

مولتیپل اسکلروزیس

ترجمه: دکتر امیرحسین عسگری^۱، نگار حاجی‌علی‌اکبری^۲
۱. دکتر داروساز، ۲. دانشجوی داروسازی شهید بهشتی

□ اپیدمیولوژی

سفیدپوستان اسکاندیناوی و وابستگان یک بیمار، به دلیل خصوصیات ژنتیکی که دارند، در معرض خطر بیشتری هستند. ۲۰ - ۱۵ درصد بیماران، تاریخچه فAMILIی مثبت دارند.

آمار در ایالت متحده حاکی از ابتلا ۳۵۰,۰۰۰ - ۲۵۰,۰۰۰ نفر به MS است و ۲۰۰ بیمار جدید به صورت هفتگی به این تعداد افزوده می‌شود.

□ اتیولوژی

مطالعات حاکی از آن است که تغییر قدرت سیستم ایمنی بدن نقش اساسی در ایجاد بیماری دارد. براساس این تئوری، MS، از هجوم ماکروفاژها، سلول‌های T و

MS (مولتیپل اسکلروزیس) یک بیماری خود ایمنی، التهابی و مزمن است که به صورت ضایعاتی عصبی با میلین تخریب شده، در جسم سفید مغز، طناب نخاعی و اعصاب بینایی بروز می‌کند. این بیماری نیز مانند سایر بیماری‌های خود ایمنی در میان خانم‌ها و در سنین جوانی شیوع بیشتری دارد به طوری که بیشترین افراد مبتلا خانم‌هایی با سنین ۲۰ - ۴۵ سال هستند. بیماری در آقایان معمولاً در سنین بالاتر بروز کرده و در مراحل پیشرفته‌تر تشخیص داده می‌شود. افرادی که در مناطق دورتری از خط استوا زندگی می‌کنند،

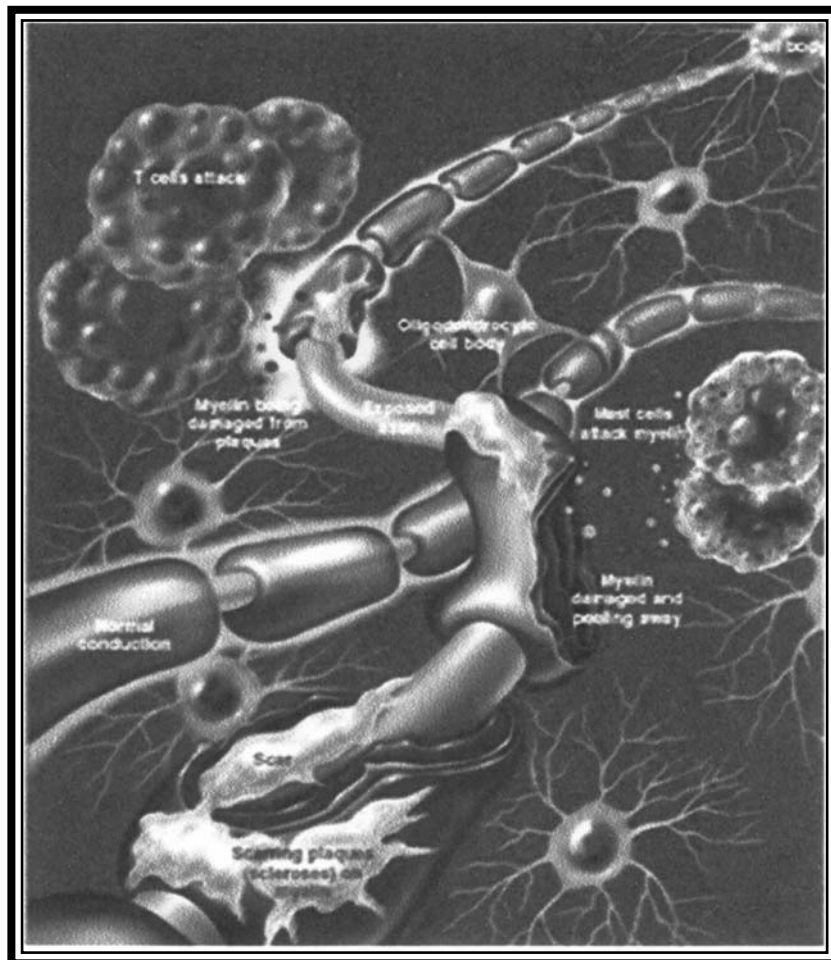
آبشاری از وقایع ایمنی را ایجاد کنند، سلول‌های T را فعال کنند یا باعث التهاب و آسیب میلین الیگودندروسیت‌ها گردند، سبب پیشرفت MS خواهند شد.

□ **مراحل بالینی بیماری**

MS مانند بسیاری از بیماری‌های خود ایمنی

لنفوکاین‌های خودی که از سد خونی - مغزی عبور کرده‌اند، علیه الیگودندروسیت‌ها یا میلین ایجاد می‌شود (شکل ۱).

مواجهه با عوامل محیطی مانند ویروس سرخچه، اوریون، واریسلا، سرخک و EBV^(۱)، ابتدا به عفونت‌های گذرا یا دائمی CNS که می‌توانند



شکل ۱ - هجوم سلول‌های T و ماست سل‌های خودی به الیگودندروسیت‌ها و میلین

□ تشخیص بیماری MS

تشخیص بیماری، براساس تاریخچه بیمار و یافته‌های بالینی او رقم می‌خورد. بسیاری از علائم بالینی MS شناخته شده‌اند. MS شروع ناگهانی دارد و با یک یا چند علامت از هر یک از این علائم، تضعیف یک طرفه بینایی، دو بینی، درد و التهاب نورون بینایی، علائم حسی مانند گزگز، سوزش و بی‌حسی در اندام‌های انتهایی، احتباس ادراری، بی‌اختیاری ادرار، یبوست، اختلال عملکرد جنسی، خستگی، افسردگی و عدم تعادل همراه است. پس از تشخیص قطعی بیماری، نشانه‌هایی که پیش‌آگهی بهتری را برای بیمار رقم می‌زنند عبارتند از: جنس مونث، شروع بیماری قبل از ۳۵ سالگی، درگیری تنها یک منطقه از مغز و عدم درگیری ساقه مغز، بهبودی و فروکش کردن کامل بیماری پس از حمله.

□ تظاهرات بالینی بیماری

عمده‌ترین مشکلات مربوط به MS عبارتند از: خستگی، افسردگی، انقباضات عضلانی، درد، مثانه تحریک‌پذیر و اختلالات جنسی. توأم شدن خستگی و افسردگی در این بیماران سبب کاهش تحرک و بنابراین تشدید انقباضات عضلانی و درد می‌شود. برای پیشگیری از این مشکلات، استفاده از راه‌کارهایی همچون برقراری روابط اجتماعی، آموزش، تمرینات ورزشی، حمایت‌های رسمی و مداخلات فارماکولوژیکی ضروری است.

□ خستگی

شایع‌ترین مشکلات بیماران از MS خستگی است که ۹۷ - ۸۰ درصد آن‌ها را درگیر می‌کند و کیفیت زندگی و تمایل به ادامه کار روزمره‌شان را

دیگر، گاه شعله‌ور می‌شود و گاه فروکش می‌کند و بر این اساس به ۴ کلاس تقسیم می‌شود:

- ۱ - شعله‌ور شونده - فروکش کننده^(۲)
- ۲ - پیشرونده ثانویه
- ۳ - پیشرونده اولیه
- ۴ - خوش‌خیم

RR^(۳)، فرم کلاسیک MS است که در شروع بیماری، در ۸۵ درصد بیماران دیده می‌شود و مرحله شعله‌ور شدن بیماری از مرحله فرونشستن آن که علائم به‌طور کامل یا نسبی بهبود می‌یابند، قابل تشخیص است. از میان بیماران، ۷۰ - ۵۰ درصد کسانی که با فرم RR به کلینیک‌ها مراجعه می‌کنند، به فرم پیشرونده ثانویه بیماری، دچار می‌شوند. در این فرم از بیماری، شعله‌ور شدن بیماری ادامه می‌یابد و در عین حال بیمار متوجه از دست دادن تدریجی عملکرد اعصاب در مقایسه با گذشته می‌شود.

MS پیشرونده اولیه، در ۱۰ درصد بیماران مشاهده می‌شود. در این فرم از همان ابتدا، بیماری رو به وخامت می‌گذارد، بدون آن که دوره‌های مشخصی از عود و فروکش کردن، ثابت مانده یا بهبود موقتی نسبی از خود نشان دهد. این فرم از بیماری، در میان بیماران بالاتر از ۴۰ سال رایج‌تر است.

MS خوش‌خیم در کمتر از ۲۰ درصد افراد اتفاق می‌افتد. این نوع از بیماری نیز شروع ناگهانی دارد. دوره‌های عود آن کمتر است و ناتوانی دایمی برجا نمی‌گذارد. اما متأسفانه در بسیاری از موارد رفته رفته به فرم پیشرفته MS تبدیل می‌شود و تنها در مراحل ابتدایی این تشخیص گذاشته می‌شود.

کاهش می‌دهد. در عین حال، خستگی قبل و در طول شعله‌ور شدن بیماری و نیز با افزایش دما، تشدید می‌شود.

روش‌های دارویی و غیردارویی برای بهبود وضعیت خستگی بیمار عبارتند از: تمرینات هوازی، کاردرمانی برای آموختن تکنیک‌های صرفه‌جویی در انرژی، دوره‌های کوتاه استراحت ضمن کار، مصرف نوشیدنی‌های خنک و پوشیدن لباس‌های ظریف و راحت در حین کار؛ بسیاری از مطالعات بالینی، اثرات سودمند درمان‌های دارویی مانند محرک‌های سیستم عصبی مرکزی را نشان داده‌اند. متیل‌فنیدات، مدافیل، آمانتادین، پمولین به علاوه داروهایی مانند بوپروپیون، فلوکتین، سرتالین، ونالافکسین و آمینوپیریدین نیز در کاهش خستگی ناشی از MS موثر بوده‌اند اما هیچ‌کدام از فرآورده‌های فوق، جهت درمان خستگی مفرط ناشی از MS به تأیید FDA نرسیده‌اند.

□ افسردگی

افسردگی ممکن است یک پاسخ فیزیولوژیک به بیماری یا حاصل نوروپاتولوژی آن باشد. ناراحتی بیمار و عوارض جانبی داروهای MS نیز می‌توانند زمینه‌ساز افسردگی شوند.

روان‌درمانی مسیر درمانی غیردارویی افسردگی است. با این وجود برای گروهی از بیماران، ناگزیر از تجویز SSRIها و TCAها هستیم که البته TCAها برای بیمارانی که از درد یا بی‌خوابی نیز رنج می‌برند، مفید هستند.

□ انقباض عضلانی

۷۰ - ۴۰ درصد مبتلایان به MS، سختی و انقباض عضلات را تجربه می‌کنند. انقباضات

عضلانی، نتیجه عملی دمیلینه شدن اعصاب در مسیرهای خروجی از CNS مانند مسیر corticospinal و reticulospinal هستند.

درمان‌های غیردارویی برای انقباضات و گرفتگی‌های عضلانی عبارتند از: ورزش‌ها و تمرینات دقیق، منظم و گروهی، تمرینات انعطافی، تمرینات هوازی و تمرینات تمرکز ذهن.

با این حال بعضی از بیماران نیاز به درمان‌های دارویی جهت رهایی از علائم دارند. باکلوفن خوراکی خط اول درمان جهت گرفتگی عضلات است که به تنهایی یا با سایر داروهای ضداسپاسم تجویز می‌شود، بیماران باید مراقب باشند که به‌طور ناگهانی باکلوفن را قطع نکنند. در غیر این صورت ممکن است سبب هالوسیناسیون، تشنج و مرگ شود. سایر داروهایی که در رفع اسپاسم عضلات درگیر موثرند عبارتند از: دیازپام، کلونیدین، دانترون و تیزانیدین در بیمارانی که باکلوفن خوراکی تحمل نشود یا بیمار به آن یا ترکیبی از داروهای ضداسپاسم پاسخ ندهد از باکلوفن نخاعی^(۴) استفاده می‌شود.

□ درد با منشأ عصبی

بیش از ۸۰ درصد مبتلایان به MS، از دردهای نوروزنیک شکایت دارند، که با بی‌حسی و گزگز اندام‌های تحتانی به‌خصوص در انتهای آغاز می‌شود. بر خلاف آنچه تصور می‌شود، وجود دردهای نوروزنیک، پیش‌آگهی خوبی برای بیماران در پی دارد.

درمان‌های قدیمی تسکین‌دهنده درد مانند مرفین و کدینین، معمولاً در تسکین دردهای نوروزنیک موثر نیستند، بلکه در عوض، داروهای ضد تشنج

اختلال در رسیدن به ارگاسم و مقاربت دردناک می‌گردد. این علائم می‌تواند حاصل افسردگی، خستگی مفرط، تخریب عصبی و درد باشد. در عین حال الکل و برخی از داروها مانند داروهای ضد تشنج (phenytoin, carbamazepine)، شل‌کننده‌های عضلانی (baclofen)، بتابلوکرها (propranolol)، کورتیکواستروئیدها (atenolol, labetalol)، دیورتیک‌ها (prednisone)، دیورتیک‌ها (sertraline)، SSRIها (furosemide)، MAOIها (paroxetine, fluoxetine)، (Tranlycypromine, phenelzine) و TCAها (clomipramine, doxepin, amitriptyline) نیز موجب اختلالات جنسی می‌شوند. معمولاً اختلالات جنسی در مردان، راحت‌تر از زنان درمان می‌شوند. به‌طور معمول، مردان به مهارکننده‌های فسفودی‌استراز مانند sildenafil و vardenafil پاسخ می‌دهند اما در مورد زنان این طور نیست. بنابراین، در زنان می‌توان از لوپریکانت‌ها استفاده کرد.

□ پایش پیشرفت بیماری

رایج‌ترین معیار کاربردی جهت ارزیابی تغییرات نورولوژیک و کاهش تدریجی توانایی‌های بیمار مبتلا به MS، معیار Kurtzke^(۵) است. این معیار امتیازدهی، اولین بار در سال ۱۹۵۵ توسط John Kurtzke ابداع و به ۱۰ مرحله تقسیم شد که در آن امتیاز صفر نشانگر سلامتی و امتیاز ۱۰ نمایانگر مرگ ناشی از MS است و به تدریج با کاهش توانایی‌های فرد مبتلا، معیار Kurtzke برای او افزایش می‌یابد.

مانند گاباپنتین، کاربامازپین موثرترند. از سایر داروهای مفید در این زمینه می‌توان به TCAها در دوز پایین و تیزانیدین اشاره کرد.

□ اختلالات دستگاه ادراری

در حدود ۸۰ درصد بیماران هنگام تشخیص MS، از علائم و ناراحتی‌های مثانه رنج می‌برند و بعد از ۱۰ سال این مقدار به بالاتر از ۹۶ درصد می‌رسد. ایجاد ضایعات در مسیرهای corticospinal و reticulospinal سبب بی‌اختیاری، احتباس یا تکرر ادرار می‌شوند که مشکل اول شیوع بیشتری دارد.

درمان‌های آنتی‌کولینرژیک مانند اوکسی‌بوتینین و Tolterodine برای درمان ناتوانی در نگهداری ادرار استفاده می‌شوند. برای افزایش کارایی آنتی‌کولینرژیک‌ها، ایمی‌پرامین نیز به آن‌ها اضافه می‌شود. با وجود این درمان‌ها، بعضی بیماران نیاز به استفاده از سوند یا کاندوم ادراری دارند.

ناتوانی در دفع ادرار با شیوع کمتر، در مردان مبتلا به MS بیشتر رخ می‌دهد. داروهای آلفا بلوکر مانند Terazosin و Tamsulosin داروهای انتخابی برای رفع این اختلال هستند. در مورد کاهش فشار خون ناشی از این داروها و متعاقب آن، سرگیجه حاصل از آن‌ها، به‌خصوص پس از مصرف دوز اول، نکات لازم باید به بیماران توصیه شود.

□ اختلالات جنسی

اختلالات جنسی در ۷۵ درصد مردان و زنان مبتلا به MS رخ می‌دهد. در مردان سبب اختلال در نعوظ، انزال و اختلال در رسیدن به ارگاسم شده و میل جنسی را کاهش می‌دهد. در زنان نیز، سبب کاهش میل جنسی، کاهش ترشحات،

MRI^(۶) یک نقش اساسی در پایش بیماران دارد. با این حال، ضایعات عصبی در همه بیماران، قابل مشاهده با MRI نیست. از سویی دیگر، اسکن از بیماران، در مراحل اولیه بیماری، ممکن است طبیعی باشد ولی به تدریج با پیشرفت بیماری این خطا کاهش می‌یابد. تصاویر در MRI معمولاً نشانگر ادم در محل ضایعه فعال یا ضایعات غیرفعال مزمن با درجات متفاوت از تخریب اکسون و سلول‌های عصبی هستند.

□ درمان

کورتیکواستروئیدها خط اول درمان برای حملات حاد MS هستند و می‌توانند باعث پیشرفت بهبودی و کاهش ادم ضایعات دمیلینه شوند. آکادمی نورولوژی آمریکا، متیل‌پردنیزولون وریدی با دوز ۱۰۰۰ mg/day - ۵۰۰ تا ۱۰ روز را به‌عنوان خط اول درمان برای حملات توصیه می‌کند. متیل‌پردنیزولون وریدی، دوره حملات را کوتاه‌تر می‌کند در حالی که انواع خوراکی آن این کارایی را ندارند. با این وجود، کورتیکواستروئیدها در بعضی از افراد همچون بیماران دیابتی و مبتلایان به استئوپروز شدید، منع مصرف دارند و بالغ بر $\frac{1}{3}$ بیماران نیز به کورتیکواستروئیدها پاسخ نمی‌دهند.

تعویض پلاسما و تجویز ایمونوگلوبولین وریدی به‌عنوان خط دوم درمان مطرحند. تعویض پلاسما در تعداد زیادی از بیمارانی که به متیل‌پردنیزولون وریدی پاسخ نداده‌اند، موثر است. بسیاری از یافته‌های بالینی حاکی از آن است که IVIG، شدت و طول مدت حملات را کاهش می‌دهد.

دسته دیگر داروهای کاربردی در MS، DMD_s^(۷) هستند. هدف اولیه DMD_s، تغییر مراحل طبیعی MS با کاهش دادن تعداد دفعات حمله، شدت بیماری، پیشگیری از فاز مزمن پیشرونده و کاهش سرعت پیشرفت ناتوانی بیمار است.

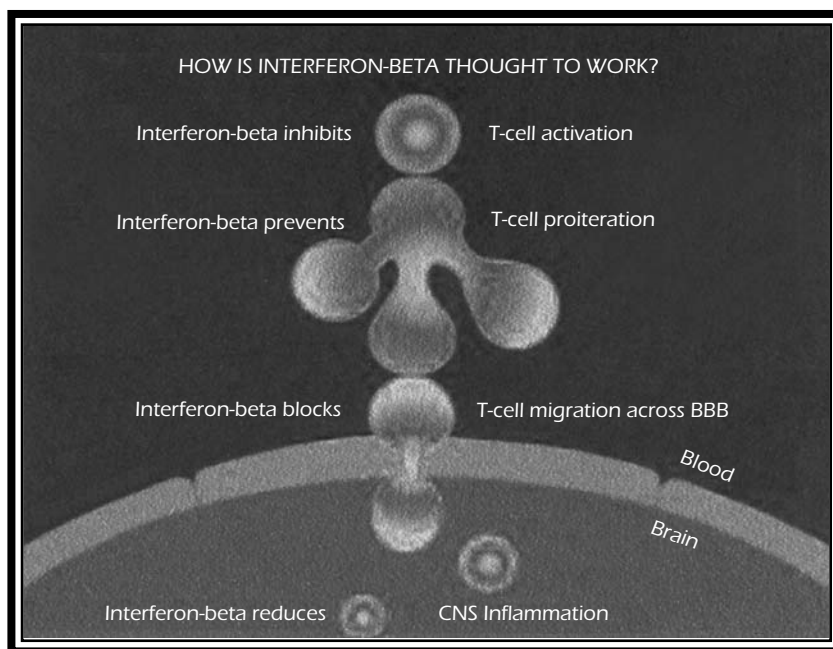
DMD_s به دو دسته ایمونوسپرسیوها و ایمونومدولاتورها تقسیم می‌شوند. ایمونومدولاتورها به اصلاح سیستم ایمنی می‌پردازند و شامل اینترفرون β1a، β1b و glatiramer acetate هستند و به داروهای ABCR معروفند که از نام تجاری آن‌ها گرفته شده است:

Avonex, Betaseron, Copaxone, Rebif
داروهای ABCR برای بیمارانی با فرم عودکننده MS تجویز می‌شود. در عین حال می‌توان از آن‌ها در همان ابتدا در حملات MS نیز استفاده کرد تا آسیب‌های جبران‌ناپذیر به اکسون‌ها طی حملات وارد نشود. چرا که پیشرفت ضایعات و آتروفی مغزی حتی در عدم عود حملات نیز رخ می‌دهد.

□ داروهای اینترفرون

محصولات اینترفرون از قدیمی‌ترین و رایج‌ترین DMD_s هستند. فرضیه‌های متعددی در مورد نحوه عملکرد آن‌ها وجود دارد. در یک تئوری، داروهای اینترفرون که در سطح BBB عمل می‌کنند، از فعال شدن سلول‌های T، تکثیر و مهاجرت آن‌ها از سد خونی - مغزی ممانعت کرده و از این طریق التهاب CNS و تخریب میلین و فیبرهای عصبی را کاهش می‌دهند [شکل ۲].

Avonex, Betaseron, Rebif، هر سه، اینترفرون هستند. جدول شماره (۱) به بررسی خصوصیات کلی این داروها و مقایسه آن‌ها با



شکل ۲ - مکانیسم احتمالی عملکرد اینترفرون B در سطح سد خونی و مغزی و پس از عبور از آن

آزمون Avonex، Betaseron، INCOMIN را با مقایسه کرد. نتایج حاکی از آن بود که بیمارانی که Betaseron و Rebif دریافت کرده بودند، در مقایسه با دریافت کنندگان Avonex، دوره‌های عود کمتر و نتایج MRI بهتری داشتند که می‌توانست به یکی از این دو دلیل باشد:

۱ - بیشتر بودن دوز تجویز شده Rebif و BeTaseron

۲ - بیشتر بودن دفعات تجویز این دو دارو. اما از آنجایی که در مطالعه دیگری که توسط Clanet و همکارانش انجام شد، دوز استاندارد هفتگی Avonex با دوز دو برابر آن، یک‌بار در هفته، کارایی یکسانی نشان داد، پس ثابت شد

یکدیگر و با داروی Glatiramer پرداخته است. عوارض جانبی اینترفرون‌ها شامل علائم آنفلوآنزا مانند تب و لرز و خستگی، واکنش محل تزریق، و نامنظمی سیکل ماهانه است. علائم آنفلوآنزا معمولاً با ادامه درمان و پیشگیری از آن با NSAIDها مانند ایبوپروفن کاهش می‌یابد. در مواردی نادر، داروهای اینترفرون می‌توانند باعث آسیب کبدی گردند و بنابراین، ارزیابی منظم آنزیم‌های کبدی ضروری است. مانند سایر اینترفرون‌ها، این داروها در بیماران دچار افسردگی باید با احتیاط مصرف شوند.

در سال ۲۰۰۲، سه مطالعه بالینی بزرگ، به مقایسه محصولات اینترفرون با یکدیگر پرداخت. آزمون EVIDENCE، Rebif را با Avonex و

در ژانویه ۲۰۰۵، تحقیقاتی هشت ساله، کارایی در *glatiramer* در تجویز طولانی مدت دارو، توانایی آن در کاهش دوره‌های عود بیماری و کاهش روند ناتوان شدن بیماران را به خوبی تایید کرد.

□ Mitoxantrone

این دارو را FDA در سال ۲۰۰۰ میلادی تایید کرد. این دارو مهاجرت سلول‌های T را به CNS کاهش می‌دهد. بر خلاف داروهای *Mitoxantrone*، *ABCR* برای بیماران با MS پیشرفته یا بیمارانی که رفته رفته مراحل عود و فروکش کردن بیماریشان شدیدتر می‌شود، تجویز می‌گردد.

این دارو، به صورت بالینی تا رسیدن به دوز تجمعی 140 mg/m^2 تجویز می‌شود. *mitoxantrone* جایگزین داروهای *ABCR* نمی‌گردد بلکه به آن رژیم دارویی، افزوده می‌شود.

که احتمالاً دلیل دوم، بیشتر بودن دفعات تجویز، متغیری است که کارایی اینترفرون‌های موفق را بیشتر می‌کند.

□ Glatiramer acetate

این دارو اینترفرون نیست. بلکه از نظر ساختمانی به پروتئین‌های میلین شباهت دارد. بنابراین سلول‌های T که در پاسخ به *glatiramer* تولید می‌شوند، می‌توانند حمله ایمنولوژیکی علیه میلین را مهار کرده و مانع از دمیلینه شدن و آسیب فیبر عصبی شوند.

شایع‌ترین عارضه جانبی این دارو، واکنش محل تزریق است. در حین درمان، ۱۵ - ۱۰ درصد افراد تحت درمان، درد قفسه سینه، تپش قلب و اشکال در تنفس را در دقایق ابتدای تزریق احساس می‌کنند. این واکنش معمولاً یک‌بار اتفاق می‌افتد و در عرض ۳۰ دقیقه از بین می‌رود.

جدول ۱ - مقایسه داروهای ABCR

نام فرآورده	دوز و نحوه تجویز فرآورده	پایش درمان از طریق تست‌های آزمایشگاهی	دفعات تجویز
Interferon beta-1a (Avonex)	تزریق عضلانی - 30mcg	باید صورت گیرد.	هفتگی
Interferon beta-1b (Betaseron)	تزریق زیرجلدی - 0.3mg	باید صورت گیرد.	یک روز در میان
Glatiramer acetate (Copaxone)	تزریق زیرجلدی - 20mg	نیازی نیست.	روزانه
Interferon beta-1a (Rebif)	تزریق زیرجلدی 22-44 mcg	باید صورت گیرد.	سه روز در هفته

۵ - FDA، هیچ یک از DMD_s را برای مادرائی که قصد بارداری دارند، باردار یا شیرده هستند، تایید نکرده است.

۶ - از ۵ داروی DMD_s که در زمینه MS به تایید FDA رسیده‌اند یعنی Rebif، Copaxone، Avonex، Betaseron، و (Novantrone®) Mitoxantrone) هیچ یک درمان قطعی MS نیستند بلکه دفعات و شدت حملات MS را کاهش داده و با آهسته کردن روند بیماری از ایجاد ضایعات جدید جلوگیری می‌کنند.

مگر زمانی که بیمار دچار MS پیشرفته و پیشرونده باشد، بدون آن که دچار حملات عودکننده بشود که در این صورت دارو، به جای داروهای ABCR استفاده می‌شود.

از آنجایی که mitoxantrone باعث آسیب قلبی می‌شود، تنها برای بیمارانی با عملکرد قلبی نرمال تجویز می‌شود. این دارو نباید در بیمارانی با LVEF^(۸) کمتر از ۵۰ درصد استفاده شود. سایر عوارض جانبی این دارو شامل لوکمی، تهوع، لکوپنی، آلپوسی، عفونت‌های ادراری، تنفسی و نامنظمی سیکل ماهیانه است.

در سال ۲۰۰۵، FDA، کادر سیاه هشدار را به بروشور اطلاعاتی mitoxantrone افزود که اطلاعات بیشتری از این دارو، در زمینه ریسک بالقوه کاردیوتوکسیسیته و لوکمی حاد ثانویه حاصل از میلوژنزاین دارو را ارائه می‌کرد.

□ نکاتی در استفاده از DMDs

۱ - درمان باید بلافاصله پس از تشخیص قطعی MS برای بیماران آغاز گردد، چه بیمارانی که وارد مرحله فعال بیماری شده‌اند و چه آن‌ها که ریسک پیشرفت بیماری، با اولین حمله، در آن‌ها وجود دارد.

۲ - درمان باید ادامه یابد مگر آن که بیمار هیچ سودی از آن حاصل نکند، عوارض دارو غیرقابل تحمل باشد یا درمان بهتری فراهم شده باشد.

۳ - تغییر یک داروی ایمنومدولاتور به داروی دیگر تنها باید با دلیل پزشکی موجه باشد.

۴ - بیمارانی که علاوه بر MS از بیماری‌های دیگری، رنج می‌برند با ایمنی کامل می‌توانند از DMD_s استفاده کنند.

زیرنویس‌ها

1. Multiple Sclerosis
2. Epstein - Barr virus
3. Relapsing - Remitting MS
4. Intrathecal Baclofen
5. Kurtzke Expanded Disability status Scale (EDSS)
6. Magnetic Resonance Imaging
7. Disease Modifying Drugs
8. Left Ventricular Ejection Fraction

منبع

Guthrie E. over view of Multiplesclerosis: U.S. pharm 2005; septamber 1.

