعه تعداد بیمارانی که دچار حمله شدند در گروه شاهد یک نفر (به صورت همی‌پارزی شدید که منجر به بستری و دریافت پالس پردنیزولون شد) و در گروه مورد، دو نفر (یک نفر به صورت همی‌پارزی خفیف و یک نفر به صورت بی‌حسی که بیمارانی بستری نشدند) بود. اختلاف میزان تعداد حملات در طول چهار ماه در دو گروه معنی‌دار نبود ($p=۰/۵۹۹$). تمام بیماران در هر دو گروه درمان مورد نظر را کامل انجام دادند. عوارض مشاهده شده در دو گروه شامل عوارض مربوط به آونکس بوده که بیماران بدون درمان علامتی بهبود یافتند. عوارض دارویی مربوط به داکسی‌سیکلین با توصیه به مصرف آب فراوان، مصرف دارو در ابتدای روز و شب و مصرف آن به همراه غذا برطرف شد. همه بیماران درمان را تحمل کردند. اختلاف میانگین EDSS اولیه ($p=۰/۸۷۱$) و EDSS پایان ماه‌های اول ($p=۰/۹۳۶$)، دوم ($p=۰/۹۳۷$)، سوم ($p=۰/۹۴۱$) و چهارم ($p=۰/۶۵۱$) بین دو گروه معنی‌دار نبود.

بحث

در این مطالعه در بیماران تحت درمان ترکیبی آونکس و داکسی‌سیکلین در پایان ماه چهارم، میانگین EDSS کاهش معنی‌داری یافت. در این بیماران این ترکیب به خوبی تحمل شد و عوارض سینرژیک مشاهده نشد. در گروه مورد، تعداد حملات طی مدت مطالعه بیشتر از گروه شاهد بود ولی این تفاوت معنی‌دار نبود و حملات در گروه مورد خفیف‌تر بود و منجر به بستری نشد ولی در گروه شاهد حمله همی‌پارزی منجر به بستری بیمار و دریافت پردنیزولون و ریدی به مدت ۵ روز شد که شاید دلیل این تفاوت‌ها دریافت داکسی‌سیکلین باشد. علاقه روز افزونی به درمان ترکیبی در بیماران MS برای تثبیت سیر بیماری و کاهش تعداد حملات و شکستن سیر پیشرونده

به تایید رسیده و از تاریخ فروردین لغایت مرداد ماه ۱۳۸۵ به کلینیک مغز و اعصاب بیمارستان گلستان اهواز مراجعه کردند، بررسی شدند. معیارهای ورود به مطالعه شامل: سن بین ۵۵-۱۸ سال، ابتلا به بیماری مولتیپل اسکلروزیس از نوع عودکننده-بهبودیافته (RRMS)، درمان با اینترفرون $\beta 1a$ ، EDSS اولیه بین ۵-۱، عدم درمان با ایمونوساپرسیو یا داروی دیگری به تنهایی یا همراه با اینترفرون، عدم ابتلا به سایر بیماری‌های مزمن، عدم شرکت در مطالعه دیگر، تمایل آگاهانه برای شرکت در مطالعه حاضر بود. معیارهای خروج از مطالعه نیز شامل ابتلا به سایر بیماری‌های طی یا روانپزشکی، درمان با ایمونومدولاتوری غیر از اینترفرون $\beta 1a$ یا درمان با داروهای ایمونوساپرسیو و بارداری یا شیردهی بود.

بیماران به روش Blocking با تخصیص تصادفی به دو گروه شاهد و مورد تقسیم شده و در هر گروه ۲۳ نفر قرار گرفتند. مطالعه به صورت دوسوکور بوده و معاینه‌گر و بیمار از این که بیمار در کدام گروه است خبر نداشتند. بیماران گروه شاهد آونکس به همراه پلاسبو و گروه مورد آونکس به همراه داکسی‌سیکلین به فرم کپسول خوراکی ساخت شرکت داروسازی ایران دارو با دوز ۱۰۰ mg روزانه ۲ نوبت به مدت ۴ ماه دریافت کردند. در زمان شروع مطالعه بیماران با نحوه انجام مطالعه، نحوه انجام بررسی‌ها و انواع عوارض دارویی احتمالی آشنا شدند و بیماران آگاهانه در مطالعه شرکت کردند و از آن‌ها رضایت‌نامه کتبی برای شرکت در مطالعه گرفته شد. به بیماران توصیه شد در طول مدت مطالعه در صورت بروز هر گونه عوارض دارویی، حملات کلینیکی یا عود به صورت بروز علائم جدید نورولوژیک به مدت بیشتر از ۲۴ ساعت، بروز حاملگی، قصد حامله شدن، انصراف از شرکت در مطالعه یا انصراف از مصرف دارو به پزشک اطلاع دهند. در هر دو گروه شاهد و مورد در ابتدای مطالعه و در پایان ماه‌های اول، دوم، سوم و چهارم EDSS بیماران محاسبه شد و EDSS پایان هر ماه و در ماه‌های اول، دوم، سوم و چهارم با EDSS اولیه از طریق آزمون t زوج مورد مقایسه قرار گرفتند. در مرحله بعدی EDSS بیماران در گروه مورد و شاهد در شروع مطالعه و پایان هر ماه از طریق آزمون آماری t مورد مقایسه قرار گرفت. معاینه توسط یک نفر معاینه‌گر (رزیدنت بیماری‌های مغز و اعصاب) انجام می‌گرفت. در پایان مدت ۴ ماه تعداد حملات کلینیکی یا عود و بروز عوارض دارویی و تحمل‌پذیری نسبت به دارو مورد بررسی قرار گرفت. تعداد موارد عود در هر گروه در پایان مدت ۴ ماه از طریق آزمون آماری χ^2 مورد مقایسه قرار گرفت. در هر دو گروه عوارض درمانی مشاهده شده در طول ۴ ماه به صورت توصیفی ارائه گردید.

یافته‌ها

در این مطالعه ۴۶ بیمار مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس فرم عودکننده بهبودیافته در محدوده سنی ۴۴-۱۸ سال (میانگین سنی ۲۸/۳) مورد بررسی قرار گرفتند. از این تعداد ۲۹ نفر (۶۳٪) زن و ۱۷ نفر (۳۷٪) مرد بودند. EDSS اولیه بیماران بین ۴-۱ (میانگین ۲/۷) و مدت ابتلا به بیماری ۴ ماه تا ۵/۵ سال (میانگین ۲/۶۳ سال) بود. هیچ‌کدام از بیماران از مطالعه خارج نشدند و در

تبدیل MS به نوع پیشرونده باعث افزایش شدید سطح آنتی‌بادی اختصاصی ضد کلامیدیا پنومونیه در سرم بیماران می‌گردد.^{۱۴}

مطالعه Sriram وجود کلامیدیا پنومونیه در CNS بیماران مبتلا به MS را به طریقه ایمونوهیستوکیماکال، مولکولار و اولترا استراکچرال اثبات کرد.^{۱۵}

مطالعه Buljevac و همکارانش نشان داد در اپیزودهای کلینیکی عود MS، عفونت‌های جدید تنفسی با کلامیدیا پنومونیه در سرم بیماران دیده می‌شود.^{۱۶}

ترکیب داکسی‌سیکلین به همراه آونکس می‌تواند تا حدودی در کاهش EDSS بیماران موثر باشد لذا پیشنهاد ما این است با مطالعه‌ای بزرگتر و تعداد بیماران بیشتر و تغییراتی نظیر تغییر طول دوره درمان بیماران و بررسی میزان تحمل‌پذیری داروی ترکیبی مورد نظر، نتایج قطعی‌تری در این زمینه به دست آورد.

سپاسگزاری

این مقاله برگرفته از پایان‌نامه جهت اخذ دکترای تخصصی در رشته داخلی مغز و اعصاب با شماره ثبت ۳۸ مصوب معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز است که در تاریخ ۸۶/۱۲/۲۰ 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 AM, Hoseinzadeh A. [Comparing side effects of cinnovex with avonex in relapsing remitting multiple sclerosis patient] *Persian. Med J Isfahan Uni Med Sci* 2009; 27(93): 93-100.
6. Ashtari F. Prevalance of multiple sclerosis in Isfahan, Iran. *Neuroepidemiol* 2006; 27(1): 39-44.
7. Yao S, Stratton CW, Mitchell WM and Sriram S. CSF oligoclonal bands in multiple sclerosis include antibodies against Chlamydia antigens. *Neurology* 2001; 56(9): 1168-76.
8. Fainardi E, Castellazzi M, Casetta I, et al. Intrathecal production of Chlamydia pneumoniae-specific high-affinity antibodies is significantly associated with a subset of multiple sclerosis patients with progressive forms. *J Neurol Sci* 2004; 217(2): 181-8.
9. Cid C, Alvarez-Cermenon JC, Camafeita E, et al. Antibodies reactive to heat shock protein 90 induce oligodendrocyte precursor cell death in culture. Implication for demyelination in multiple sclerosis. *Faseb J* 2004; 18(2): 409-11.
10. Lenz DC, Lu L, Conant SB, et al. A chlamydia pneumoniae-specific peptide induces experimental autoimmune encephalomyelitis in rats. *J Immunol* 2001; 167(3): 1803-8.
11. Dong-Si T, Weber J, Liu YB, et al. Increased prevalence of and gene transcription by Chlamydia pneumoniae in cerebrospinal fluid of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol* 2004; 251(5): 542-547.
12. Minagar A, Alexander JS, Schwendimann RN, et al. Combination therapy with interferon beta-1a and doxycycline in multiple sclerosis: an open-label trial. *Arch Neurol* 2008; 65(2): 199-204.
13. Sylvester B. Doxycycline could enhance interferon Beta-1a (Avonex) therapy in relapsing-remitting MS. *Proceeding of the 21th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS); 2005 Oct 4; Thessaloniki, Greece.*
14. Munger KL, Peeling RW, Hernán MA, et al. Infection with Chlamydia pneumoniae and risk of multiple sclerosis. *Epidemiology* 2003; 14(2): 141-7.
15. Sriram S, Ljunggren-Rose A, Yao SY and Whetsell WO Jr. Detection of chlamydial bodies and antigens in the central nervous system of patients with multiple sclerosis. *J Infect Dis* 2005; 192(7): 1219-28.
16. Buljevac D, Verkooyen RP, Jacobs BC, et al. Chlamydia pneumoniae and the risk for exacerbation in multiple sclerosis patients. *Ann Neurol* 2003; 54(6): 828-31.

پاتولوژی زمینه‌ای بیماری وجود دارد. علت علمی این قضیه بلوک کردن مسیرهای مختلف بیماری با عوامل مختلف و مکانیسم‌های متفاوت و در نتیجه اثرات درمانی تجمعی است. درمان ترکیبی آونکس و داکسی‌سیکلین در MS، در بیمارانی که به یک درمان ایمونومدولاتوری تنها پاسخ نمی‌دهند، ممکن است مفید باشد. طبق مطالعه Silvester در سال ۲۰۰۵ درمان ترکیبی آونکس و داکسی‌سیکلین پس از ۴ ماه با کاهش تعداد متوسط ضایعات مغزی رنگ‌گیری شده با ماده حاجب در MRI همراه بود.^{۱۳} در مطالعه میناگر نیز درمان ترکیبی فوق‌الذکر باعث کاهش تعداد ضایعات enhance شونده و کاهش EDSS بیماران شد و تحمل‌پذیری بیماران نیز خوب بود.^{۱۲} مطالعات مختلفی وجود دارد که نشان می‌دهد کلامیدیا پنومونیه یک فاکتور مهم تعدادی از واریانت‌های MS است. Yao و همکارانش وجود آنتی‌بادی‌های ضد کلامیدیا پنومونیه در CSF بیماران MS را متذکر شدند.^۷ مطالعه Cid و همکارانش نشان داد آنتی‌بادی‌های واکنش‌دهنده با ۹۰ Heat shock protein منجر به مرگ پیش‌سازهای اولیگودندروسیت در محیط کشت می‌شود و سنتز پروتئین کلامیدیا پنومونیه در CNS منجر به مرگ این پیش‌سازها می‌گردد.^۹ Dong-Si و همکارانش در سال ۲۰۰۴ نشان دادند شیوع کلامیدیا پنومونیه و ترجمه‌ی ژنی آن در CSF بیماران مبتلا به MS نوع عودکننده-بهبودیابنده افزایش می‌یابد.^{۱۱} Munger و همکارانش بیان کردند

Combination therapy of Avonex and doxycycline in patients with multiple sclerosis

Naser Sharafaddinzadeh,¹ Nastaran Majdinasab,¹ Majid Keyhanifard,¹ Armaghan Moravej Aleali²

Received: 9/Mar/2010

Accepted: 7/Jun/2010

Background: Multiple sclerosis is an inflammatory, chronic demyelinating disease of the central nervous system (CNS) with unknown etiology. Multiple sclerosis causes disability in young people. An Immunomodulatory drug like Avonex (IFN β 1a) is used to prevent relapses or disease progression. The aim of this study is to evaluate efficacy of combination therapy (Avonex and doxycycline) with standard therapy (Avonex) in relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS).

Materials and Method: A double blind clinical trial was conducted. During four-month study period, 46 patients with RRMS, under standard medication (Avonex), were entered into the study. Their EDSS score were between 1-5. They randomly allocated in to two study groups with 23cases in each arm (cases and controls). All cases were allocated to each group based on blocking method. They received Avonex only in control group and Avonex and doxycycline in case group. EDSS was measured in both groups in the beginning and at the end of study. First EDSS and EDSS scores at the end of first, second, third and fourth months in both groups were compared. Number and rate of clinical attacks and side effects of treatment were assessed in both groups.

Results: In case group, there was significant changes between the first EDSS and final EDSS score, but there was not any statistically significant finding in control group after 4 months. There was no significant difference between case and control group in EDSS scores during four-month study period and there was not significant difference between case and control groups in clinical attacks. Combination therapy was well tolerated without additive side effects.

Conclusion: It seems that combination of both Avonex and doxycycline in RRMS patients were effective, safe, and well tolerated. [ZJRMS, 12(5): 65-68]

Keywords: Multiple sclerosis, avonex, doxycycline

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