



بیماری MS و کوپاکسون

دکتر مرتضی ثعینی، دکتر شهرام اجتماعی مهر

کروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

خلاصه

بیماری مالتیل اسکلروز (Multiple Sclerosis) یا بیماری MS در گروه بیماری‌های قرار دارد که به اختلالات سلین زدا (demyelinating) معروف هستند. التهاب مژن و میelin زدایی و تکثیر آسترودیسیت‌ها (gliosis) در سیستم عصبی مرکزی از شانه‌های اختصاصی این بیماری و تکثیر آسترودیسیت‌ها (gliosis) در سیستم عصبی مرکزی از شانه‌های اختصاصی این بیماری می‌باشد. آمار نشان می‌دهد که در حال حاضر حدوداً ۳۵۰۰۰۰ نفر در ایالات متحده و ۴۰۰۰۰ نفر در انگلستان به این بیماری ناتوان گشته مبتلا هستند. MS معمولاً در سنین ۲۰ تا ۴۰ سالگی مشاهده می‌شود و خلاصه شیوع آن در دهه چهارم زندگی می‌باشد ولی این بیماری می‌تواند از سن دو سالگی تا دهه هشتم زندگی نیز بروز کند. روش‌های درمانی فعلی برای MS در دو گروه قرار می‌گیرند:

- ۱ - درمان‌های که موجب کند شدن پیشرفت و تعدیل بیماری می‌شوند.
- ۲ - درمان‌های هلامتی.

در حال حاضر در دسته اول سه دارو قرار دارد که شامل ایترفرون-بتا-۱a و گلابیراماستات (Copaxone) است. گلابیراماستات از لحاظ شیمیایی یک کوبالی مر تصادوفی (random copolymer) است و از مونومرهایی که حاوی چهار اسید آمینه هستند تشکیل شده است. تحقیقات در مورد مکانیزم عمل این دارو هنوز ادامه دارد. از لحاظ درمانی در حال حاضر برای درمان Relapsing - Remitting MS توسط FDA مورد تأیید قرار گرفته است. این دارو موجب کاهش تعداد حملات بیماری شده و عملکرد تغییر عارضه جانی آن را کشیده است که در محل تزریق دیده می‌شود.

مقدمه

اگر چه بیماری MS بیش از یک قرن پیش برای اولین بار توسط شارکو (Sharco) توصیف شد ولی هنوز علت آن مشخص و راه درمان قطعی برای آن پیدا نشده است. اما پیشرفت‌های زیادی در کنندگان سیر پیشرونده بیماری، کاهش تعداد حملات ناتوان گشته و کاهش مشکلات و بهبود کیفیت زندگی این بیماری صورت گرفته است. ناگفته نماند که این بیماری از علل عمده ناتوانی عصبی در جوانان و میانسالان به شمار می‌رود. مطالعات آماری نشان می‌دهند که هم اکنون حدود ۳۵۰۰۰ نفر در ایالات متحده و ۳۰۰۰۰ نفر در انگلستان به این بیماری مبتلا هستند. MS معمولاً در سنین ۲۰ تا ۴۰ سالگی دیده می‌شود و خلاصه شیوع آن در دهه چهارم زندگی است ولی این بیماری می‌تواند از سن دو سالگی تا دهه هشتم زندگی نیز بروز کند. روش‌های درمانی فعلی برای MS در دو گروه قرار می‌گیرند:

* نیز رخ می‌دهد ولی با پیشرفت انفیلتراسیون التهابی و گلیوزیس این سلول‌ها تخریب می‌شوند. در ضایعات مزمن اتفاق بارز و مشخص، میلین زدایی کامل یا نزدیک به کامل، گلیوزیس متراکم و فقدان اولیکودندروسیت‌ها می‌باشد. گاهی در بعضی از ضایعات پاتولوژیک MS به نام ضایعات مزمن فعال (chronic active) از مرکز ضایعه به طرف لبه‌های آن شبیه از یافته‌های بافت‌شناسی ذکر شده به چشم می‌خورد و به نظر می‌رسد این ضایعات به شکل هم مرکز در حال رشد و پیشرفت هستند. میلین زدایی انتخابی همراه با دست نخورده مادن آکسون از نشانه‌های بارز این بیماری است. البته آسیب نسبی و حتی کامل آکسون هم ممکن است وجود داشته باشد. هر چند در بعضی از ضایعات MS ساخت دوباره میلین به طور نسبی دیده می‌شود ولی در اغلب موارد میلین سازی مجدد و بارزی اتفاق نمی‌افتد. نکته قابل ذکر این است که بین تعداد و اندازه پلاک‌ها و شدت علایم بالینی ارتباطی وجود ندارد (۱).

فیزیوپاتولوژی

مطالعات تجربی نشان می‌دهند که میلین زدایی ممکن است اثرات منفی یا مثبت روی هدایت آکسونی داشته باشد. هدایت غیر طبیعی منفی عبارت است از هدایت آهسته یا انسداد متغیر یا کامل هدایت در آکسون است. انسداد هدایت در فیبرهای میلین زدایی شده ممکن است در پاسخ به افزایش درجه حرارت یا یک تغییر در ترکیب متابولیک محیط خارجی آکسون رخ بدهد. هدایت غیر طبیعی مثبت شامل تولید ایمپالس

نیز ارزیابی فعالیت بیماری و مؤثر بودن درمان را سخت کرده است. هنوز یک درمان قطعی برای MS وجود ندارد ولی پیشرفت‌های زیادی در کنترل بیماری و کم کردن مشکلات و بهبود کیفیت زندگی بیماران صورت گرفته است (۱).

چهره پاتولوژیک بیماری

از لحاظ آسیب‌شناسی در نمای ماکروسکوپیک مناطق متعددی به شکل اسکار (scar) در سیستم عصبی مرکزی دیده می‌شود که این مناطق را پلاک (Plaque) می‌نامند. نمای خارجی مغز و نخاع معمولاً طبیعی بوده یا تا حدودی آترووفی عمومی دارد. این پلاک‌ها به اشكال نامنظم بالبهای تیزی از میلین زدایی دیده می‌شوند. پلاک‌ها به رنگ خاکستری یا صورتی در ماده سفید (white matter) قابل تشخیص هستند ولی پلاک‌ها گاهی در ماده خاکستری (gray matter) نیز حضور دارند و اندازه آنها از ۱ تا ۲ میلی‌متر تا چند سانتی‌متر متغیر می‌باشد. در ضایعات حاد که خیلی به ندرت در اتوپسی پیدا می‌شوند انفیلتراسیون بافتی توسط سلول‌های منونوکلئار یا تک هسته‌ای (لنفوسيت‌های T و ماکروفازها) و به ندرت سلول‌های B و پلاسماسل‌ها مشاهده می‌شوند. این انفیلتراسیون التهابی به همراه حل شدن چند لایه‌ای غلاف میلین که اطراف آکسون را احاطه کرده است می‌باشد. هنگامی که این ضایعات پیشرفت می‌کند تعداد زیادی از ماکروفازها و سلول‌های میکروگلیال خردنهای میلین را پاک سازی می‌کنند و نیز پرولیفراسیون آستروسیت‌ها (Astrocytes) رخ می‌دهد. البته در ابتدا پرولیفراسیون ایکودندروسیت‌ها

موجب ایجاد EAE در حیوان آزمایشگاهی شوند، مثلاً:

Myelin Basic Protein (MBP) و proteolipid protein (PLP) و Myelin oligodendrocyte Glycoprotein MOG(۱).

در حال حاضر پذیرفته شده که لنفوسیت‌های T (autoaggressive T - lymphocyte) که برای MBP یا دیگر اتوآنتی‌ژنهای CNS اختصاصی هستند از قبل در سیستم ایمنی طبیعی جوندگان و پریماتها حضور دارند. این لنفوسیت‌ها ضمن اینکه باید از مکانیزم حذف کلونی در تیموس فرار کنند هنوز معلوم نیست چگونه در افراد نرمال کنترل می‌شوند. یکی از اولین هیپوتزه‌های در مورد پاتوژنز MS، فعل شدن این لنفوسیت‌ها در خارج از CNS است. چگونه این فعل شدن اولیه در بیمار رخ می‌دهد هنوز معلوم نیست. مدل‌های تجربی احتمالات زیادی را مطرح نموده‌اند، یکی از آنها این است که این فعل شدن اولیه از طریق تقلید ساختار ملکولی (molecular mimicry) در طول یک غفت باکتریایی یا ویروسی رخ میدهد (دیده شده که پروتئین‌های باکتریایی و ویروسی زیادی هستند که سکانس همولوگی با اتوآنتی‌ژنهای میلین دارند).

زمانی که این لنفوسیت‌ها فعل شدند باید وارد CNS شوند. اگر سد خونی-مغزی به ملکول‌های بزرگ و سلول‌های موجود در جریان عمومی خون نفوذ ناپذیرند ولی شواهد کافی وجود دارد که سلول‌های لنفوسیت T فعل شده (بدون توجه به این که برای چه آنتی‌ژنی اختصاصی هستند) می‌توانند وارد CNS شوند. پس از ورود، باید با اتوآنتی‌ژنهای پارانشیم بافت مغزی روبرو شوند، مطالعات بر روی حیوانات مبتلا به EAE که

تابجا به طور خودبه‌خودی یا در اثر یک استرس مکانیکی و یک اتصالی (cross talk) بین آکسون‌های میلین زدایی شده می‌باشد. این اختلالات در فیزیولوژی هدایت آکسونی می‌تواند توجیه کننده علایم MS باشد، مثلاً تولید ایمپالس‌های نابجا و اتصالی بین آکسونها ممکن است موجب بروز paroxysmal symptoms (hermitte's symptom) یا پارستزی شود و یا انسداد هدایت در آکسون شاید دلیلی برای نوسانات در عملکردهای حسی و حرکتی است که از ساعت به ساعت و روز به روز در MS متغیر است و نیز برای بد شدن حال بیمار که بعد از افزایش درجه حرارت مرکزی بدن رخ می‌دهد باشد (۲).

ایمونوپاتوژن

به نظر می‌آید که MS یک بیماری اتوایمیون است. یافته‌های ایمونولوژیک و ایمونوپاتوژن در مورد این بیماری بر پایه تجربیات انجام شده بر روی یک مدل آزمایشگاهی می‌باشد که با تزریق عصاره مغز یا نخاع به حیوان (موش آزمایشگاهی) و ایجاد یک بیماری نورولوژیک اتوایمیون به نام (EAE) Experimental Autoimmune Encephalomyelitis بdst آمده است. این بیماری شباهت زیادی به بیماری MS در انسان دارد. مطالعات نشان داده که سیستم ایمنی بر علیه تعدادی از شاخص‌های آنتی‌ژنیک میلین عکس العمل نشان داده و موجب میلین‌زدایی توسط سلول‌های التهابی و میانجی‌های متعدد می‌شود، در حال حاضر تعدادی از پروتئین‌های موجود در ساختار میلین جدا شده‌اند که هر کدام از آنها قادر هستند

- نموده تا روند التهاب ادامه یابد در حالی که اتو آنتی بادی های اختصاصی برای آنتی ژنهای سطحی بر روی میلین یا الگودنروسیت ها موجب میلین زدایی می شوند، به علاوه سلول CD_4^+ , T (autoreactive T_H) و L_B (autoreactive L_B) برای تولید آنتی بادی ضد میلین همکاری کنند (خصوصاً در ضایعات مزمن). مکانیزم دقیق میلین زدایی معلوم نیست ولی پس از اتصال اتو آنتی بادی به میلین سیستم کمپلمان فعال شده و سلولهای ماکروفاز / میکروگلیا به میلین می چسبند. ماکروفازها نه تنها با لایه برداری فیزیکی، بلکه با آزاد کردن اجزاء کپلمان و مدیاتورهای التهابی، فرم فعال اکسیژن و ایکوزانوئیدها و α -TNF به میلین آسیب می رسانند. بعضی از این مواد سلولهای گلیال را فعال کرده موجب آسیب بیشتر به میلین می شوند. پس مرحله اول در زنجیره ایمونوپاتولوژیک شناسایی آنتی ژنهای اختصاصی توسط سلولهای T (L_B) و تولید اتو آنتی بادی از سلولهای L_B (autoreactive L_B) است که این اتفاق اولیه ماشه یک روند پیچیده آبشراری از التهاب را می زند و مهمترین سلولها در مراحل انتهایی ماکروفازها و سلولهای گلیال هستند. در EAE لنفوسيت های T اغلب MBP و PLP را شناسایی می کنند، در حالی که MOG ترجیحاً توسط آنتی بادی ها مورد شناسایی قرار می گیرند. قرار گرفتن MOG بر روی سطح خارجی غشاء میلین شاید مورد هدف قرار گرفتن توسط آنتی بادی های پاتولوژیک را آسان کند. شناسایی نسبتاً دقیق روندهای ایمونولوژیک در بیماری های اتو ایمیون مثل MS منجر به شناسایی عوامل متعددی گردیده که در سطوح مختلف اثر توسط تلقیح سلول های CD_4^+ فعال شده بر علیه MBP، بیمار شده بودند نشان می دهند که این سلول های CD_4^+ اولین میمهان های ناخوانده در این روند پاتولوژیک هستند. این سلول ها آنتی ژنهای اختصاصی را در شکل همراه شده با ملکول های MHC کلاس II در سطح سلول های عرضه کنند آنتی ژن (APC) شناسایی می کنند. حال این سوال مطرح می شود، کدام سلول ها در پارانشیم سیستم عصبی مرکزی به عنوان عرضه کننده آنتی ژن عمل می کنند؟
- پاسخ این سوال هنوز دقیقاً معلوم نیست، ولی کاندیداهای فعلی (حداقل در مرحله ابتدایی واکنش) ماکروفازهای دور عروقی (perivascular) و سلول های میکروگلیا هستند.
- تاکنون مشخص شده که بعضی از زیر جمیعت های سلول های دور عروقی بدون نیاز به فعال شدن، آنتی ژنهای را با ملکول های MHC کلاس II در سطح خود ارائه می دهند ولی سلول های مغزی دیگر، نیاز دارند با سایتوکاین های پیش التهابی (proinflammatory) تحریک شوند تا MHC کلاس II را با انواع ملکول های چسبنده (مثل ملکول B_7) در سطح خود ارایه دهند. این سایتوکاین ها اول از سلول های T CD_4^+ فعال شده، ترشح می شوند و بعداً از دیگر سلول های ثانویه و سلول های گلیال و شامل INF γ ، لنفوتوکسین و α -TNF هستند.
- سلول های B و محصولات آنها به همان اندازه سلول های T در پاتولوژی MS دخالت دارند، مخصوصاً برای میلین زدایی، مشاهدات مختلف هم نشان می دهند که سلول های T اختصاصی برای انواع اتو آنتی ژنهای در CNS روند التهاب را آغاز می کنند و سد خونی - مغزی را نفوذ پذیرتر

حمله، بهبودی کامل یا نسبی حاصل می‌شود، هر چند کاهی بهبودی اصلأرخ نمی‌دهد.

MS - ۲ Secondry Progressive MS: این شکل از MS ابتدا الگوی MS - RR را دارد اما بعد شروع به پیشرفت به سمت فرم پیشروند می‌نماید. فاز پیشروند ممکن است مدت کوتاهی بعد از شروع بیماری آغاز گردد و یا چندین سال یا دهه به تأخیر بیفتد.

MS - ۳ Primry Progressive MS: در این شکل از بیماری پیشرفت تدریجی ناتوانی از همان ابتدای بیماری مشخص می‌شود. کاهکاهی بیمارانی که این فرم از MS را نشان می‌دهند به یک فرم غیر شایع از MS مبتلا می‌شوند که progressive relapsing - نامیده می‌شود، یعنی دچار عود مکرر حملات می‌شوند (۱ و ۲).

درمان

روش‌های درمان MS را می‌توان به دو گروه تقسیم نمود:

- ۱- درمان‌های علامتی
- ۲- درمان‌هایی که از پیشرفت بیماری جلوگیری می‌کنند.

درمان‌های علامتی شامل استفاده از باکلوفن، دیازپام و سیکلوبنزاپیرین و کلونازپام برای گرفتگی عضلات و کلونیدین، کاربامازپین و فنی‌توئین می‌باشد. حتی درمان‌هایی وجود دارند که هنوز تأیید نشده‌اند مثل استفاده از دوز زیاد (megadose) ویتامین‌ها، اکسیژن hyperbaric و استفاده از شلاتورها.

درمان‌های تتعديل کننده بیماری شامل استفاده از گلوکورتیکوئیدها برای درمان یک حمله عودکننده حاد و همین طور حمله اولیه مثل

مهاری در این روندان دارند که سخت تحت بررسی مستند و ممکن است در آینده به عنوان دارو در ایمونوتراپی این بیماری‌ها وارد کلینیک شوند (۴).

تظاهرات بالینی و دوره بیماری

شروع MS ممکن است خیلی سریع و عجیب باشد و یا آنقدر خفیف باشد که حتی به خاطر آن بیمار به پزشک مراجعه نکند در بیشتر مقالات عمومی ترین علایم ابتدایی را ضعف در یک یا چند اندام، تاری دید ناشی از نوریت اپتیک، اختلالات حسی و دویینی و آناکسی گزارش نموده‌اند. سایر علایم عبارتند از: درد، اسپاسم عضلانی، آناکسی و مشکلات در سخن گفتن، تغییرات حالات روانی، اختلال در عملکرد روده‌ها و مثانه، اختلالات عملکرد جنسی و ترمور می‌باشند.

در MS پیشرفت cognitive dysfunction شایع است ولی حتی در شروع بیماری هم می‌تواند بروز کند. از دست دادن حافظه، اختلال در توجه، اشکال در حل مشکلات، کندی در فرآوری اطلاعات در مغز و اشکال در عملکردهای شناختی مغز شایع است. خنده‌های غیر قابل کنترل و گریه‌های بی‌دلیل همراه با رفلکس‌هایی در صورت و افسردگی نیز شایع است. گرما و حتی ورزش کردن می‌تواند علایم بیماری را بدتر کند، احساس خستگی در بیشتر بیماران مخصوصاً در اواسط عصر دیده می‌شود. در این بیماران حتی تشنج کلونیک هم دیده می‌شود.

از لحاظ دوره بیماری، مبتلایان به MS در سه گروه قرار دارند:

۱- Relapsing - Remitting MS (RR - MS): در این شکل از بیماری حملات راجعه که در طول روزها یا هفته‌ها پیشرفت می‌کنند دیده می‌شوند که متعاقب

متیل پردنیزولون به شکل تزریقی و خوراکی و نیز در فرم پیشرونده مزمن استفاده از سیکلوفسقامید، 2 - CDA (Cladribine) می‌باشد. برای پیشگیری از عود بیماری سه دارو هم اکنون در دسترس هستند که عبارتند از: انترون بتا 1a (INFB_{1a}) و انترفرون بتا 1b (INFB_{1b}) و گلاتیرامراستات (1).

این سه دارو بیشتر برای فرم RR - MS استفاده می‌شوند. البته بیمارانی که به فرم Secondary Progressive مبتلا هستند نیز ممکن است از این داروها سود ببرند. وقتی هر کدام از داروهای فوق با پلاسبو مقایسه می‌شوند بدتر شدن سالیانه بیماری نسبت به پلاسبو $\frac{1}{3}$ است. ضمن این که انترفرون‌ها تولید ضایعات جدید را هم کاهش می‌دهند. البته 40 درصد از افرادی که INFB_{1b} و 20 درصد از کسانی که INFB_{1a} را مصرف نموده‌اند 12 ماه بعد از شروع درمان آنتی بادی خنثی کننده دارو در بدنشان تولید شده (۱) و بیمار به همان وضعیت قبل از درمان بازگشته است. گلاتیرامراستات نیز داروی جدیدی است که به تازگی به کلینیک‌های MS معروفی شده است و نکات جالب و برجسته‌ای نسبت به داروهای رایج در گروه خود دارد.

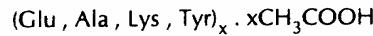
تاریخچه پیدایش گلاتیرامراستات

تحقیقات بر روی این دارو به سال ۱۹۶۰ بر می‌گردد، زمانی که آقای Ruth Arnon به عنوان یک ایمونولوژیست مطالعه خود را بر روی اساس ساختمان آنتی ژنیک پروتئین‌ها با استفاده از آنتی ژنهای صناعی (سینتیک) پلی مری و کوپلی مری ** آغاز نمود. این ترکیبات شبه پروتئینی می‌توانستند پاسخ‌های ایمنی را

حداقل تا آن حدی که انتظار می‌رفت به طور اختصاصی القاء کنند. حتی زمانی که یک بخش غیر پروتئینی به این ترکیبات اضافه می‌شد (کربوهیدرات، لیپید و...) پاسخ ایمنی نسبت به آن جزء هم به طور اختصاصی وجود داشت. آقای Arnon علاقمند به بررسی پاسخ ایمنی به بخش لیپیدی بود، چون لیپیدها مشکل حلایلت داشتند و از همین جا به فکر بیماری‌هایی افتاد که در آنها سیستم ایمنی بر ضد ساختارهای پروتئینی حاوی چربی واکنش نشان می‌دهد، مثل بیماری‌هایی که در آنها میلین زدایی با واسطه سیستم ایمنی رخ می‌دهد مثلاً MS. وی در نظر داشت با سنتز پلی‌مرهایی شبیه ساختمان میلین مخصوصاً بخش‌های آنتی ژنیک آن به چگونگی پاسخ سیستم ایمنی در این بیماری پی ببرد. مدل حیوانی مورد استفاده وی نیز بیماری EAE در حیوانات آزمایشگاهی بود (که در بحث ایمونوپاتوژن توضیح داده شد) (۳).

آقای Arnon با توجه به تمام نتایجی که در مورد پاتوژن بیماری MS بدست آمده بود گروهی از کوپلی‌مرها را با توجه به ساختمان MBP سنتز نمود که ساختار پایه متشابهی با داشتند و حاوی مقادیر زیادی اسید آمینه لیزین بودند، اما علی‌رغم یک سال تلاش هیچ کدام از این کوپلی‌مرها انسفالیتپاتوژنیک نبودند، حتی اضافه نمودن اسفنجولیپید هم نمی‌توانست این خاصیت را به این ترکیبات بدهد. ولی با کمال تعجب مشاهده شد که این ترکیب دارای خاصیت مهار EAE هستند و در بین همه آنها یک کوپلی‌مر فعلت‌تر از همه بود که آن را کوپلی‌مر - ۱۱ cop - ۱ یا ۱ - copolymer نامید. این ماده هنگامی که با Complete freund's adjuvant یا حتی محلول

که از مونومرهایی متشکل از چهار اسید آمینه طبیعی به صورت ملح استات تشکیل شده است (۳).



در سطح آزمایشگاهی هنوز مکانیزم عمل این دارو تحت بررسی است. نتایج مطالعات تاکنون مشخص نموده که این دارو فعالیت خود را به وسیله یک اثر تعديل کننده ایمنی (Immunomodulatory) بروز می‌دهد. کوپاکسون روی EAE (با یک برونزیابی روی MS) از طریق عمل برروی سطوح مختلف پاسخ‌های ایمنی اثر می‌کند که درجهات مقاومتی از اختصاصی بودن را در هرمورود از مکانیزم‌های ایمنی دارا می‌باشد (۳). اتصال کوپاکسون به ملکول‌های MHC کلاس II، یک مرحله پیش‌نیاز برای هرگونه دخالت بیشتر دارو در سیستم ایمنی است و از کمترین درجه اختصاصی بودن نیز برخوردار است. کوپاکسون خیلی سریع به ملکول MHC کلاس II متصل می‌شود و هر آنتی زنی را که قبلاً به این ملکول متصل شده بود را نیز جابجا می‌کند مثل، MBP و MOG و PLP ولی باید توجه کرد که ایجاد یک ایمونوساپرشن عمومی نمی‌نماید و بیماری‌های اتوایمیون دیگر را تحت تأثیر قرار نمی‌دهد. اتصال به ملکول MHC روی سلول‌های APC اولین مرحله برای شروع اثر کوپاکسون می‌باشد. اخیراً مشخص شده که یک مرحله دوم هم وجود دارد که در آن سلول‌های T ساپرسور اختصاصی القاء می‌گردند. این سلول‌ها قادر هستند فرآیندهای اتوایمیون دخیل در بیماری را تنظیم کنند (۳).

جایگاه کوپاکسون در درمان

در درمان نوع Relapsing - Remitting بیماری MS در بیمارانی که به انترفرون بتا-۱_β

سالین، بعد از یک تزریق اولیه MBP، به حیوان تزریق می‌شد میزان را از حدود ۷۵ درصد در گروه کنترل به ۲۰ درصد در گروه درمان شده تقلیل می‌داد. در این مرحله نگرش آقای Arnon به این ترکیب تغییر نمود و به فکر معرفی این ماده به عنوان یک دارو برای درمان MS افتاد (۲).

مطالعات بعدی بر روی COP-1 نشان دادند که COP-1 به طور اختصاصی EAE را سرکوب می‌کند و اثرات ایمونوساپرسیون این ماده اختصاصی است. پس از مشخص شدن اثرات سودمند COP-1 در مطالعات حیوانی مخصوصاً در پریمات‌ها لازم بود که سمیت آن مشخص شود. تست LD₅₀ در مورد این دارو ناموفق بود چون حتی تا دوز $2000 \frac{mg}{kg}$ (بالاترین دوزی که قابل تجویز به نظر می‌رسید) هیچ مرگی در حیوانات گزارش نشد. مطالعه سمیت تحت حداد نشان داد که COP-1 رامی توان در یک یا چند دوز به مقدار ۸۰ برابر دوز درمانی تجویز نمود و بدون این که هیچ‌گونه اثرات پاتولوژیک یا دیگر تغییرات ماکروسکوپیک ایجاد شود. در تست Ames، نیز اثرات موتاژنیک نداشت در نتیجه COP-1 را به عنوان ماده‌ای غیر سمی برای تجربیات بالینی اعلام نمودند. چندین مطالعه بالینی برای این دارو طراحی شد و اثر بخشی دارو کاملاً تأیید گردید و FDA این ماده را برای درمان فرم RR-MS مورد تأیید قرارداد و هم اکنون با نام ژنریک گلاتیرامراستات (Glatiramer acetate) و نام تجاری کوپاکسون (Copaxone[®]) در کلینیک موجود است (۲).

ساختم شیمیایی و مکانیزم عمل کوپاکسون یک کوپلی مر (Random) تصادفی است

به دلیل این که کوپاکسون پاسخ‌های اینمی را تعدیل می‌کند، علی رغم داشتن اثر اختصاصی بهتر است در صورتی که بیمار عفونت دارد و یا مبتلا به تومور می‌باشد با احتیاط مصرف شود. کوپاکسون فقط در صورت وجود حساسیت مفرط منع مصرف دارد.

جدول ۱ - عوارض جانبی غیر شایع کوپاکسون

انوزینوفیلی گذرا	اثرات خونی
طیش قلب، گشادی عروق و احساس کرفتگی در قسمه صدری	سیستم قلب و عروق
اضطراب، هیپرتوونی، ترمور	سیستم عصبی مرکزی
تهوع، استقراخ، بی‌اشتهاای، اسهال و یا یبوست	سیستم گوارش
تنکی نفس	دستگاه تنفس
راش، کهی، خارش، تعریق	پوست
درد مفاصل	دستگاه عضلانی و مفاصل

زیرنویس:

- * الیکوئیدروپیت‌ها در سیستم عصبی مرکزی مسؤول ساختن میلین در اطراف اکسون هستند.
- ** کوپلی‌مر نوعی پلی‌مر است که از دو یا چند مونومر تشکیل شده باشد و اگر این مونومرها سکانس مشخصی نداشته باشد کوپلی‌مر تصادفی (Random copolymer) نامیده می‌شود.

منابع:

1. Harrison's principles of internal medicine. MC GRAW Hill. chapter 376. p. 2409- 2418; 1997.
2. Waxman SG. Clinical course and electrophysiology of multiple Sclerosis. Adv. Neurol. 47: 1; 1998.
3. Arnon R. the development of cop 1 (Copaxone®), an innovative drug for the treatment of multiple sclerosis: personal reflections. Immun. letters. 50: 1 - 15; 1996.
4. Hohlfeld R. Biotechnological agents for the immunotherapy of multiple sclerosis. Brain. 120: 865 - 016; 1997.
5. Wolinsky JS. copolymer 1: a most reasonable alternative therapy for early relapsing - remitting multiple sclerosis with mild disability. Neurology. 45: 1245 - 1247; 1995.

جواب نمی‌دهند و یا قادر به تحمل آن نیستند مؤثر است. این دارو احتمال وقوع عود حملات را کاهش می‌دهد مخصوصاً در بیمارانی که کمترین ناتوانی عصبی را در شروع درمان دارند مؤثرتر است ولی در بیمارانی که مبتلا به نوع Chronic - progressive هستند اثر کمتری دارد. البته برای مقایسه اثر درمانی انترفررون بتا و کوپاکسون باید مطالعات دقیق‌تری انجام شود. اما نتایج دو مطالعه اصلی که انترفررون بتا-۱a و بتا-۱b را با کوپاکسون مقایسه نموده سودمندی مشابه را برای این داروها در کاهش میزان عود پیشنهاد می‌کند. سمیت کمتر کوپاکسون یکی از مزایای این دارو نسبت به انترفررون بتا-۱b می‌باشد. در حال حاضر در نظر است که کوپاکسون و INB1b را به طور مخلوط در درمان MS استفاده کنند البته هنوز سمیت و اثر بخشی این مخلوط مشخص نشده ولی به نظر می‌رسد که نتایج موقتی آمیزی داشته باشد (۱ و ۵).

شكل دارویی و مقدار مصرف
کلاتیرامراستات با نام تجاری کوپاکسون و اسامی مشابه کوب-۱ (cop-1) و کوپلی‌مر-۱ (copolymer-1) به شکل ویال‌های لیوفیلیزه ۲۰ میلی گرمی در حال حاضر در بازار دارویی در دسترس است و به مقدار ۲۰ میلی گرم روزانه به صورت زیر جلدی تجویز می‌شود.

عارض جانبی و موارد احتیاط و منع مصرف
عارض جانبی این دارو بسیار کم است بیشتر به صورت واکنش‌های تحریکی در محل تزریق دیده می‌شود. سایر عوارض (جدول ۱) به ندرت گزارش شده‌اند.