

## دانستنی‌هایی درباره بیماری MS و درمان آن

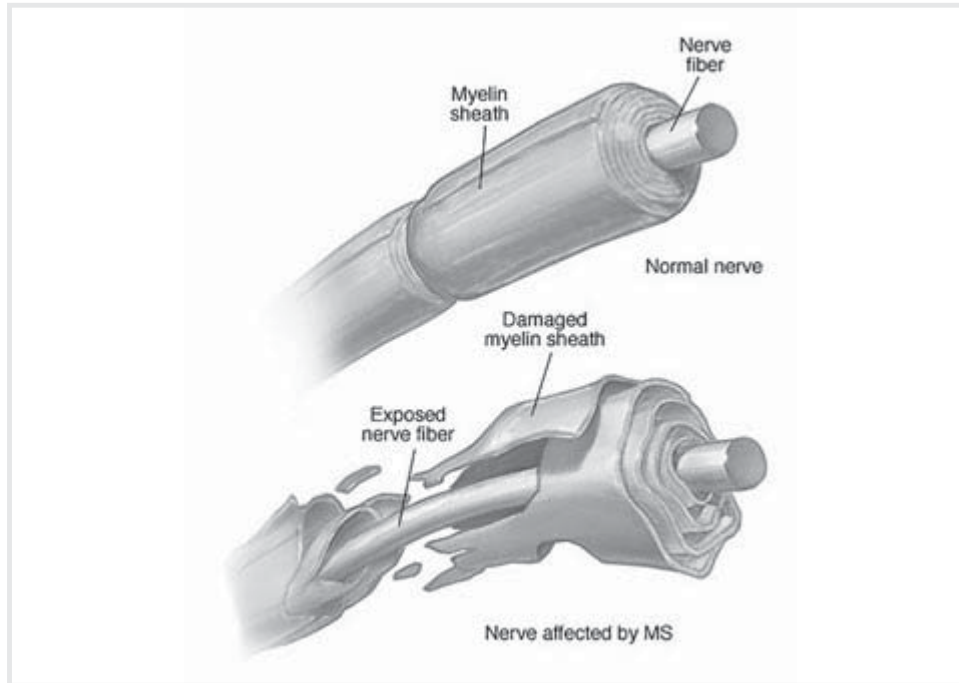
دکتر مرتضی ثمینی

استاد فارماکولوژی

(ویروس اِپشتن بار)، کمبود ویتامین D، نژاد، آب و هوا و سیگار در ایجاد آن دخیل هستند. این بیماری مزمن، التهابی و اتوایمون معمولاً بین سنین ۱۵ تا ۴۵ سال (سن peak، ۲۹ سالگی) ایجاد شده و باعث ناتوان شدن افراد می‌شود و مثل سایر بیماری‌های immune mediated در خانم‌ها بیشتر از آقایان دیده می‌شود. این بیمار هم ماده خاکستری و هم ماده سفید مغز را تحت تأثیر قرار داده و میلین (غلاف محافظت‌کننده اعصاب) را آسیب زده و مشکلات ارتباطی بین مغز و قسمت‌های دیگر بدن ایجاد می‌کند (شکل ۱).

دمیلینه شدن باعث آهسته شدن انتقال سیگنال‌های (پیام‌های) عصبی شده و باعث می‌شود که بیمار دچار احساس خستگی، درد، مشکلات بینایی مثل درد موقع حرکت چشم، دوبینی و از بین رفتن نسبی تا کامل بینایی (به‌علت آسیب عصب اپتیک)، پارتزیا و

۱ - بیماری MS (multiple sclerosis) یک بیماری نورودجنراتیو است. این بیماری باعث دمیلینه شدن اعصاب در سیستم عصبی مرکزی می‌شود که مسبب این آسیب، سیستم ایمنی بدن است. به عبارت دیگر، بیماری MS از بیماری‌های immune-mediated demyelinating disease است که به شدت ناتوان‌کننده (disabling) می‌باشد. در این بیماری T-سل‌ها که معمولاً در بدن نقش حفاظتی دارند به عنوان سلول‌های سرکش به سیستم عصبی مرکزی حمله‌ور شده و باعث تخریب میلین اعصاب می‌شوند. بیماری MS در افرادی ایجاد می‌شود که زمینه ژنتیکی داشته و در معرض یک عامل محیطی ناشناخته قرار می‌گیرند. مطالعات اپیدمیولوژیک نشان داده که عامل ژنتیکی (سابقه خانوادگی) نقش برجسته در ایجاد آن داشته و بعضی عوامل محیطی مثل عفونت‌های ویروسی



شکل ۱ - عصب نرمال و عصب دمیلینه‌شده در بیماری MS

شایع بیماری است که در این نوع، به دنبال دوره‌های عود، دوره‌های بهبودی نسبی (remission) وجود دارد. در این نوع MS التهاب عصب بیشتر از تخریب عصب است. در نوع SPMS (Secondary Progressive MS) بیمار از لحاظ بالینی ناتوانی نورولوژیکی پیشرفته دارد. اغلب بیماران مبتلا به RRMS در عرض ۱۰ سال مبتلا به نوع SPMS می‌شوند که در این نوع التهاب عصب کم و تخریب عصب زیادتر است و بیمار ناتوانی نورولوژیکی پیش‌رونده دارد. نوع PPMS (Primary Progressive MS) از ابتدا پیش‌رونده است. PPMS کمتر از بقیه انواع بیماری MS شایع بوده و میزان ابتلا به آن در خانم‌ها و آقایان

مشکلات حرکتی و تعادل شود. شدت علائم بستگی به تعداد اعصاب آسیب‌دیده و نوع اعصاب آسیب‌دیده دارد. در بیماران مبتلا به MS، دیابت نوع ۱ و بیماری‌های غده تیروئید بیشتر دیده می‌شوند. تقریباً از هر ۷۵۰ نفر، یک نفر مبتلا به بیماری MS می‌شود. بیماری MS با Comorbidity های متعدد مثل افسردگی، کاهش خواب، کاهش فعالیت‌های اجتماعی، کاهش فعالیت جنسی و تحرک همراه است. این بیماری کیفیت زندگی شخص را آسیب می‌زند.

۲ - انواع مهم بیماری MS از لحاظ بالینی، انواع RRMS، SPMS و PPMS می‌باشند. نوع RRMS (Relapsing - Remitting MS) نوع

یکسان است (برعکس RRMS).

**۳ - در حال حاضر درمان قطعی برای MS وجود ندارد.** به عبارت دیگر بیماری MS یک بیماری علاج‌ناپذیر (incurable) است ولی براساس اطلاعات پاتوبیولوژیک بیماری، داروهایی تولید شده و توسط FDA تأیید شده‌اند که در بیماران مبتلا به انواع عودکننده MS جهت کنترل علائم بیماری، طولانی کردن دوره‌های بهبودی نسبی و کاهش تعداد عودهای بیماری به کار رفته و بنابراین، باعث بهتر شدن کیفیت زندگی بیماران می‌شوند.

**۴ - داروهای ضد MS:** داروهای ضد MS را می‌توان به سه گروه تقسیم کرد:

**الف - کورتیکواستروئیدها** مثل پردنیزولون خوراکی و متیل - پردنیزولون تزریقی که معمولاً در شروع حملات بیماری به منظور کاهش التهاب و کاهش سرعت دمیلینه شدن اعصاب مصرف می‌شوند.

**ب - درمان‌های تعدیل‌کننده روند بیماری یا DMT (Disease - modifying therapies)** که این داروها با کاهش فعالیت منفی سیستم ایمنی (که عامل مسبب بیماری MS هستند) از ایجاد ضایعات بیشتر جلوگیری کرده و علائم بیماری را تخفیف می‌دهند و شامل بتا - اینترفرون‌ها، گلاتیرامراستات (Copaxone®)، دی‌متیل‌فومارات (Tecfidera®)، فینگولیمود (Gilenya®)، تری‌فلونوماید (Aubagio®)، ناتالی‌زوماب (Tysabri®)، آلم‌توزوماب (Lemtrada®)، داکلی‌زوماب (Zinbryta®)، میتوگزانترون (Novatroy®) و فامپیریدین (Ampyra®)

**ج - درمان‌های تسکین‌دهنده علائم MS** مثل شل‌کننده‌های مرکزی عمل‌کننده عضلانی (باکلوفن، تی‌زانیدین و دانترولن سدیم) برای برطرف کردن

اسپاسم عضلانی و داروهای محرک و برطرف‌کننده خستگی (مثل متیل‌فنیدات، مودافینیل و SSRI) و درمان‌های فیزیکی و تفکری مثل یوگا و meditation

**۵ - بتا - اینترفرون‌ها (Beta - interferons)** از اینترفرون‌ها دو نوع اینترفرون بتای نوع I یعنی IFN-β1a و IFN-β1b برای درمان بیماری MS توسط FDA تأیید شده‌اند. سه نوع فرمولاسیون بتا - اینترفرون که برای درمان بیماری MS به کار می‌روند شامل low dose IFN-β1a (Avonex) که هفته‌ای یک بار ۳۰ میکروگرم داخل عضلانی تزریق می‌شود. IFN-β1a high dose (Rebif) که ۲۲ یا ۴۴ میکروگرم سه بار در هفته زیرجلدی تزریق می‌شود و IFN-β1b (Betaseron) که ۲۵۰ میکروگرم (۸,۰۰۰,۰۰۰ واحد) یک روز درمیان زیرجلدی تزریق می‌شود. با توجه به این که فرکانس تزریقات و مقدار مصرفی این فرآورده‌ها متفاوت است Avonex اینترفرون low dose و Rebif و Betaseron اینترفرون high dose نامیده می‌شوند. این سه فرآورده بتا - اینترفرون همراه گلاتیرامراستات (Copaxone) به عنوان درمان خط اول disease modifying برای بیماری MS شناخته شده‌اند.

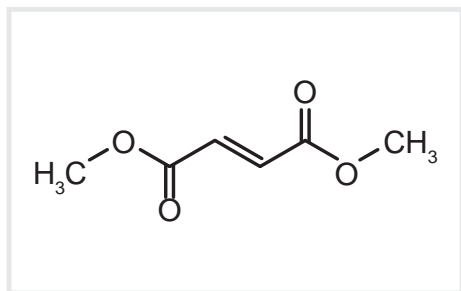
**۶ - مکانیسم اثر اینترفرون بتا** مربوط به موارد مختلف از جمله تعدیل عمل کرد T - سل‌ها است. این‌ها تولید سایتوکین‌هایی مثل IL-2 و TNF-α توسط T - سل‌ها را کاهش داده و شرایط proinflammatory را به شرایط anti-inflammatory تغییر می‌دهند (با افزایش تولید IL-10 که یک سایتوکین ضدالتهاب قوی است). نهایتاً از دمیلینه شدن اعصاب جلوگیری و کمک به ساخته

داروهای ضد MS که T-سل‌ها را هدف قرار می‌دهند نشان‌دهنده اهمیت این سلول‌ها در پاتوژنز MS می‌باشد.

اثر سودمند GA مربوط به اثر آن روی فانکشن T-سل‌ها است و احتمالاً با Immunomodulatory effect باعث تغییر در تمایز T-سل‌ها می‌شود. از لحاظ تجربی GA باعث متوقف شدن EAE یا experimental allergic encephalomyelitis می‌شود. این دارو ۲۰ تا ۴۰ میلی‌گرم در یک میلی‌لیتر زیرجلدی تزریق می‌شود. برعکس بتا-اینترفرون‌ها، ایجاد علائم شبه آنفلوانزا (Flu-like) نکرده و لوکوپنی، افسردگی و افزایش آنزیم‌های کبدی ایجاد نمی‌کند. از عوارض آن می‌توان به فلاشینگ (برافروختگی)، احساس تنگی در سینه، اضطراب و تپش قلب اشاره نمود.

**۱۰ - دی‌متیل فومارات (Tecfidera)** یک مشتق استری اسید فوماریک است (شکل ۲). این دارو در سال ۲۰۱۳ توسط FDA تأیید شده است.

دی‌متیل فومارات (DMF) و متابولیت آن (منواتیل فومارات) هر دو فعال هستند. دی‌متیل فومارات از راه خوراکی مصرف می‌شود. در هفت روز اول از



شکل ۲ - ساختار شیمیایی دی‌متیل فومارات

شدن مجدد میلین کرده و درمان طولانی‌مدت با آن‌ها باعث کاهش میزان عودها و آهسته کردن پیش‌رفت ناتوانی در بیمار می‌شود.

**۷ - Rebif و Avonex** دو فرآورده IFN-β1a هستند که با تکنولوژی DNA تولید می‌شوند. FDA در سال ۱۹۹۶ و ۲۰۰۲ به ترتیب Rebif و Avonex را برای درمان نوع relapsing بیماری MS تأیید کرده است. آونکس هفته‌ای یک بار، ۳۰ میکروگرم داخل عضلانی تزریق می‌شود. دوره درمان ۲۴ ماه است. Rebif به دو صورت ۲۲ و ۴۴ میکروگرمی ساخته شده که سه بار در هفته به صورت زیرجلدی تزریق می‌شود. دوره درمان ۲۴ هفته می‌باشد.

**۸ - عوارض جانبی** ناشی از درمان با اینترفرون بتا ۱ شامل علائم شبه آنفلوانزا همراه با سردرد، تب، لرز، ایجاد درد و قرمزی در ناحیه تزریق، ایجاد ناهنجاری‌های خونی (لوکوپنی) و کبدی، افسردگی و افزایش میل به خودکشی می‌باشند.

**۹ - گلاتیرامراستات (GA) یا Copaxon** گلاتیرامراستات، ملح استات یک پلی‌پپتید سنتتیک است که مرکب از چهار آمینواسید طبیعی (L-تیروزین، L-گلوتامات، L-آلانین و L-لیزین) با random sequence می‌باشد و به عنوان یک داروی خط اول disease-modifying برای درمان بیماران RRMS به کار می‌رود. در ۲۰۱۵ توسط FDA تأیید شده است. این دارو از طریق ایجاد تغییر در تمایز T-سل‌ها عمل می‌کند. T-سل‌ها در سطح خود گلیکوپروتئین‌هایی دارند که مواد مختلف را شناسایی و با آن‌ها برخورد می‌کنند (مثل CD4، CD8، CD25، CD52). CD4 و CD8 در پاتوژنز بیماری MS نقش کلیدی دارند و وجود

کپسول‌های ۱۲۰ میلی‌گرمی دوبار در روز استفاده شده و بعداً از مقدار مصرف نگهدارنده آن (۲۴۰ میلی‌گرم دو بار در روز) استفاده می‌شود که تعداد عودها و سرعت ناتوان شدن بیمار را کاهش می‌دهد. DMF خواص تنظیم‌کنندگی روی سیستم ایمنی دارد. نشان داده شده که این دارو اثر سودمند در درمان EAE داشته و احتمالاً انتقال لوکوسیت‌های فعال شده از سدخونی مغزی را کاهش داده و در ضمن، از طریق فعال کردن مسیرهای آنتی‌اکسیداتیو، اثرات حفاظتی روی اعصاب ایجاد می‌کند. دی‌متیل‌فومارات در خون بیمار، تعداد لنفوسیت‌ها (WBC) را کاهش می‌دهد و احتمالاً باعث کاهش تولید سایتوکین‌های proinflammatory مثل TNF- $\alpha$  و اینترلوکین‌های ۱ و ۱۸ می‌شود.

از عوارض جانبی DMF می‌توان به خطر بروز عفونت در بیمار اشاره نمود. تعداد WBC بیمار در حین درمان باید زیر نظر باشد. از عوارض دیگر آن ایجاد برافروختگی و عوارض گوارشی (تهوع، استفراغ و اسهال) به‌ویژه در شروع درمان هستند که با گذشت زمان عوارض گوارشی کاهش می‌یابند. مصرف DMF همراه غذا، وقوع فلاشینگ با آن را کاهش می‌دهد و نشان داده شده که مصرف DMF و GA (گلاتیرامراستات) باعث کاهش قابل توجه در میزان عودها در بیماری MS شده و آسیب‌های عصبی را کاهش می‌دهد.

**۱۱ - فینگولیمود (Gilenya)** پس از فسفات‌ها شدن در بدن به عنوان آگونیست گیرنده S1p (اسفین‌گوزین - ۱ - فسفات) عمل می‌کند و از سال ۲۰۱۰ در آمریکا مصرف آن برای RRMS تأیید شده است. این گیرنده روی T - سل‌ها و غشای

اعصاب وجود دارد. تحریک این گیرنده‌ها باعث Down-regulation آن‌ها روی T-cell شده و در نتیجه، باعث توقف خروج این سلول‌ها از گره‌های لنفاوی شده و تعداد T - سل‌ها در خون کاهش یافته و بنابراین، کمتر به CNS رسیده و کمتر آسیب ایجاد می‌کنند. در ضمن، فینگولیمود از سد خونی مغزی گذشته، با تحریک گیرنده S1P در CNS کمک به remyelination می‌کند. فینگولیمود تعداد T - سل‌ها را در خون کاهش می‌دهد منتها اثر آن از طریق تخریب T - سل‌ها نبوده بلکه از طریق تأثیر در redistribution لنفوسیت‌ها عمل می‌کند و بنابراین، ۴ تا ۸ هفته پس از قطع درمان با فینگولیمود تعداد لنفوسیت‌ها در خون به حد طبیعی می‌رسد. فینگولیمود یک داروی ضد MS خوراکی است. در مطالعه‌های مختلف ۱۲ ماهه و ۲۴ ماهه این دارو با مقادیر ۰/۵ و ۱/۲۵ میلی‌گرم در روز باعث کاهش پیش‌رفت ناتوانی در بیماران شده و تعداد ضایعه‌های قابل تشخیص در MRI بیمار کاهش یافته است. فینگولیمود به عنوان یک داروی خط دوم مورد استفاده قرار می‌گیرد. در موارد نادری، در بیماران تحت درمان با فینگولیمود، آلودگی با ویروس هرپس زوستر (VZV) و عوارض نورولوژیکی ناشی از این ویروس مشاهده شده است.

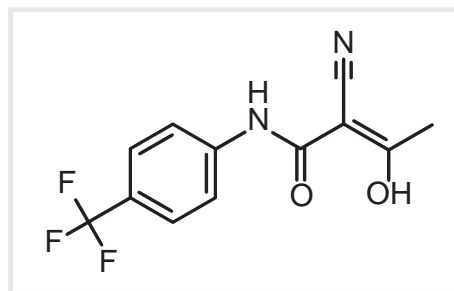
**۱۲ - تری‌فلونوماید (Aubagio)** یک داروی ضد MS خوراکی است که در غشای میتوکندری‌ها با اتصال به آنزیمی به نام dihydro - orotate dehydrogenase و مهار کردن آن مانع سنتز پیریمیدین شده و از این طریق مانع تکثیر سلول‌های به سرعت تکثیر شونده مثل T - سل‌ها و B - سل‌ها شده و اثرات ایمونومودولاتوری خود را ایجاد می‌کند. اثرات جانبی قابل توجه

۲۸۰۰ دلار بوده و بنابراین، هزینه درمان یک ساله با ناتالی‌زوماب ۳۴۰۰۰ دلار می‌باشد. عوارض جانبی ناتالی‌زوماب شامل سردرد، درد مفاصل، عفونت‌های مجاری ادراری و عفونت‌های قسمت‌های پایین دستگاه تنفس، گاستروانتریت، اسهال و واکنش‌های آلرژیک می‌باشند. یک عارضه جانبی غیرمعمول ولی به شدت کشنده این دارو آنسفالوپاتی ناشی از ویروس JC (John Cunningham virus) است. احتمال بروز این نوع عفونت در بیماران زیاد است که برای آنتی‌بادی‌های JCV، سروپوزیتو بوده و یا قبلاً توسط داروهای سرکوبگر ایمنی مثل میتوکسانترون، متوترکسات و آزاتیوپورین درمان شده باشند. ناتالی‌زوماب یکی از قوی‌ترین داروهای ضد MS است که تاکنون کشف شده‌اند و با استفاده از این دارو، بیماران مدت‌های طولانی عاری از علائم بیماری شده‌اند.

#### ۱۴ - آلم‌توزوماب (Lemtrada) و داکلی‌زوماب

(Zinbryta) هر دو آنتی‌بادی منوکلونال هستند که به ترتیب CD52 و CD25 را در سطح T سل‌ها هدف قرار می‌دهند. CD52 یک آنتی‌ژن گلیکوپروتئینی است که در سطح لنفوسیت‌ها و منوسیت‌های تکامل یافته ظاهر می‌شود ولی در سلول‌های پایه خون‌ساز، پلازما سل‌ها و پلاکت‌ها وجود ندارد. CD52 گیرنده IL2 در سطح T سل‌های فعال شده است که تحریک آن‌ها باعث تکثیر لنفوسیت‌های T می‌شود. سودمندی آلم‌توزوماب در بیماری MS مربوط به هدف‌گیری CD52 و کم کردن T سل‌های لنفوسیت‌های اوتوراکتیو است که عامل neuroinflammation در بیماری MS هستند و به این ترتیب آسیب ناشی از التهاب در سیستم عصبی مرکزی را کاهش می‌دهد.

تری‌فلوناماید شامل اسهال، تهوع، نازک شدن موها و افزایش نسبی آنزیم‌های کبدی است. چون این دارو فقط لنفوسیت‌های در حال تکثیر را کاهش می‌دهد و روی لنفوسیت‌های در حال استراحت اثری ندارد فانکشن سیستم ایمنی را چندان آسیب نمی‌زند. مقدار مصرف تری‌فلوناماید ۱۴ تا ۷ میلی‌گرم در روز می‌باشد. شکل ۳ ساختار شیمیایی تری‌فلوناماید را نشان می‌دهد.

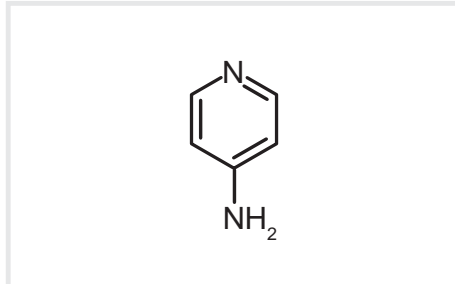


شکل ۳ - ساختار شیمیایی تری‌فلوناماید

#### ۱۳ - ناتالی‌زوماب (Tysabri) یک آنتی‌بادی

منوکلونال است که در درمان RRMS، کولیت اولسراتیو و بیماری کرون به کار می‌رود. این دارو به عنوان adhesion molecule, anti-adhesion موسوم به VLA-4 (Very late activating antigen-4) را هدف قرار می‌دهد. همه لوکوسیت‌ها به جز نوتروفیل‌ها در سطح خود VLA-4 دارند. نشان داده شده که استفاده از آنتی‌بادی منوکلونال با خاصیت آنتی VLA-4 باعث کاهش قابل توجه لوکوسیت‌های فعال شده در CNS می‌شود. ناتالی‌زوماب ۳۰۰ میلی‌گرم هر ۴ هفته یک بار از طریق انفوزیون وریدی برای درمان MS تجویز می‌شود. قیمت هر ویال ۳۰۰ میلی‌گرمی

(walking disability) دارند، تأیید شده است. ساختار شیمیایی فامپریدین یا ۴-آمینوپیریدین (4-AP) در شکل ۴ نشان داده شده است.



شکل ۴- ساختار شیمیایی ۴-آمینوپیریدین یا فامپریدین

فامپریدین یک بلاکر کانال پتاسیم است و با توجه به نقش کانال‌های پتاسیم در پاتوفیزیولوژی بیماری MS، برای درمان این بیماری به کار می‌رود. نشان داده شده که بلاک کانال پتاسیم توسط فامپریدین در جلوگیری از پیشرفت demyelination سودمند است. فامپریدین بلاکر انتخابی کانال‌های پتاسیم حساس به ولتاژ بوده و با کاهش جریان پتاسیم، باعث افزایش طول پتانسیل عمل در سیستم‌های دمی‌لینه می‌شود. توضیح این که در آکسون‌های دمی‌لینه فانکشن کانال‌های پتاسیم غیرطبیعی می‌باشد. نشان داده شده که فامپریدین در بیماران مبتلا به MS، توانایی انجام کارهای دستی را نیز افزایش می‌دهد. فامپریدین به صورت قرص‌های آهسته رهش ۱۰ میلی گرمی (Fampridine-SR) تهیه شده که با مقدار مصرف متوسط ۱۰ میلی گرم دو بار در روز مصرف می‌شود. با این مقدار مصرف در عده زیادی از بیماران مبتلا به MS سرعت راه رفتن اصلاح می‌شود. قابل ذکر است که

مقدار مصرف آلم‌توزوماب ۱۲ میلی گرم در روز از راه داخل وریدی در پنج روز متوالی مقدار مصرف تام ۶۰ میلی گرم) است که در سال بعد همین مقدار مصرف در سه روز متوالی تکرار می‌شود. آلم‌توزوماب توسط FDA برای درمان کرونیك لنفوسیتیک لوکمیا (CLL) تأیید شده است. به دنبال قطع درمان با آلم‌توزوماب B repopulation - سل‌ها تقریباً پس از ۶ ماه و T repopulation - سل‌ها در بیش از ۱۲ ماه انجام می‌شود. با توجه به کاهش تعداد لنفوسیت‌ها توسط آلم‌توزوماب، در حین درمان با این دارو احتمال بروز عفونت‌های مختلف مثل هرپس دهانی، زونا، عفونت‌های نازوفارنژ، عفونت‌های مجاری ادراری و عفونت‌های تنفسی، سینوزیت، آنفلوآنزا و عفونت‌های قارچی وجود دارد. عوارض دیگر این دارو شامل عوارض infusion associated مثل تب و لرز، تهوع، فلاشینگ، کهیر، عوارض قلبی (انواع آریتمی)، افت فشارخون و اختلالات غده تیروئید می‌باشند.

**۱۵ - داکلی‌زوماب:** به طوری که اشاره شد از طریق بلاک آنتی ژن CD25 روی T-لنفوسیت‌های فعال شده از طریق کاهش سایتوکین‌های التهابی، باعث کاهش تکثیر B-سل‌ها و T-سل‌ها شده و آسیب ناشی از التهاب در سلول‌های مغزی را کاهش می‌دهد. مقدار مصرفی آن در بیماران مبتلا به MS، ۱۵۰ تا ۳۰۰ میلی گرم هر ۴ هفته یک بار زیرجلدی است. این دارو در مواردی از MS که به درمان‌های دیگر پاسخ مناسب نداده باشد مصرف می‌شود.

**۱۶ - فامپریدین یا دال فامپریدین (Ampyra)** در سال ۲۰۱۰ توسط FDA آمریکا برای بیماران مبتلا به MS که ناتوانی در راه رفتن

B – سل‌ها و T – سل‌ها، کاهش ترشح اینترفرون گاما، TNF- $\alpha$  و IL-2 و افزایش سرعت آپوپتوزیس B – لنفوسیت‌ها و منوسیت‌ها می‌باشد. این دارو ضمناً با مهار توپوایزومراز باعث توقف DNA repair (ترمیم DNA آسیب‌دیده) می‌شود. میتوکسانترون در درمان RRMS با مقدار مصرف ۱۲ میلی‌گرم برای هر مترمربع سطح بدن مصرف می‌شود. میتوکسانترون هم در بیماران مبتلا به سرطان و هم در بیماران مبتلا به MS می‌تواند سمیت قلبی شدید و تهدیدکننده زندگی ایجاد کند. امروز با توجه به وجود داروهای کمتر خطرناک مثل ناتالی‌زوماب و با توجه به اثرات جانبی شدید میتوکسانترون، مصرفش در درمان بیماری MS کمتر شده است.

فامپریدین یک تشنج‌زای قوی است و در آزمایشگاه از آن برای ایجاد تشنج در مدل‌های حیوانی برای بررسی اثر داروهای ضد تشنج استفاده می‌شود. استفاده از مقدار مصرف زیاد آن می‌تواند همراه با ایجاد تشنج و سایر اثرات جانبی مربوط به سیستم عصبی مرکز در بیمار شود. استفاده از قرص‌های ۱۰ میلی‌گرمی آهسته رهش برای جلوگیری از خطر بروز تشنج با مقادیر بالا بسیار مهم است.

**۱۷ – میتوکسانترون (Novatron) یک** داروی آنتی‌نئوپلاستیک (ضدسرطان) و آنالوگ دوکسوروبی‌سین است. این دارو از طریق مهار توپوایزومراز II باعث مهار سنتز DNA می‌شود. اثر ایمنوساپرسیو این دارو نتیجه مهار تکثیر

#### منابع

1. Beato-coehlo J. Pereira M. Famopridine in multiple sclerosis: beyond walking. *Clini Neurosci Mental Health* 2016; march 17-20.
2. Blight AR. Treatment of walking impairment in multiple sclerosis with dalfampridin. *Ther Adv Neurol Disord.* 2011; 4(2): 99-109.
3. Chitnis T. The role of CD4 cells in the pathogenesis of multiple sclerosis. *Int Rev Neurobiol* 2007; 9: 43-72.
4. Cohen JA. Coles A. Arnold DL. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. <http://dx.doi.org/2012; 10. 1016: 1-10>.
5. Hartung HP. Aktas O. Boyko AN. Alemtuzumab: A new therapy for active relapsing-remitting multiple sclerosis. *MSJ* 2015; 26: 22-34.
6. Johnson KP. Natalizumab (Tysabri) Treatment for relapsing multiple sclerosis. *Neurol* 2007; 13(4): 182-187.
7. Mayo clinic staff. Multiple sclerosis.
8. Minagar A. Current and future therapies for multiple sclerosis. *Scientifica* 2013; Feb 7. doi: 10. 1155/2013/249101
9. Kappos L. Antol J. Oral fingolimod (FTY 720) for relapsing multiplo-sclerosis. *N Engl J med* 2006; 355(11): 1124-1140.
10. Kappos L. Radue EW. O'connor P. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N. Engl J med* 2016; 6: 362-387.
11. Sadeghi Bahmani D. Ger bor M. Kalak S. mento toughness, sleep disturbances and physical activity in patients with multiple sclerosis compared to healthy adolescents and young adults. *Neuropsych Dis Treatment* 2016; 12: 1571-1579.
12. Tolou - Ghamari Z. fingolimod for multiple sclerosis; mechanism of action, safty end toxicity. *Arch Neurosci* 2016; 5: 1-6.
13. Venci J. Ganhi MA. Dimethyl fumarate (Tecfidera) A new oral agent for multiple sclerosis. *Ann Pharmacotherapy* 2014; 47: 1697-1702.