



## دارو درمانی نوین در بیماری MS

دکتر فاطمه ایزدیناه

متخصص داروسازی بالینی

### ■ مقدمه

مولتیپل اسکلروزیس (MS) یک بیماری نورودژنراتیو التهابی شدید است که باعث ناتوانی پیشرونده عصبی در افراد بالغ جوان می‌شود، این بیماری اتوایمیون است و سیستم اعصاب مرکزی و اعصاب بینایی را تحت تاثیر قرار می‌دهد و در آن التهاب نورونی و اختلال عملکرد عصبی به ویژه تخریب میلین اتفاق می‌افتد. علائم بالینی این بیماری شامل: تغییرات عملکرد حرکتی، ادراک حسی، عملکرد مغزی، عملکرد بینایی، درد و خستگی. MS به اشکال مختلف دیده می‌شود که هر یک الگوی پیشرفت و سرعت ناتوان کنندگی متفاوت دارند (۱).

می‌دهد حدود ۶۵ تا ۷۰ هزار نفر در کشور به MS مبتلا هستند و میزان شیوع آن در تهران ۱۱۵ نفر در ۱۰۰ هزار نفر گزارش شده است. طبق آخرین آمارهای ثبت شده، استان اصفهان بیشترین و سیستان و بلوچستان کمترین مبتلایان به MS را دارند. آمار اعلام شده مبتلایان به MS در شهر تهران در سال ۲۰۰۸ میلادی در هر ۱۰۰ هزار نفر، ۵۰ نفر بود که در سال ۲۰۱۱ به ۷۳ نفر، در سال ۲۰۱۴ به ۱۰۱ نفر و در سال ۲۰۱۵ به ۱۱۵ نفر رسید که روند افزایشی را نشان می‌دهد، تاکنون بیش از ۲۵ هزار نفر مبتلا در استان تهران به ثبت رسیده و تعداد کل مبتلایان در سطح کشور بالغ بر ۷۰ هزار نفر گزارش شده است. MS در کودکان نیز روند رو به رشدی دارد

به گونه‌ای که ۵ الی ۸ درصد از مبتلایان به این بیماری را کودکان تشکیل می‌دهند. شایع‌ترین این بیماری، MS عود و فروکش کننده است (RRMS= Relapsing Remittent Multiple Sclerosis) که حدود ۸۵ درصد موارد را تشکیل می‌دهد. این بیماری در خانم‌ها شایعتر از آقایان است (به نسبت ۲ به ۱) و متوسط سن تشخیص آن ۲۹ سالگی است. RRMS با حملات حاد شروع می‌شود و با بهبود کامل یا نسبی حملات ادامه می‌یابد. نوع دیگر، MS اولیه پیشرونده است (Primary Progressive Multiple Sclerosis=PPMS) که حدود ۱۵-۱۰ درصد موارد را شامل می‌شود و سن متوسط تشخیص آن ۴۰ سالگی است، این نوع بیماری با اختلال عملکردی غیرقابل برگشت پیشرونده و ثابت تشخیص داده می‌شود. این بیماری به صورت سندروم ایزوله بالینی (Clinical Isolated Syndrome=CIS) شروع می‌شود که با نشانه‌های نارسایی گذرا در عملکرد حسی یا حرکتی و یافته‌های پاتولوژیک ماده سفید مغز در Magnetic Resonance Imaging (MRI) قابل تشخیص است. حدود ۸۰ درصد موارد CIS بعد از ۲۰ سال به RRMS تبدیل می‌شود و بعد از ۳-۲ دهه به نوع پیشرونده ثانویه Secondary Progressive Multiple Sclerosis=SPMS تبدیل می‌شود، در این نوع پیشرفت بیماری بدون فروکش دیده می‌شود. آخرین زیرگروه این بیماری PRMS است که همان MS با حملات پیشرونده می‌باشد و کمتر از ۵ درصد بیماران را مبتلا می‌نماید که با کاهش ثابت عملکرد عصبی و اضافه شدن حملات به سیر

اصلی بیماری مشخص می‌شود. این تقسیم‌بندی بر اساس تظاهرات بالینی و یافته‌های MRI انجام می‌گیرد و انواع تظاهرات، یک بیماری واحد را نشان می‌دهد (۲). مطالعات نشان داده که پیشرفت ناتوانی در انواع MS تقریباً مشابه است (بر اساس Kurtzke Disability Scale)، اما آغاز ناتوانی در فنوتیپ پیشرونده نسبت به سایر انواع سریعتر است. MS بیماری پیچیده‌ای است که تحت تاثیر عوامل ژنتیک، محیط و سبک زندگی اتفاق می‌افتد. بین عوامل ژنتیکی به ویژه MHC و عوامل محیطی مانند ویروس Epstein Bar Virus (EB)، سیگار، سطح سرمی پایین Vit D3 و بروز بیماری رابطه وجود دارد (۳).

### ■ فیزیوپاتولوژی

این بیماری از طریق تشکیل پلاک‌های متعدد (با قطر چند میلی‌متر تا بیش از یک سانتی‌متر) در CNS مشخص می‌شود و نشانه التهاب عصبی، دمیلینه شدن و از دست دادن اعصاب است. این عوارض ناشی از انتقال سلول‌های فعال ایمنی از طریق خون به سیستم اعصاب مرکزی می‌باشد که بعد از عبور از سدخونی مغزی (Blood Brain Barrier=BBB) اتفاق می‌افتد. پلاک‌های تشکیل شده با MRI قابل شناسایی هستند و از این فن برای شناسایی و طبقه‌بندی بیماران، وضعیت اولیه بیمار قبل از درمان و بررسی روند درمان استفاده می‌شود. در MRI نقاط دمیلینه شده قابل رویت می‌باشد که با استفاده از کنتراست حساسیت و دقت آزمایش افزایش می‌یابد (۴).

## ■ درمان‌های دارویی MS

### نسل اول

#### اینترفرون‌ها (IFNs)، گلاتیرامر استات (Glatiramer Acetate)

حدود دو دهه است که این داروها برای RRMS استفاده می‌شود، Betaseron (۱۹۹۳)، Avonex (۱۹۹۶)، Rebif (۲۰۰۲) و Extavia (۲۰۰۹) (جدول ۱). این داروها پروتئین‌های نوترکیبی هستند که از سلول‌های تخمدان هامستر یا E. coli به دست می‌آید، راه مصرف آن‌ها تزریقی است و میزان عود بیماری را به ۱/۳ کاهش داده و از شدت آن نیز کم می‌کنند.

گلاتیرامر استات، پلیمری حاوی ۴ آمینواسید است و در سال ۱۹۹۶ توسط FDA تأیید شد.

تغییرات آبشار التهابی با حمله T cell، B cell و منوسیت به بافت Central Nervous system (CNS) شروع می‌شود. فرضیه اصلی این است که آنتی‌ژن‌ها توسط MHC به Tcell عرضه می‌شود، بعد از مواجهه با آنتی‌ژن، سلول‌های T تبدیل می‌شوند به سلول Thelper ۱ و ۲ و این سلول‌های T، خودفعال وارد سیستم اعصاب مرکزی می‌شود و به سطح داخلی عروق می‌چسبند و منجر به تجمع لنفوسیت‌ها و ترشح سایتوکین‌های التهابی منجر به آسیب ماده سفید می‌شود و بعد از آن لکوسیت‌ها وارد CNS می‌شود و منجر به از دست رفتن میلین و سلول‌های گلیال می‌شود و در نهایت، منجر به از دست رفتن اعصاب می‌شود (۵). با توجه به شیوع RRMS درمان بر این نوع متمرکز است.

جدول ۱ - داروهای تأیید شده در درمان MS

نام ژنریک (نام تجاری)	مکانیسم فعالیت	روش تجویز (مقدار مصرف)	محل هدف مولکول	اثر درمانی
اینترفرون β-1a (آوونکس یا سینورکس، ربیف یا رسیژن)	سرکوب Th1 و بهبود پاسخ ایمنی Th2	آوونکس یا سینورکس: یک بار در هفته، عضلانی (۳۰ میکروگرم) ربیف یا رسیژن: سه بار در هفته، زیرجلدی (۴۴ میکروگرم)	سیستم گردش خون	کاهش میزان عود بیماری (۳۲ درصد) و آسیب‌ها در MRI (80%)
اینترفرون β-1b (بتاسرون یا اکستاویا)	سرکوب Th1 و بهبود پاسخ ایمنی Th2	بتاسرون: یک روز در میان، زیرجلدی (۲۵۰ میکروگرم) اکستاویا: سه بار در هفته، زیرجلدی (۲۵۰ میکروگرم)	سیستم گردش خون	کاهش میزان عود بیماری (۳۲ درصد) و آسیب‌ها در MRI (80%)

ادامه جدول ۱ - داروهای تأیید شده در درمان MS

نام ژنریک (نام تجاری)	مکانیسم فعالیت	روش تجویز (مقدار مصرف)	محل هدف مولکول	اثر درمانی
گلاتیرامر استات (کوپاکسون)	القای تحمل با آنتی ژن‌های شبیه پروتئین پایه میلین و تعدیل واکنش خودبه‌خودی Tcellها به‌وسیله شیفت از سلول‌های Th1 به Th2	هر روز، زیرجلدی (۲۰ میلی‌گرم)	سیستم گردش خون	کاهش میزان عود بیماری (۲۹ درصد) و آسیب‌ها در MRI (35%)
میتوکسانترون (نووانترون)	مهار تکثیر Tcellها، Bcellها و ماکروفاژها	چهار مرتبه در سال، داخل وریدی، طول عمر دوز تجمعی محدود به ۱۲-۸ دوز در طی ۳-۲ سال می‌باشد. (۱۴۰ میلی‌گرم)	سیستم گردش خون	کاهش عود بیماری (۶۷ درصد) و آسیب‌های MRI (85%) و پیشرفت بیماری
ناتالیزومب (تیسابری)	آنتی‌بادی منوکلونال انسانی که مانع حرکت لوکوسیت‌ها از جریان خون به دستگاه عصبی مرکزی می‌شود.	هر ۴ هفته یک مرتبه، تزریق وریدی (۳۰۰ میلی‌گرم)	سیستم گردش خون	کاهش عود بیماری (۶۶ درصد)، آسیب‌های MRI (90%) و پیشرفت بیماری
فینگولیمود (گیلنیا)	کاهش تعداد لنفوسیت خون به‌وسیله جلوگیری از خروج آنها از گره‌های لنفاوی از طریق تعدیل رسپتور اسفینگوزین ۱ فسفات	هر روز، خوراکی (۰/۵ میلی‌گرم)	سیستم گردش خون	کاهش میزان عود (۵۴ درصد) و آسیب‌های MRI (67%)
تری فلونوماید (اوباجیو)	یک تعدیل‌کننده سیستم ایمنی به‌وسیله خواص ضدالتهابی یا از طریق مهار آنزیم دهیدرواوالیت دهیدروژناز	هر روز، خوراکی (۷ یا ۱۴ میلی‌گرم)	سیستم گردش خون	کاهش میزان عود بیماری (۳۱ درصد) و آسیب‌های MRI
دی متیل فومارات (تکفیدرا)	تعدیل سیستم ایمنی بدن، فعال کردن مسیر Nrf2 (در پاسخ سلولی به استرس اکسیداتیو نقش دارد و همچنین دارای نقش مهمی در محافظت سلول‌های عصبی و اثرات ضدالتهابی است.	دو مرتبه در روز، خوراکی (۲۴۰ میلی‌گرم)	سیستم گردش خون	کاهش میزان عود بیماری (۵۱ درصد) و آسیب‌های جدید MRI و پیشرفت بیماری

لوکمی و کاردیوتوکسیسیته با احتیاط و با مقدار مصرف دقیق مصرف می‌شود (۷).

ناتالیزوماب انتی‌بادی منوکلونال انسانی است که باعث مهار اینتراکشن اینتگرین موجود در لکوسیت‌ها و مولکول‌های چسبنده روی سلول‌های اندوتلیال می‌شود و بدین طریق از مهاجرت سلول‌های ایمنی به CNS و عواقب بعدی جلوگیری می‌کند. میزان عود سالانه با مصرف این دارو نسبت به مصرف اینترفرون و گلاتیرامر استات دو برابر کاهش می‌یابد. این دارو منجر به فعال‌سازی ویروس‌های خاموش به ویژه JC-1 می‌شود که در بروز PML مؤثر است (PML = Progressive mul-tifocal leukoencephalopathy اختلال کشنده و نادری است که با آسیب پیشرونده ماده سفید مشخص می‌شود). گزارش این عارضه به دنبال مصرف دارو در سال ۲۰۰۵ منجر به جمع‌آوری آن از بازار گردید.

احتمال ابتلا به PML بعد از مصرف ناتالیزوماب با وجود عوامل خطر زیر بیشتر است: وجود آنتی‌بادی ضد JC-1، مصرف قبلی داروهای سرکوب‌کننده سیستم ایمنی، افزایش مدت مصرف ناتالیزوماب (۲).

فینگولیمود اولین داروی تعدیل‌کننده سیستم ایمنی خوراکی است که برای درمان RRMS به کار رفته است. این دارو در ۲۰۱۰ توسط FDA و در ۲۰۱۱ توسط EMA مورد تأیید قرار گرفت. این دارو با مقدار مصرف روزانه ۰/۵ میلی‌گرم به‌عنوان خط اول درمان RRMS در آمریکا استفاده می‌شود و باعث کاهش حملات بالینی و تاخیر ناتوانی حرکتی می‌شود. در اروپا فینگولیمود برای درمان

عوارض ناشی از تزریق این دارو عبارتند از: واکنش محل تزریق، سندروم فلولایک متوسط تا شدید و آسیب کبدی. این عوارض منجر به کاهش تبعیت بیمار از رژیم درمانی می‌شوند، همچنین بعضی بیماران با تولید آنتی‌بادی ضد دارو، نسبت به دارو مقاوم شده و به درمان پاسخ نمی‌دهند. احتمال تولید آنتی‌بادی علیه گلاتیرامر استات نسبت به اینترفرون کمتر است و در بیمارانی که نسبت به اینترفرون مقاوم شده‌اند، از گلاتیرامر استفاده می‌شود. به طور کلی، این دسته میزان عود را در RRMS کم می‌کنند و در مهار پیشرفت بیماری تأثیر ناچیزی دارند. این دسته در درمان SPMS و PPMS مؤثر نبوده و فقط تبدیل CIS به RRMS را به تأخیر می‌اندازد (۶).

#### نسل دوم

میتوگزانترون (Mitoxantrone)، ناتالیزوماب (Natalizumab)، فینگولیمود (Fingolimod)، تری‌فلونوماید (Teriflunomide)، دی‌متیل‌فومارات (Dimethyl Fumarate)

میتوگزانترون مانند داروهای نسل اول از داروهای سرکوب‌کننده ایمنی است و از تکثیر T cell, B cell و ماکروفاژ جلوگیری می‌کند. این دارو در کاهش پیشرفت ناتوانی عصبی و فرکانس حملات بالینی در RRMS، SPMS و PRMS مورد تأیید FDA می‌باشد. درمان ۶ ماهه بیماران مبتلا به RRMS مهاجم با این دارو، منجر به کاهش خطر ناتوانی و بروز حملات نسبت به درمان با اینترفرون شده است. این دارو در فنوتیپ سریع بدتر شونده انتخابی است. مقدار مصرف این دارو ۱۴۰ mg/m<sup>2</sup> است و به علت عوارض ناباروری،

۲ فسفریله شده و با تقلید عملکرد اسفنگوزین ۱ فسفات، به گیرنده‌های مربوطه روی لئوسیت‌ها باند شده و منجر به Down Regulation آنها

RRMS بسیار فعال که به اینترفرون پاسخ مناسب نداده است، استفاده می‌شود. این دارو آنالوگ داخل سلولی اسفنگوزین است که با اسفنگو کیناز

جدول ۲- داروهای تأیید شده در درمان MS پیشرفته

نام ژنریک ( نام تجاری)	مکانیسم فعالیت	روش تجویز (تعداد مصرف)	اثر درمانی
آلمتوزومب (لمدرا)	منوکلونال آنتی‌بادی انسانی برای بیان آنتی‌ژن CD52 در لئوسیت‌های Tcell و Bcell، نوتروفیل‌ها و سلول‌های کشنده طبیعی که باعث کاهش پاسخ ایمنی می‌شود.	تزریق داخل وریدی، ۳ تا ۵ روز متوالی یک بار در سال	کاهش ۵۵ درصد در مقایسه با اینترفرون بتا-۱ اما تفاوتی بین دو گروه در بهبود ناتوانی‌ها وجود ندارد.
داکلیزومب	منوکلونال آنتی‌بادی برای CD25 که یکی از زیرمجموعه‌های سلول‌های دندرتی را که اثر تنظیمی دارد را افزایش می‌دهد. همچنین این سلول‌ها باعث محدودیت بیان Tcellها با انسداد سیگنال انترلوکین ۲ می‌شود.	۲mg/kg-۱، تزریق داخل وریدی، هر ۴ هفته ۱۵۰ یا ۳۰۰ میلی‌گرم، زیرجلدی، هر ۴ هفته	کاهش میزان عود بیماری و آسیب‌های MRI
اکرلیزومب	منوکلونال آنتی‌بادی برای CD20	هر روز، زیرجلدی (۲۰ میلی‌گرم)	کاهش میزان عود بیماری و آسیب‌های MRI
لاکی نیمود	تغییر پاسخ ایمنی از Th1 به Th2	یک مرتبه در روز (۳/۰ میلی‌گرم)	کاهش میزان عود بیماری و آسیب‌های MRI و پیشرفت بیماری
فیراتگراست	آنتاگونیست اینتگرین آلفا ۴ بتا ۱	هر روز، خوراکی (۵/۰ میلی‌گرم)	کاهش میزان عود بیماری و آسیب‌های MRI
NU100	اینترفرون ۱b- $\beta$ نوترکیب انسانی	هر روز، خوراکی (۷ یا ۱۴ میلی‌گرم)	کاهش میزان عود بیماری و آسیب‌های MRI
B2-B017	اینترفرون 1a- $\beta$ پگیله شده	دو مرتبه در روز (۱۰ میلی‌گرم)	کاهش میزان عود بیماری و آسیب‌های MRI

می‌شود. در غیاب سیگنال، گیرنده اسفنگوزین ۱ فسفات، سلول‌های ایمنی B و T قادر به خروج از بافت لنفویده ثانویه نبوده و تعداد لنفوسیت‌های در گردش به ۷۰ درصد کاهش می‌یابد و حرکت آن‌ها به CNS را کند می‌کند.

اثر بخشی این دارو نسبت به آوونکس یا سنیووکس بیشتر بوده و منجر به کاهش عود در بیماران مبتلا به RRMS می‌شود. به علت اثرات دارو بر هدایت الکتریکی قلب در گره AV (Atrio-Ventricular) و ضربان قلب، ممکن است برادی کاردی و انسداد قلبی ایجاد کند. بنابراین، برای تعداد مصرف اول و آغاز مجدد دارو ارزیابی قلبی - عروقی لازم است (۸).

تری فلونوماید دارای خوراکی دیگری است که در ۲۰۱۲ توسط FDA و در ۲۰۱۳ توسط EMA مورد تأیید قرار گرفت. این دارو با مهار آنزیم‌های میتوکندریایی باعث کاهش سنتز پیریمیدین و کاهش تولید سلول‌های T شده و بدین ترتیب پرولیفراسیون سلول‌های ایمنی مهار می‌شود. این دارو ضایعات MRI و میزان عود سالانه را معادل انترفرون و گلاتیرامر استات کاهش می‌دهد. عارضه شدیدی گزارش نشده و عوارضی مانند اختلال کبدی، آلوپشیا، اسهال، آنفلوانزا، تهوع و پارسازی دیده شده است (۹).

دمتیل فومارات ترکیب متیل استر فوماریک اسید است و یکی از مواد واسط چرخه کربوکسیلیک اسید به شمار می‌رود و از طریق اکسیداسیون سوکسینات بر اثر آنزیم سوکسینات دهیدروژناز ایجاد می‌شود. مکانیسم آن کاملاً مشخص نیست، فومارات باعث القای تولید IL4 (Interleukine 4) توسط Th2

می‌شود و در نهایت، به جای انترلوکین‌های التهابی، IL 10 با خاصیت ضدالتهابی تولید می‌شود. این دارو میزان عود را ۵۳ - ۴۴ درصد کم می‌کند و علاوه بر کاهش سرعت پیشرفت ناتوانی، ضایعات MRI را هم بهبود می‌بخشد. این دارو در سال ۲۰۱۳ توسط FDA تأیید شد و عوارض جانبی آن عبارت است از: فلاشینگ، عوارض گوارشی (تهوع، استفراغ، درد فوقانی شکم) همراه با کاهش تعداد لنفوسیت‌های در گردش و افزایش آنزیم‌های کبدی و نارسایی حاد کلیوی.

#### نسل سوم

نسل سوم این داروها عبارتند از: آلمتوزوماب (Alemtozumab)، داکلیزوماب (Daclizumab)، اکریلوزوماب (Ocrelizumab)، لاکسی نیمود (Laquinimod)، فیراتگراست (Firatgrast) آلمتوزوماب آنتی‌بادی منوکلنال انسانی ضد CD52 است (CD52 گلیکوپروتئین سطحی است که روی سلول‌های NK, B, T و سلول‌های دندریتیک و منوسیت‌ها بیان می‌شود). این دارو منجر به کاهش سلول‌های B و T در گردش می‌شود. آلمتوزوماب در مقایسه با سایر داروهای موجود، میزان عود را ۵۵ - ۴۹ درصد کاهش می‌دهد و پاتولوژی MS را بهبود می‌بخشد و خطر ناتوانی را کم می‌کند اما احتمال بروز سایر بیماری‌های اتوایمیون مانند اختلالات اتوایمیون تیروئید و ITP را بالا می‌برد (۱۰).

داکلیزوماب منوکلونال آنتی‌بادی ضد CD25 است و از فعال سازی T cell جلوگیری می‌کند. مطالعه‌ها نشان می‌دهند مصرف این دارو با مقدار مصرف بالا (300mg/month) به تنهایی یا همراه

فعالیت رفلکس کشش عضله می‌شود و در نهایت منجر به انقباض‌های غیر ارادی عضلات و افزایش تنش عضلانی می‌گردد.

اسپاسم‌های عضلانی می‌تواند هم به صورت پایدار ناشی از افزایش تون عضله پیش بیاید و یا به صورت اسپاسم‌هایی عودکننده و بهبودیابنده بروز باید که به‌ویژه در شب و به‌صورت سختی عضلات یا درد شدید احساس می‌شود. اسپاسم همچنین می‌تواند باعث احساس درد یا سختی در داخل و اطراف مفاصل و یا کمردرد شود.

بروز اسپاسم در MS ممکن است با افزایش دما، رطوبت و عفونت‌ها وخیم‌تر شود، بنابراین، درمان آن در بیماران MS اهمیت ویژه‌ای دارد.

**باکلوفن:** شایع‌ترین داروی مورد استفاده در درمان اسپاسم بیماران مبتلا به MS بوده و خوراکی می‌باشد. مقدار مصرف شروع آن معمولاً ۵ میلی‌گرم در روز است و بهترین اثر با مقدار مصرف ۳۰ تا ۹۰ میلی‌گرم در روز دیده می‌شود. ممکن است در بعضی موارد به مقدار مصرف بالاتری نیاز باشد. معمولاً پزشکان با مقدار مصرف کم شروع و به تدریج آن را افزایش می‌دهند. برای جلوگیری از عوارض، قطع دارو باید تدریجی صورت گیرد. عوارض جانبی شامل خواب‌آلودگی، خشکی دهان، و سبکی سری است، قطع دارو باید به صورت تدریجی انجام گیرد.

**دiazepam:** داروی خوراکی از دسته بنزودیازپین‌ها است، با مقادیر اولیه ۲ تا ۵ میلی‌گرم تجویز می‌شود و در صورت نیاز افزایش می‌یابد. به‌علت اثرات آرام‌بخش، این دارو و سایر داروهای ضد اضطراب برای استفاده در شب مناسب‌تر هستند. عوارض جانبی شایع آن شامل: خواب‌آلودگی، سرگیجه،

با سایر داروها، در درمان RRMS مؤثر است و از بروز ضایعه‌های جدید و توسعه ضایعه‌های قبلی جلوگیری می‌کند.

اکرلیزوماب آنتی‌بادی منوکلونال ضد CD20 روی سطح B cell است و پاسخ‌های ایمنی غیر طبیعی در بیماری MS را تضعیف می‌کند، همچنین تعداد ضایعات را هم کاهش می‌دهد و برای درمان RRMS و PPMS در حال مطالعه است.

لاکی نیمود یک داروی خوراکی است که از طریق شیفیت پاسخ ایمنی از TH1 به TH2 عمل می‌کند و غلظت سیتوکین‌های پیش التهابی را کاهش داده و میزان IL4 و سیتوکین‌های ضد التهاب (IFN, TNF) را افزایش می‌دهد. مصرف این دارو میزان عود را ۲۳ درصد کاهش داده است و عوارضی همچون درد پشت و افزایش آنزیم‌های کبدی گزارش شده است.

فیراتگراست آنتاگونیست اینتگرین و یک داروی خوراکی است و نیمه عمری کوتاه‌تر از ناتالیزوماب دارد و با مصرف آن ۴۹ درصد ضایعات MRI در RRMS کاهش یافته و به دنبال مصرف این دارو، PML و فعال شدن JC-1 گزارش نشده است (۲).

### ■ دارو درمانی اسپاسم در بیماران MS

بسیاری از بیماران مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس اسپاسمی یا سختی و گرفتگی عضلات را تجربه می‌کنند. این حالت معمولاً در ماهیچه‌های پاها و بازوها پیش می‌آید و ممکن است از توانایی حرکت آزادانه آن عضلات جلوگیری کند. اسپاسم ناشی از عدم تعادل در سیگنال‌های الکتریکی است که از مغز و نخاع می‌آیند. این عدم تعادل باعث بیش



بیماران مبتلا به MS استفاده از سم بوتولینیم است. تزریق داخل عضله / عضلات بوتولینوم توکسین برای بیمارانی که اسپاستیسیته شدید دارند و به درمان‌های دارویی جواب نمی‌دهند، انتخابی است. شایع‌ترین عارضه این تزریق، ضعف شدید می‌باشد. آخرین راه درمان اسپاسم در بیمارانی که به هیچ یک از مداخله‌های مذکور پاسخ ندهند، استفاده از روش‌های جراحی است.

احساس سبکی سر، کاهش فشار خون و تنگی نفس هستند.

سایر داروهایی که بدین منظور استفاده می‌شوند عبارتند از: کلونازپام، تیزانیدین هیدروکلراید، دانترون سدیم، گاباپنتین، کاربامازپین، لوتیراستام و روپینیپول که گاهی به تنهایی و گاهی به صورت ترکیبی با باکلوفن تجویز می‌شوند. یکی دیگر از روش‌های درمان اسپاسم در

#### منابع

1. Bol Y, Smolders J, Duits A, Lange IM, Romberg-Camps M, Hupperts R. Fatigue and heat sensitivity in patients with multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2012; 126: 384–389.
2. Palmes AM. New and Emerging Immune targeted drugs for the treatment of multiple Sclerosis, *Br J Clin Pharmacol* 2013; 78(1): 33-43.
3. Handel AE, Giovannoni G, Ebers GC, Ramagopalan SV. Environmental factors and their timing in adult-onset multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2010; 6: 156–166.
4. Filippi M, Rocca MA, Barkhof F, Bruck W, Chen JT, Comi G, Deluca G. Association between pathological and MRI findings in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2012; 11: 349–360.
5. Engelhardt B, Kempe B, Merfeld-Clauss S. P-selectin glycoprotein ligand 1 is not required for the development of experimental autoimmune encephalomyelitis in SJL and C57BL/6 mice. *J Immunol* 2005; 175: 1267–1275.
6. Koch-Henriksen N, Sorensen PS, Bendtzen K, Flachs EM. The clinical effect of neutralizing interferon-beta used for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2009; 15: 601–605.
7. Fox EJ. Management of worsening multiple sclerosis with mitoxantrone: a review. *Clin Ther* 2006; 28: 461–474.
8. Sweetser MT, Dawson KT, Bozic C. Manufacturer's responseto case reports of PML. *N Engl J Med* 2013; 368: 1659–1661.
9. He D, Xu Z, Dong S, Zhang H, Zhou H, Wang L, Zhang S. Teriflunomide for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (12)CD009882.
10. Brown J, William L, Coles AJ. Alemtuzumab: evidence for its potential in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Drug Des Dev Ther* 2013; 7: 131–138.