



بیماری مولتیپل اسکلروزیس

دکتر لیلا شفیعی هنجنی، دکتر شیوا خوشنویس انصاری
کارشناس امور دارویی

■ مقدمه

مولتیپل اسکلروزیس (MS) یک بیماری خودایمنی، التهابی و مزمن است که سیستم اعصاب مرکزی را درگیر می‌کند. این بیماری از علل اصلی ناتوانی عصبی در جوانان و افراد میان‌سال است. نام این بیماری به دو خصوصیت آن یعنی تعدد نواحی درگیر و پلاک‌ها و نواحی اسکلروزه شده اشاره دارد. با وجود این که تقریباً ۱۳۰ سال از توصیف این بیماری می‌گذرد، علت آن همچنان نامعلوم بوده و درمان قطعی برای آن در دسترس نیست. البته پیشرفت‌هایی در جهت درمان و کنترل عوارض این بیماری و بالا بردن کیفیت زندگی مبتلایان انجام گرفته است.

■ اپیدمیولوژی

بیماری MS به‌طور معمول در سنین ۴۵-۲۰ سال تشخیص داده می‌شود. البته امکان وقوع در سنین پایین‌تر و بالاتر نیز وجود دارد. پیک وقوع در دهه چهارم زندگی است. این بیماری معمولاً در زنان در سنین پایین‌تری بروز کرده و پیک سن شروع در آن‌ها تقریباً ۵ سال کمتر از مردان می‌باشد. همچنین بیماری MS همانند سایر بیماری‌های خودایمنی در زنان شایع‌تر بوده و زنان تقریباً دو برابر مردان به آن مبتلا می‌شوند. مهم‌ترین عوامل در تعیین خطر ابتلا به MS مکان جغرافیایی، سن، ژنتیک و عوامل محیطی می‌باشند. شیوع و وقوع بیماری MS برحسب

واریسلا زوستر در این مطالعات مورد بررسی قرار گرفته‌اند که البته همچنان مدرک مشخصی دال بر تاثیر مستقیم ویروس‌ها بر بروز MS وجود ندارد. کشیدن سیگار از دیگر عوامل محیطی است که در یک سری مطالعات ارتباط آن با بیماری MS پیشنهاد شده است.

■ اتیولوژی

در نظریه اتوایمیون، در فرآیند ایجاد بیماری MS ماکروفاژها، killer T cells، لنفوکین‌ها، آنتی‌بادی‌ها و یا ترکیبی از این اجزا دخالت دارند. براساس این نظریه، T سل‌های فعال شده (احتمالاً به دنبال یک عفونت ویروسی) سبب ایجاد نفوذپذیری سد خونی مغزی (BBB) نسبت به سلول‌های ایمنی مانند B سل‌ها، کمپلمان‌ها، ماکروفاژها و آنتی‌بادی‌ها می‌شود و حمله این اجزا به میلین و اولیگودندروسیت‌ها که سلول‌های سازنده میلین در CNS هستند، سبب ایجاد بیماری MS می‌شود.

■ پاتوفیزیولوژی

التهاب، دمیلینه شدن اعصاب و دژنراسیون اکسون‌ها مکانیسم‌های پاتولوژیک اصلی بیماری MS می‌باشند. دمیلینه شدن به همراه ایجاد التهاب سبب تشکیل ضایعات خاص بیماری MS یا پلاک‌ها می‌شود. این ضایعه‌ها، به خصوص در مغز، طناب نخاعی و اعصاب بینایی دیده می‌شود. دمیلینه شدن و آسیب اکسون‌ها سبب اختلال در انتقال پیام‌های عصبی و در نتیجه، بروز علائم عصبی می‌شود. علائم عصبی منعکس‌کننده محل درگیر در مغز یا نخاع هستند.

موقعیت جغرافیایی متفاوت است. به طور کلی، هر چه فاصله از استوا بیشتر باشد، شیوع این بیماری بیشتر است. پیشنهاد شده که ارتباط بین شیوع بیماری MS و عرض جغرافیایی می‌تواند مربوط به تماس بیشتر با نور خورشید و تاثیر ویتامین D باشد. خطر ابتلا به MS در زنانی در مناطق نزدیک به استوا که روزانه ۴۰۰ واحد بین‌المللی ویتامین D دریافت می‌کنند، کمتر است. در بررسی‌های اپیدمیولوژیک مشخص شده که چنانچه فردی قبل از سن ۱۵ سالگی از مناطق کم‌خطر به پرخطر مهاجرت کند خطر ابتلا همانند افرادی است که در منطقه پرخطر زندگی می‌کنند و اگر از مناطق پرخطر به کم‌خطر مهاجرت کند، چنانچه بعد از ۱۵ سالگی باشد، خطر ابتلا بالا باقی می‌ماند و اگر قبل از ۱۵ سالگی باشد در خطر کم ابتلا قرار می‌گیرد. بیماری MS در بعضی نژادها شایع‌تر است و سفیدپوستان به خصوص سفیدپوستان اروپای شمال بیشترین خطر و آسیایی‌ها، آفریقایی‌ها و سرخ‌پوست‌های آمریکا کمترین خطر ابتلا را دارند. این بیماری در سفیدپوستان اسکاتلند بیشترین شیوع را دارد. خطر ابتلا به MS در افرادی که خواهر یا برادر مبتلا دارند ۵ درصد بیشتر از افراد عادی است و این خطر در بین دوقلوهای منوزیگوتی ۲۵ درصد می‌شود. بیماری MS در بین افراد با سطح بالای اقتصادی اجتماعی شایع‌تر است. همچنین مطالعاتی در زمینه ارتباط احتمالی بیماری MS و واکسیناسیون انجام گرفته که البته این خطر به اثبات نرسیده است. مطالعات زیادی به بررسی ارتباط احتمالی عوامل عفونی و بیماری MS پرداخته‌اند. تعداد زیادی از عوامل میکروبی مانند Epstein Barr Virus و

■ تظاهرات بالینی

تظاهرات بالینی بیماری MS در اشخاص مختلف و در یک فرد طی زمان متفاوت است. علایم و نشانه‌ها در بیماری MS معمولاً به ۳ دسته تقسیم می‌شوند. علایم اولیه که نتایج مستقیم اختلال در انتقال پیام عصبی است که در نتیجه دمیلینه شدن و آسیب اکسون‌ها ایجاد گردیده و نشان‌دهنده محلی از نخاع و یا مغز می‌باشد که آسیب دیده است. این علایم شامل اختلال‌های دید، مشکلات حرکتی، پاراستزی درد، اسپاسم، ضعف، آتاکسی، اختلال در تکلم تغییرات سایکولوژیک، تغییرات شناختی، خستگی اختلال عملکرد مثانه و روده، اختلال‌های جنسی و ترمرور می‌باشند. علایم ثانویه اختلال‌هایی هستند که در نتیجه علایم اولیه بروز می‌کنند. به‌طور مثال احتباس ادراری یک علامت اولیه بوده که ممکن است سبب بروز عفونت‌های مکرر ادراری به‌عنوان یک علامت ثانویه شود. علایم بعدی در واقع اثرات بیماری بر زندگی فرد مبتلا است. به‌عنوان مثال مشکلات اقتصادی، شخصی و اجتماعی که بیماران با آن‌ها درگیر هستند، از علایم بعدی به‌شمار می‌روند. ماهیت غیرقابل پیش‌بینی بیماری MS تخمین زمان بروز حملات را غیرممکن می‌سازد اما یک‌سری از عوامل سبب بدتر شدن علایم و یا در مواردی سبب بروز حمله می‌شوند. این عوامل شامل عفونت‌ها هیپرونتیلیاسیون، گرما (شامل تب)، محرومیت از خواب، استرس، تغذیه بد، آنمی، اختلال عملکردی در اندام‌ها، فعالیت شدید و زایمان می‌شوند. تعداد زیادی از بیماران کاهش قابل توجهی در حملات حاد را طی ۳ ماهه سوم بارداری تجربه کرده که البته، با یک افزایش نسبی حملات پس از زایمان همراه است.

■ سیر بیماری MS

سیر بالینی بیماری MS به ۴ گروه تقسیم‌بندی می‌شود:

- حدود ۸۵ درصد بیماران حالت حمله‌ای داشته که به‌دنبال آن بهبود رخ می‌دهد و مرحله عودکننده - فروکش‌کننده نامیده می‌شود.
- حدود ۹۰-۸۰ درصد افرادی که مبتلا به نوع عودکننده - فروکش‌کننده بیماری MS می‌باشند در زمان بیماریشان وارد مرحله پیش‌رونده می‌شوند که به این نوع از بیماری، پیش‌رونده ثانویه گفته می‌شود.
- حدود ۱۵ درصد افراد بیماریشان حمله نداشته و از ابتدا به شکل پیش‌رونده است. این حالت پیش‌رونده اولیه نامیده می‌شود.
- بیماری در تعداد خیلی کمی از افراد ترکیبی از پیش‌رونده و حمله‌ای است که تحت عنوان پیش‌رونده - عودکننده نامیده می‌شود.
- یک‌سری از عوامل بر پیش‌آگهی بیماری مؤثر بوده که در جدول (۱) فهرست شده‌اند.

■ تشخیص

تا به امروز هیچ آزمون اختصاصی جهت بیماری MS وجود ندارد و شاخص تشخیص علایم بالینی بیمار است. آزمون‌هایی که غالباً استفاده می‌شوند شامل MRI مغز و نخاع، ارزیابی مایع مغزی نخاعی و پتانسیل فراخوانده (Evoked potential) می‌باشد. نتایج حاصل از آن‌ها به‌همراه تاریخچه بالینی بیمار در تشخیص بیماری MS به‌کار برده می‌شود. وقوع حداقل دو مرحله از اختلال‌های نورولوژیک که نشان‌دهنده آسیب در محل‌های

جدول ۱ - شاخص‌های پیش آگهی در بیماری MS

شاخص	پیش آگهی خوب	پیش آگهی بد
سن شروع	کمتر از ۴۰ سال	بیشتر از ۴۰ سال
جنس	زن	مرد
علائم اولیه	نوریت اپتیک	motor یا cerebellar
میزان تکرار حملات در اوایل بیماری	کم	زیاد
سیر بیماری	عودکننده - فروکش کننده	پیشرونده

توانایی عملکردی فرد به همراه وجود علائم ظاهری از نقص نورولوژیک مانند از دست دادن دید و یا علائم موتور و یا cerebellar می‌باشد. مداخله استاندارد، تزریق داخل وریدی دوز بالا از کورتیکواستروئیدها برای ۳ تا ۵ روز است. کورتیکواستروئیدی که به طور رایج استفاده می‌شود متیل پردنیزولون با دوز ۵۰۰ تا ۱۰۰۰ میلی گرم در روز است. طول مدت درمان بسته به پاسخ بیمار از ۳ تا به ندرت ۱۰ روز بوده که به طور استاندارد ۳ تا ۵ روز در نظر گرفته می‌شود. برخی از پزشکان پس از پایان این دوره از پردنیزولون خوراکی جهت taper کردن کورتیکواستروئید تزریقی استفاده می‌کنند. در بیماران با نقص حاد و شدید نورولوژیک ناشی از بیماری MS که پاسخ خوبی به دوز بالا از کورتیکواستروئیدها نداده‌اند، تعویض پلاسما توصیه می‌شود.

متمایز بوده و با مکانیسم دیگری قابل توضیح نباشد، جهت تشخیص قطعی ضروری است.

■ درمان

درمان بیماری MS به ۳ بخش تقسیم می‌شود: درمان علامتی، درمان حملات حاد و درمان‌های تعدیل کننده بیماری. هدف از درمان علامتی حفظ کیفیت زندگی بیمار است. درمان حملات حاد از طول مدت و احتمالاً شدت حملات می‌کاهد. درمان‌های تعدیل کننده بیماری با اثر بر سیر بیماری، بر کاهش ناتوانی پیشرونده در زمان مؤثر هستند.

■ درمان حملات حاد

اغلب حملات حاد خفیف که اختلال عملکردی ایجاد نکرده‌اند، به درمان نیاز ندارند. کاربرد درمان حملات حاد در موارد تحت تاثیر قرارگرفتن

■ درمان تعدیل‌کننده بیماری

در درمان بیماری MS هیچ الگوریتم درمانی خاص وجود ندارد که در کل دنیا پذیرفته شده باشد. درمان در میان پزشکان مختلف متفاوت بوده و البته اغلب تصمیمات درمانی بر پایه اهداف و نظرات خود بیمار گرفته می‌شود.

□ انترفرون‌های $\beta-1a$ و $\beta-1b$

انترفرون $\beta-1b$ (Betaseron[®]) اولین دارویی می‌باشد که توسط FDA جهت اثر بر سیر بیماری MS مورد تایید قرار گرفته است. هر چند مکانیسم دقیق عملکرد آن مشخص نیست، مشخصاً این دارو پاسخ سیستم ایمنی را تعدیل می‌کند. انترفرون $\beta-1b$ با دوز ۸ میلیون واحد یک روز در میان به صورت زیرجلدی تجویز می‌شود. انترفرون $\beta-1a$ با دوز 30mcg (6MIU) به صورت عضلانی و هفته‌ای یک‌بار استفاده می‌شوند. انترفرون $\beta-1b$ با دوز 44mcg ، ۳ بار در هفته و به صورت زیرجلدی مورد استفاده قرار می‌گیرند. عوارض جانبی در مورد هر ۳ انترفرون یکسان است. شمارش کامل گلبول‌های خونی و پلاکت‌ها و آزمون‌های عملکرد کبدی قبل از شروع درمان و بعد از آن هر ۳ ماه یک‌بار برای ۱ سال و سپس هر ۶ ماه یک‌بار باید انجام گیرد. عوارض شایع شامل قرمزی، ورم و گاهی اوقات نکروز در محل تزریق و همچنین تهوع و استفراغ و علائم شبه آنفلوانزا مانند تب، لرز و درد عضلانی است. عوارض با شیوع کمتر شامل تنگی نفس تاکی کاردی و افسردگی می‌باشد. هر چند افسردگی در بین مبتلایان به MS رایج است اما انترفرون‌ها به خصوص انترفرون $\beta-1b$ ممکن است سبب بروز علائم افسردگی شوند. بیمارانی که دچار افسردگی

شده‌اند، به علت وجود خطر خودکشی، باید به دقت تحت نظر باشند. به این علت که در هنگام مصرف انترفرون‌ها اغلب بیماران بهبودی در علائم خود ندیده و عوارض جانبی زیادی را تجربه می‌کنند پذیرش آن‌ها توسط بیماران معمولاً مسأله‌ای مشکل‌ساز است.

□ Glatiramer acetate

گلاتیرامر استات یک پلی‌پپتید سنتتیک است. همانند سایر داروهای تعدیل‌کننده بیماری مکانیسم دقیق عملکرد آن مشخص نبوده اما به نظر می‌رسد خاصیت آنتی‌ژنی پروتئین پایه میلین را تقلید می‌کند. این دارو در دوزهای 20mcg به صورت روزانه و زیرجلدی تجویز می‌شود. شایع‌ترین عوارض آن درد خفیف و خارش در محل تزریق است. نزدیک به ۱۰ درصد افراد یک واکنش گذرا شامل تنگی نفس، گرگرفتگی و دیس‌پنه را چند دقیقه بعد از تزریق تجربه می‌کنند که معمولاً بیش از ۲۰ دقیقه طول نمی‌کشد. چنانچه بیمار سابقه یا نشانه‌ای از بیماری عروق کرونر نداشته باشد، می‌توان به وی اطمینان داد که این واکنش‌ها معمولاً خود محدودشونده و خوش‌خیم است.

□ Mitoxantrone

این دارو از خانواده anthracenediene بوده و برای کاهش ناتوانی نورولوژیک و کاهش میزان تکرار حملات در بیماران با نوع پیش‌رونده ثانویه پیش‌رونده - عودکننده و عودکننده - فروکش‌کننده که به سرعت در حال بدتر شدن است، دارای تاییدیه FDA است. این دارو به صورت انفوزیون وریدی کوتاه‌مدت (۵ تا ۱۵ دقیقه) و با دوز 12 میلی گرم به ازای هر مترمربع سطح بدن، هر ۳ ماه یک‌بار

مورد تایید قرار گرفته است. این دارو از راه خوراکی استفاده شده و دارای مکانیسم متفاوتی نسبت به سایر داروهای مورد استفاده است. از دیگر درمان‌ها استفاده از ایمونوگلوبولین داخل وریدی IVIG است که احتمالاً میلین‌سازی را در ضایعات تحریک می‌کند. از سایر داروهایی که مورد مطالعه قرار گرفته‌اند می‌توان از سیکلوفسفامید، سیکلوسپورین آزاتیوپرین و متوتروکسات نام برد. سایر درمان‌های آزمایشی شامل total lymphoid irradiation، antiferon α و hematopoietic stem cell transplantation می‌باشد.

■ درمان علامتی

تعداد زیادی از علائم بیماری MS نیاز به درمان دارویی نداشته و یا به آن پاسخ نمی‌دهند. علائمی که درمان دارویی ممکن است برای آن‌ها مفید باشد در جدول (۲) آمده‌اند.

□ مشکلات حرکتی و اسپاسم

مشکلات حرکتی ممکن است به علت ضعف اسپاسم، آتاکسی و یا ترکیبی از این عوامل باشد. در درمان اسپاسم داروی ارجح باکلوفن است که در افرادی که پاسخ بهینه نگرفته‌اند، دیازپام با دوز کم به آن اضافه می‌شود. تیزانیدین اثربخشی قابل مقایسه‌ای با باکلوفن دارد. در بیمارانی که تیزانیدین و باکلوفن در آن‌ها قابل تحمل نیست دیازپام، کلونازپام یا دانترون به‌عنوان جایگزین مطرح هستند که البته، اثربخشی کمتری دارند. اسپاسم خفیف ممکن است به دوزهای نسبتاً بالا از گاباپنتین نیز پاسخ دهد. تیآگابین نیز در بعضی افراد مؤثر است.

تجویز می‌شود. خطر بروز سمیت قلبی، مصرف طولانی مدت این دارو را محدود کرده است. به‌جز سمیت قلبی، سایر عوارض احتمالی شامل تهوع آلوپسی، اختلال‌های قاعدگی، آمنوره، عفونت‌های دستگاه تنفسی فوقانی، عفونت مجاری ادراری و لکوپنی می‌باشند. به‌علت سمیت ناشی از این دارو و همچنین شواهد محدود از منافع آن Mitoxantrone باید برای بیماران با بیماری سریع پیش‌رونده که به سایر درمان‌ها پاسخ نداده است نگه‌داشته شود.

□ Natalizumab

این دارو یک آنتی‌بادی منوکلونال است که جهت تک‌درمانی در بیماران مبتلا به نوع عودکننده - فروکش‌کننده MS مورد تایید قرار گرفته است. به‌دلیل پتانسیل بروز یک عارضه کشنده تحت عنوان Progressive Multifocal Leukoencephalopathy، توصیه می‌شود این دارو برای بیماران مبتلا به نوع عودکننده - فروکش‌کننده که به‌علت ادامه فعالیت بیماری یا عدم تحمل دارو، درمان آن‌ها با شکست مواجه شده است و یا سیر بیماری آن‌ها از ابتدا شدید و مهاجم بوده نگه‌داشته شود.

□ سایر درمان‌ها

چندین داروی دیگر جهت درمان بیماری MS مورد مطالعه قرار گرفته‌اند که یا دارای فواید کافی نبوده و یا اطلاعات در مورد آن‌ها همچنان در حال تکمیل شدن است. داروی Cladribine، یک داروی ایمونوساپرسیو بوده که در درمان بیماران با نوع پیش‌رونده بیماری MS اثرات مفیدی از آن گزارش شده است. داروی فینگولیمود به تازگی توسط FDA

جدول ۲ - درمان‌های دارویی یک‌سری از علائم اولیه بیماری MS

اسپاسم	علائم مربوط به مثانه	علائم حسی	خستگی
باکلوفن دانترون دیازپام تیزانیدین تیاگابین گاباپنتین	پروپانتلین اکسی‌بوتینین دی‌سیکلومین ایمی‌پرامین یا آمی‌تریپتیلین پرازوسین	کاربامازپین فنی‌توین آمی‌تریپتیلین یا سایر TCAها گاباپنتین لاموتریزین	آمانتادین ضدافسردگی‌ها مودافینیل متیل‌فنیدات دکستروآمفتامین

□ ترمور

داروهایی که ممکن است در علائم cerebellar مثل ترمور کمک‌کننده باشند شامل پروپرانولول پرمیدون و ایزونیازید می‌باشند.

□ علائم مثانه و روده

شکایت بیماران معمولاً از بی‌اختیاری، اضطراب در دفع، تکرر و یا شب‌ادراری است. تعدادی از داروهای آنتی‌کولینرژیک شامل اکسی‌بوتینین، تولترودین پروپانتلین و دی‌سیکلومین، چنانچه علائم خفیف باشد به کار برده می‌شوند. ضدافسردگی‌های سه‌حلقه‌ای مانند ایمی‌پرامین و آمی‌تریپتیلین نیز به‌علت خاصیت آنتی‌کولینرژیک‌شان مورد استفاده قرار می‌گیرند. البته، در بعضی بیماران نیاز به استفاده از سوند همراه و یا بدون داروی آنتی‌کولینرژیک می‌باشد. در موارد احتباس ادراری، مسددهای آلفا مانند پرازوسین تجویز می‌شوند. یبوست شایع‌ترین مشکل روده‌ای در مبتلایان به MS بوده که با افزایش فیبر رژیم غذایی و دریافت آب کافی ممکن است بهبود یابد. البته، در مواردی ممکن است استفاده از مسهل‌ها و انما ضروری باشد.

□ علائم حسی

بی‌حسی و پاراستزی از علائم حسی رایج بوده که معمولاً به درمان نیاز ندارند. در درمان نورالژی تریژمینال، کاربامازپین داروی ارجح است.

□ اختلال‌های جنسی

اختلال‌های جنسی هم در زنان و هم در مردان مبتلا به MS شایع است. سیلدنافیل، تادالافیل و واردنافیل در مردان دارای اختلال نعوظ بسیار مؤثر هستند.

□ خستگی

خستگی از مشکلات بسیار شایع در بین مبتلایان به MS است. خستگی معمولاً در بعدازظهر ظاهر شده و با گرما، فعالیت شدید، عفونت، اسپاسم ضعف و افسردگی تشدید می‌شود. داروهای مورد استفاده در این مورد شامل آمانتادین، متیل‌فنیدات دکستروآمفتامین و مدافینیل می‌باشند.

□ درمان‌های مکمل و جایگزین

تعداد زیادی از بیماران مبتلا به MS از درمان‌های مکمل و جایگزین در کنار درمان‌های تعدیل‌کننده بیماری و یا بدون آن‌ها استفاده می‌کنند. درمان‌های

را درگیر می‌سازد. هر چند اتیولوژی دقیق این بیماری مشخص نیست اما به نظر می‌رسد MS یک بیماری خودایمن بوده که با یک عفونت ویروسی آغاز می‌گردد. در حال حاضر درمان قطعی برای بیماری MS وجود ندارد اما کیفیت زندگی مبتلایان با انواعی از درمان‌های علامتی بهبود میابد. MS بیماری است که هنوز نیاز به درمان‌های مؤثرتری داشته و محققان تلاش می‌کنند داروهای با اثربخشی بیشتر که به صورت خوراکی قابل مصرف باشند را ارایه نمایند.

رایج در این زمینه شامل استفاده از مکمل‌های رژیمی غذایی مانند ویتامین‌ها، مواد معدنی و گیاهان دارویی می‌باشد که از میان آن‌ها می‌توان به امگا ۳، جینکوبیلوبا، ویتامین D و کانابینوئیدها اشاره کرد.

نتیجه

MS یک بیماری التهابی سیستم اعصاب مرکزی است که افراد جوان که از لحاظ ژنتیکی مستعد بوده و در مناطق جغرافیایی با خطر بالا زندگی می‌کنند

منابع

1. DiPiro JT, Talbert RL, Yees GC. Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach. 6th ed. P: 1007-1019
2. Olek MJ. Epidemiology, risk factors, and clinical features of multiple sclerosis in adults. UpToDate; version 17.1
3. Olek MJ. Treatment of acute exacerbations of multiple sclerosis in adults. UpToDate; version 17.1
4. Olek MJ. Treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis in adults. UpToDate; version 17.1

۵. ثمینی م. درمان از راه خوراکی برای بیماری MS. ماهنامه دارویی رازی ۱۳۸۹؛ ۲۱ (۶): ۶-۹.
۶. مهمانی ف (مترجم). مروری بر بیماری مولتیپل اسکلروزیس. ماهنامه دارویی رازی ۱۳۸۶؛ ۱۸ (۱۰): ۴۷-۴۱.

