

مقایسه‌ی عوارض مصرف دو داروی سینووکس و آوونکس در بیماران مبتلا به مالتیپل اسکلروز عود کننده - بهبود یابنده

دکتر مسعود اعتمادی فر*، دکتر امیر هادی مغزی**، دکتر امیر حسین زاده***

*استاد گروه مغز و اعصاب، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

**دانشجوی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

***استادیار گروه مغز و اعصاب، دانشکده پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد نجف آباد، اصفهان، ایران.

تاریخ دریافت: ۸۷/۲/۲

تاریخ پذیرش: ۸۷/۶/۸

چکیده

مالتیپل اسکلروز (MS) یک بیماری التهابی سیستم اعصاب مرکزی است که با تخریب میلین در مغز و نخاع مشخص می‌گردد. تلاش‌های متعددی برای کنترل و درمان این بیماری صورت گرفته است که از میان آنها، اینترفرون‌ها در دو دهه‌ی اخیر به طور گسترده مورد استفاده قرار گرفته‌اند.

مطالعه‌ی حاضر، کارآزمایی بالینی است که به بررسی عوارض داروی اینترفرون سینووکس (ساخت ایران) در مقایسه با عوارض داروی آوونکس در بیمارستان‌های شریعتی و الزهرا (س) در سال ۱۳۸۶ پرداخته است. به منظور انجام این مطالعه، تعداد ۶۰ بیمار مبتلا به MS عود کننده - بهبود یابنده در دو گروه ۳۰ نفری A (دریافت کننده‌ی Avonex) و B (تحت درمان با Cinnovex) به مدت ۳ ماه مورد پیگیری قرار گرفتند.

در این مطالعه ۶۲/۷٪ از کل بیماران مورد بررسی زن و ۳۷/۳٪ مرد بوده‌اند. میانگین سن بیماران در این مطالعه ۷/۸۳ ± ۳۰/۲۲ سال محاسبه گردید که برای بیماران تحت درمان با سینووکس، ۸/۹۶ ± ۳۰/۶۳ سال و در بیماران تحت درمان با آوونکس، ۶ ± ۲۹/۶۲ سال بوده است. در این مطالعه از نظر شیوع عوارض جانبی تفاوت معنی‌داری بین دو گروه مشاهده نشد.

نتایج این مطالعه نشان می‌دهد عوارض تعریف شده برای اینترفرون‌ها در سینووکس و آوونکس تفاوت معنی‌دار ندارند. در نهایت باید گفت با توجه به حساسیت‌های موجود، چه در مورد این دارو و چه در مورد بیماری MS، لازم است وضعیت بیمارانی که تحت درمان با این دارو - حتی به صورت کوتاه مدت - هستند، به طور مداوم ارزیابی گردد.

مالتیپل اسکلروز (MS)، اینترفرون بتا ۱-a، درمان، عوارض جانبی، سینووکس، آونکس.

مقدمه:

روش‌ها:

یافته‌ها:

نتیجه‌گیری:

واژگان کلیدی:

۸: تعداد صفحات:

۲: تعداد جدول‌ها:

-: تعداد نمودارها:

۱۶: تعداد منابع:

دکتر مسعود اعتمادی فر، استاد گروه مغز و اعصاب، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

E-mail: Etemadifar@med.mui.ac.ir

آدرس نویسنده مسئول:

مقدمه

مالتیپل اسکلروز (MS) یک بیماری التهابی سیستم اعصاب مرکزی است که با تخریب میلین در مغز و نخاع مشخص می‌گردد (۱). این بیماری مزمن بیشتر در سن ۲۰ تا ۴۰ سال اتفاق می‌افتد و شیوع آن در زنان بیشتر از مردان است. شیوع بیماری در مناطق مختلف دنیا متفاوت گزارش شده است (۲-۳). طی چند سال اخیر، مطالعات انجام گرفته در منطقه‌ی خاورمیانه و ایران حاکی از شیوع به نسبت بالای این بیماری در این نواحی است (۴). علایم این بیماری بسیار متنوع است و بسته به محل گرفتاری سیستم اعصاب مرکزی، دارای تظاهرات حسی، حرکتی، نخاعی، اختلالات ساقه‌ی مغز، اختلالات اسفنکتری و اختلالات حسی، شناختی، و حتی خلقی است.

عامل این بیماری هنوز به طور کامل شناخته نشده و تئوری‌های گوناگونی در این زمینه مطرح است. مواردی مانند وراثت، عوامل محیطی و حتی عفونت‌های ویروسی را می‌توان به عنوان علل زمینه‌ساز این بیماری معرفی نمود (۵-۷).

در زمینه‌ی درمان این بیماری کوشش‌های فراوانی صورت گرفته است اما با وجود تمامی این تلاش‌ها، هنوز درمان قطعی برای این بیماری معرفی نشده است. داروهایی که امروزه برای این بیماری استفاده می‌شوند به منظور کنترل علایم در طی حملات و جلوگیری از عود حملات بیماری تجویز می‌گردند. درمان‌هایی مانند پالس‌تراپی با کورتیکواستروئیدها و آدرنوکورتیکوتروپین‌ها در کنترل حملات کاربرد دارند. در حال حاضر بتا‌اینترفرون‌ها، گلاتیرامراتات، میتوکساترون و ناتالیزوماب از جمله داروهای مورد تأیید در جلوگیری از عود حملات و تغییر دهنده‌ی

سیر بیماری هستند (۸).

اولین بار در سال ۱۹۹۲ گروهی از پژوهشگران نشان دادند که استفاده از اینترفرون می‌تواند موجب کاهش حملات و تعداد پلاک‌های MRI نسبت به گروه شاهد شود (۹-۱۰)؛ از این گروه دارویی، دو دسته بتا-اینترفرون a-1 و b-1 در حال حاضر مورد استفاده قرار می‌گیرند. هم‌اکنون از خانواده‌ی بتا-اینترفرون‌های a-1 دو داروی آونکس و ریپف و از گروه b-1 داروی بتافرون در بازار دارویی جهان وجود دارد. مطالعاتی اثربخشی Avonex (بتا-اینترفرون a-1 با دوز ۳۰ mcg و تزریق یک بار در هفته) را در جلوگیری از عود بیماری، میزان ناتوانی و ضایعات MRI به اثبات رسانیده‌اند. در مطالعه‌ی دوساله، Avonex باعث کاهش عود در بیماران، در مقایسه با گروه شاهد شده بود. پس از دو سال، پلاک‌های Enhance شونده در MRI نیز در گروهی که دارو دریافت کرده بودند، نسبت به گروه شاهد کاهش داشت (۱۱).

مطالعه‌ی PRISMS، اثربخشی Rebif (بتا-اینترفرون a-1 با دوز ۴۴ mcg و تزریق سه بار در هفته) را در بیماران مبتلا به MS بررسی نموده، کاهش ریسک عود را در گروه دریافت کننده‌ی دارو، در مقایسه با گروه شاهد نشان داد (۱۲). مطالعات متعدد دیگری به مقایسه‌ی اینترفرون‌ها پرداخته‌اند که مشهورترین آنها مطالعه‌ی The Evidence Trial است که اثرات وابسته به دوز را در این گروه از داروها نشان می‌دهد (۱۳-۱۵).

اینترفرون‌ها هم‌اکنون به عنوان خط اول درمان در بیماری MS، کاربرد بالینی دارند و توانسته‌اند از عود مجدد حملات MS در انواعی از این بیماری

جلوگیری نمایند. بتا-اینترفرون‌ها گرچه به خوبی توسط بیماران تحمل می‌گردند، دارای عوارضی نیز هستند؛ البته، عوارض جانبی این دسته از اینترفرون‌ها چندان شدید نیستند. به طور عمده، سندرم شبه آنفولانزا، تعریق و بی‌حالی (Malaise) از شایعترین عوارض می‌باشند که چند ساعت بعد از تزریق آغاز شده، تا ۱۴ ساعت بعد ممکن است ادامه یابند. این عوارض با استفاده از داروهای ضد التهابی و همچنین تداوم در مصرف دارو تا حد زیادی فروکش می‌نمایند. سایر عوارض شامل اسپاستیسیتی، ضعف شدید، درد عضلانی، درد مفاصل، سردرد، اختلالات آنزیمی کبد، سرکوب مغز استخوان، بثورات جلدی، خارش، اسهال، بی‌خوابی، سرگیجه، ریزش مو، تغییرات سیکل قاعدگی و تغییرات خلقی می‌باشند (۸).

به منظور دستیابی به تکنولوژی تولید بتا-اینترفرون‌ها صورت گرفت و سرانجام در سال ۱۳۸۴، سینوکس، که از بتا-اینترفرون‌های a-1 است، تولید گردید که تشابه دقیقی با (بیوسیمیلار) آونکس دارد. سینوکس پس از آن که در آزمایشگاه‌های وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی و برخی از آزمایشگاه‌های معتبر دنیا مورد بررسی قرار گرفت و تشابه بیوتکنولوژیک (Biosimilarity) و اثر بخشی آن مورد تأیید واقع شد، در بازار دارویی ایران در اختیار بیماران قرار گرفت. در این مطالعه عوارض سینوکس در بیمارانی که از این دارو استفاده نموده‌اند، در مقایسه با داروی مشابه موجود (Avonex) مورد بررسی قرار گرفته است.

روش‌ها

مطالعه‌ی حاضر، کارآزمایی بالینی است که به بررسی عوارض داروی سینوکس در مقایسه با آونکس در بیمارستان‌های شریعتی و الزهرای (س) اصفهان در سال ۱۳۸۶ پرداخته است.

به منظور انجام این مطالعه، ۶۰ بیمار مبتلا به MS عود کننده- بهبود یابنده (Relapsing-Remitting MS) در دو گروه ۳۰ نفری A (دریافت کننده‌ی Avonex) و B (تحت درمان با Cinnovex) به مدت ۳ ماه مورد پیگیری قرار گرفتند. بیماران می‌بایست در سه ماه قبل از ورود به مطالعه، هیچ‌یک از انواع اینترفرون‌ها را مصرف نکرده باشند. بیماران به صورت تصادفی در دو گروه قرار گرفتند. لازم به ذکر است بیماران در بدو ورود به مطالعه از لحاظ شدت ناتوانی ($EDSS < 3$)، سن و نیز سایر عوامل، همسان‌سازی شده، دو گروه مشابه بودند. هیچ یک از بیماران در طول مطالعه از داروی دیگری استفاده ننموده‌اند و تمام بیماران برای

از دهه‌ی ۱۹۷۰، تولید داروهای ژنریکی که تطابق کامل با داروهای تجاری مرجع بودند، مورد توجه تولید کنندگان بین‌المللی دارو قرار گرفت و در سال‌های آخرین این دهه، قوانین مربوط به نحوه‌ی ثبت و کنترل این داروها مصوب گردید. از ابتدای سال ۲۰۰۰ و با پایان یافتن دوره‌ی حق انحصار تولید اولین داروهای بیوتکنولوژیک نظیر هورمون رشد نوترکیب، اینترفرون آلفا و اریتروپویتین بار دیگر توجه به سمت تولید ژنریک این داروها متمرکز گردید و به آنها نام بیوسیمیلار (Biosimilar) دادند. بیوسیمیلارها در واقع داروهایی هستند که از نظر بانک سلولی، فرآیند تولید و کنترل کیفی شباهت کامل با داروی مرجع داشته، ساختمان پروتئینی تولید شده‌ی آنها از نظر ساختار، خصوصیات فیزیکی-شیمیایی و بیولوژیک تشابه کامل با محصول مرجع دارد. در کشور ایران از سال‌ها پیش تحقیقات گسترده‌ای

نکروز، اکیموز محل تزریق)، علایم شبه آنفولانزا، تغییرات سیکل قاعدگی، ریزش مو، بثورات جلدی و خارش. با توجه به مشکلات موجود، در نهایت در گروه تحت درمان با سینووکس ۳۰ نفر باقی ماندند ولی در گروه تحت درمان با آوونکس ۲۱ نفر به درمان با این دارو ادامه دادند. علت ریزش نمونه‌ها در گروه Avonex در ۸ مورد مسایل مالی و در یک مورد نیز امتناع مریض از مصرف دارو به علت عوارض شبه آنفولانزا بوده است.

پس از تکمیل فرم‌های ثبت اطلاعات بیماران، داده‌ها با استفاده از آزمون‌های t-test و χ^2 به کمک نرم‌افزار آماری SPSS (SPSS Inc., Chicago, IL) آنالیز شد.

نتایج

در این مطالعه ۶۲/۷٪ از کل بیماران مورد بررسی زن و ۳۷/۳٪ مرد بودند. میانگین سن بیماران مطالعه شده نیز ۷/۸۳ ± ۳۰/۲۲ سال بود. میانگین سنی بیماران تحت درمان با سینووکس ۸/۹۶ ± ۳۰/۶۳ سال و بیماران تحت درمان با آوونکس ۶ ± ۲۹/۶۲ سال بود و تفاوت این دو میانگین معنی دار نیست. سایر اطلاعات مربوط به بیماران مورد بررسی در جدول شماره‌ی ۱ آمده است.

اولین بار بود که با اینترفرون قرار درمان می‌شدند. ویال سینووکس مورد استفاده در این مطالعه، تولید شرکت سیناژن ایران و با دوز ۳۰ mcg در هر ویال است که هر هفته ۱ ویال از آن به صورت IM برای بیماران تزریق می‌گردید. همچنین ویال‌های ۳۰ mcg آوونکس، تولید شرکت بیژن کشور هلند، به صورت یک تزریق IM هفتگی برای بیماران استفاده گردید. پس از آن که بیماری دارای شرایط ورود به مطالعه تشخیص داده می‌شد، به صورت کتبی در جریان جزئیات مطالعه قرار می‌گرفت و پس از موافقت برای شرکت در مطالعه، رضایت‌نامه‌ی کتبی از وی گرفته می‌شد.

در نهایت، عوارض مربوط به اینترفرون‌ها در هر بیمار مورد ارزیابی قرار می‌گرفت و در فرم‌های ویژه‌ی هر بیمار ثبت می‌گردید. عوارض مورد بررسی در این مطالعه عبارت بودند از: عوارض خونی (لکوپنی؛ نوتروپنی یا لنفوپنی)، آنمی، عوارض متابولیک (افزایش آنزیم‌های کبدی)، عوارض عصبی و روانپزشکی (سردرد، تشنج، افسردگی، اختلال خواب)، عوارض گوارشی (تهوع، استفراغ، اسهال، بی‌اشتهایی، سوء هاضمه)، عوارض اسکلتی - ماهیچه‌ای (میلالژی، آرتراالژی)، عوارض محل تزریق دارو و (التهاب، درد،

جدول ۱. اطلاعات زمینه‌ای مربوط به بیماران MS به تفکیک گروه تحت درمان

| P-value | گروه آوونکس (n = ۲۱) | گروه سینووکس (n = ۳۰) | کل بیماران | متغیرهای زمینه‌ای |
|---------|----------------------|-----------------------|---------------|----------------------------------|
| | ۰ | ۲ (۶/۷٪) | ۲ (۳/۹٪) | بی‌سواد |
| | ۱۳ (۶۱/۹٪) | ۱۸ (۶۰٪) | ۳۱ (۶۰/۸٪) | سطح تحصیلات |
| ۰/۴۷۶ | ۸ (۳۸/۱٪) | ۱۰ (۳۳/۳٪) | ۱۸ (۳۵/۳٪) | بالاتر از دیپلم |
| | ۱۷ (۸۱٪) | ۱۱ (۳۶/۷٪) | ۲۸ (۵۴/۹٪) | مجرد |
| ۰/۰۰۲ | ۴ (۱۹٪) | ۱۹ (۶۳/۳٪) | ۲۳ (۴۵/۱٪) | وضعیت تأهل |
| | ۲۴/۹۵ ± ۶/۴۷ | ۲۷/۵۳ ± ۸/۲۱ | ۲۶/۴۷ ± ۷/۵۸ | میانگین سن شروع بیماری (CI: %۹۵) |
| ۰/۲۳ | (۲۲/۱۸-۲۷/۷۱) | (۲۴/۵۹-۳۰/۴۶) | (۲۴/۳۹-۲۸/۵۵) | |
| ۱/۰۰ | ۰ | ۱ (۳/۳٪) | ۱ (۲٪) | سابقه‌ی فامیلی مثبت MS |
| ۰/۹۱۲ | ۶ (۲۸/۶٪) | ۹ (۳۰٪) | ۱۵ (۴۶/۸٪) | سابقه‌ی حاملگی در بانوان |
| ۰/۵۱ | ۱/۶۹ ± ۰/۴۰ | ۱/۷۶ ± ۰/۴۴ | ۰/۷۳ ± ۰/۴۲ | EDSS Score |

کنندگان آونکس به این عارضه دچار شده بودند، در حالی که تشنج و اسهال در هیچ‌یک از گروه‌ها مشاهده نشد.

عوارض خونی ناشی از مصرف اینترفرون در دو گروه دریافت کنندگان آونکس و سینیوکس مقایسه گردید که تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد (جدول ۲). عوارض کبدی ناشی از مصرف اینترفرون بتا نیز در دو گروه دریافت کنندگان آونکس و سینیوکس مقایسه شد. تنها در یک مورد از بیماران تحت درمان با آونکس، افزایش SGOT مشاهده گردید که این تفاوت نیز معنی‌دار نبود. مقایسه‌ی تغییرات در سیکل قاعدگی، ریزش مو، بثورات جلدی و خارش در دو گروه نیز تفاوت معنی‌داری را نشان نداد (جدول ۲).

قدرت (Power) مطالعه برای حداکثر تفاوت غیر معنی‌دار مشاهده شده در جدول شماره ۲ (تغییر خلق) برابر با ۸۳/۷٪ و برای حداقل تفاوت موجود در این جدول (ریزش مو) ۹۷/۳٪ محاسبه شد.

عوارض عصبی و روانپزشکی در ۳۵ نفر از کل بیماران (۱/۶۸/۶٪) گزارش شد که به جز مورد اختلال خواب، در موارد دیگر تفاوت معنی‌داری بین دو گروه دریافت کننده‌ی آونکس و سینیوکس مشاهده نشد. فراوانی این عوارض به تفکیک نوع عارضه در جدول ۲ آمده است. عوارض گوارشی نیز در دو گروه مورد بررسی قرار گرفت که در این مورد نیز تفاوت معنی‌داری بین دو گروه مشاهده نشد. فراوانی این عوارض به تفکیک نوع عارضه در جدول ۲ آمده است. عوارض اسکلتی-عضلانی (درد عضلانی و درد مفاصل) در ۱۸ نفر (۱/۶۰٪) از بیماران دریافت کننده‌ی سینیوکس و ۱۵ نفر (۱/۷۱/۴٪) از بیماران تحت درمان با آونکس مشاهده گردید. عوارض محل تزریق (التهاب و درد) در ۸ نفر از کل بیماران (۱/۱۵/۷٪) گزارش شد که ۵ نفر (۱/۱۶/۷٪) سهم گروه دریافت کننده‌ی سینیوکس و ۳ نفر (۱/۱۴/۳٪) سهم گروه دریافت کننده آونکس بودند. علایم شبه آنفلوآنزا از بیشترین فراوانی برخوردار بود به طوری که ۹۰/۲٪ از کل بیماران، ۸۳/۳٪ از دریافت کنندگان سینیوکس، و ۱۰۰٪ از دریافت

جدول ۲. فراوانی و مقایسه عوارض جانبی در دو گروه دریافت کننده‌ی آونکس و سینیوکس

| عوارض | کل (نفر) | گروه آونکس (n = ۲۱) | گروه سینیوکس (n = ۳۰) | P |
|------------------------------|------------|---------------------|-----------------------|-------|
| عوارض عصبی روانپزشکی (در کل) | ۳۵ | ۱۴ | ۲۱ | ۰/۲۰۱ |
| سردرد | ۲۵ (۴۹٪) | ۱۰ (۴۷/۶٪) | ۱۵ (۵۰٪) | ۰/۸۶۷ |
| سرگیجه | ۷ (۱۳/۷٪) | ۲ (۹/۵٪) | ۵ (۱۶/۷٪) | ۰/۴۶۶ |
| تشنج | ۰ | ۰ | ۰ | ۰ |
| تغییر خلق | ۱۰ (۱۹/۶٪) | ۷ (۳۳٪) | ۳ (۱۰٪) | ۰/۱۷۲ |
| افسردگی | ۸ (۱۵/۷٪) | ۴ (۱۹٪) | ۴ (۱۳/۳٪) | ۰/۵۸۱ |
| اختلال خواب | ۱۱ (۲۱/۶٪) | ۲ (۹/۵٪) | ۹ (۳۰٪) | ۰/۰۴ |
| عوارض گوارشی (در کل) | ۱۵ | ۴ | ۱۱ | ۰/۹ |
| تهوع - استفراغ | ۷ (۱۳/۷٪) | ۲ (۹/۵٪) | ۵ (۱۶/۷٪) | ۰/۱۳۶ |
| بی‌اشتهایی | ۸ (۱۵/۷٪) | ۲ (۹/۵٪) | ۶ (۲۰٪) | ۰/۳۱۱ |
| اسهال | ۰ | ۰ | ۰ | ۰ |
| عوارض خونی | ۱۱ | ۶ | ۵ | ۰/۳۰۹ |
| آئمی | ۶ (۱۱/۸٪) | ۴ (۱۹٪) | ۲ (۶/۷٪) | ۰/۱۷۷ |
| نوتروپنی | ۱ (۲٪) | ۰ | ۱ (۳/۳٪) | ۰/۳۹۸ |
| لنفوپنی | ۵ (۹/۸٪) | ۴ (۱۴/۳٪) | ۱ (۳/۳٪) | ۰/۱۵۲ |
| تغییرات سیکل قاعدگی (در کل) | ۱۶ | ۶ | ۱۰ | ۰/۲۸۴ |
| ریزش مو | ۱۲ (۲۳/۵٪) | ۵ (۲۳/۸٪) | ۷ (۲۳/۳٪) | ۰/۱۶۷ |
| بثورات جلدی | ۲ (۳/۹٪) | ۲ (۹/۵٪) | ۰ | ۰/۲۰۱ |
| خارش | ۱۰ (۱۹/۶٪) | ۴ (۱۹٪) | ۶ (۲۰٪) | ۰/۳۲۰ |

نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که عوارض تعریف شده برای اینترفرون‌ها در مورد سینووکس و آوونکس تفاوت معنی‌داری ندارند. تعداد بالای بیماران مبتلا به MS و مشکلات فراوانی که این بیماران را، به خصوص در سنین جوانی، مبتلا می‌سازد محققین را بر آن داشته است تا با دستیابی به درمان‌های مناسب تا اندازه‌ای به مرتفع شدن مشکلات این بیماران کمک کنند. عدم مشاهده‌ی تفاوت بین عوارض سینووکس و آوونکس ادعای تولیدکنندگان این دارو را مبنی بر تولید دارویی با کیفیت مطلوب و مطابق با استانداردهای بالای تولید فرآورده‌های بیوتکنولوژیک مورد تأیید قرار می‌دهد. البته باید توجه داشت که اینترفرون‌ها دارای عوارضی هستند که حذف آنها عملی نیست و گاهی بیماران را نیز تا حدی تحت تأثیر قرار می‌دهند، به گونه‌ای که تعدادی از آنها از ادامه‌ی درمان منصرف می‌گردند. از جمله اصلی‌ترین و شایع‌ترین این عوارض می‌توان به علایم شبه سرماخوردگی و تعریق بعد از هر بار تزریق اشاره نمود که حتی تا ۱۴ ساعت نیز ادامه می‌یابد (۸).

آنچه در این مطالعه مشاهده گردید نیز مؤید همین موضوع است. برای مثال عوارض شبه آنفولانزایی در ۸۳/۳٪ بیماران تحت درمان با سینووکس و ۱۰۰٪ بیماران تحت درمان با آوونکس مشاهده شده است. این عارضه ارتباط مستقیم با مکانیسم اثر اینترفرون‌ها به عنوان یک پروتئین ناشناس برای بدن دارد. بعد از عوارض شبه سرماخوردگی، عوارض اسکلتی-عضلانی (درد عضلانی و درد مفاصل) و عوارض عصبی و

روانپزشکی (شامل سردرد، سرگیجه، تغییر خلق، افسردگی و اختلال خواب) شایع‌ترین عوارض مصرف اینترفرون‌ها هستند. گرچه با توجه به تعداد بیماران مورد بررسی در این مطالعه، درصدهای به دست آمده به طور کامل قابل تعمیم برای تمامی بیماران نمی‌باشند و بیشتر دارای ارزش مقایسه‌ای هستند، اما توجه به شیوع بالای این عوارض در بیماران از یک سو، و این که این بیماران می‌بایست هر هفته این دارو را تزریق نمایند از سوی دیگر، مشکلات مبتلایان را بهتر مشخص می‌کند.

نکته‌ای که در مورد مصرف اینترفرون‌ها باید بدان توجه داشت، انجام تیتراسیون در هنگام شروع مصرف این داروهاست که پزشکان به طور تجربی به انجام آن مبادرت می‌ورزند. در این مطالعه تیتراسیون در ابتدای مصرف آوونکس و سینووکس انجام نشده است و این مورد نیز تا حدودی شیوع بالای عوارض در این مطالعه را توجیه می‌کند.

در انجام این مطالعه مشکلات و محدودیت‌هایی نیز وجود داشت که مدت زمان پی‌گیری بیماران در این مطالعه یکی از این موارد است. در این مطالعه بیماران تنها به مدت سه ماه مورد بررسی قرار گرفته‌اند که در مقایسه با مطالعات مشابه کمتر است (۹-۱۵).

از آن جا که سینووکس مدت کوتاهی است که در کشور تولید شده، در اختیار بیماران قرار گرفته است، همین عامل موجب محدودیت در مدت زمان پیگیری بیماران گردید. این مدت کوتاه موجب می‌شود برخی از عوارض مشاهده نگردند. برای مثال تشنج از عوارضی است که در این مطالعه هیچ موردی از آن گزارش نشده است ولی در مطالعات مشابه که در مدت زمانی بیشتر (۷/۳ ماه) بیماران را

موجود، چه در مورد این دارو و چه در مورد بیماری MS، لازم است وضعیت بیمارانی که تحت درمان با این دارو، حتی به صورت کوتاه مدت، هستند به طور مداوم ارزیابی گردد. به علاوه لازم است در آینده کارآزمایی‌های بالینی متعددی در مراکز مختلف بر روی این داروی ساخت داخل انجام گیرد تا نمای واقعی‌تری از این دارو به دست آید.

مورد بررسی قرار داده‌اند، مواردی (۵٪) از آن مشاهده شده است (۱۶).

اقدام به خودکشی، عوارض کبیدی و یا حتی افسردگی را نیز می‌توان به عنوان نمونه‌های دیگر مطرح نمود که در فواصل زمانی بیشتری از زمان شروع مصرف دارو بروز می‌نمایند. در نهایت باید گفت با توجه به حساسیت‌های

References

1. Frohman EM, Racke MK, Raine CS. Multiple sclerosis--the plaque and its pathogenesis. *N Engl J Med* 2006; 354(9): 942-55.
2. Kurtzke JF. Epidemiologic contributions to multiple sclerosis: an overview. *Neurology* 1980; 30(7 Pt 2): 61-79.
3. Poser CM. The epidemiology of multiple sclerosis: a general overview. *Ann Neurol* 1994; 36(Suppl 2): S180-S193.
4. Etemadifar M, Janghorbani M, Shaygannejad V, Ashtari F. Prevalence of multiple sclerosis in Isfahan, Iran. *Neuroepidemiology* 2006; 27(1): 39-44.
5. Chataway J, Feakes R, Coraddu F, Gray J, Deans J, Fraser M, et al. The genetics of multiple sclerosis: principles, background and updated results of the United Kingdom systematic genome screen. *Brain* 1998; 121(Pt 10): 1869-87.
6. Weinshenker BG, Rice GP, Noseworthy JH, Carriere W, Baskerville J, Ebers GC. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 3. Multivariate analysis of predictive factors and models of outcome. *Brain* 1991; 114(Pt 2): 1045-56.
7. Robertson NP, Fraser M, Deans J, Clayton D, Walker N, Compston DA. Age-adjusted recurrence risks for relatives of patients with multiple sclerosis. *Brain* 1996; 119(Pt 2): 449-55.
8. Ropper AH, Brown RH. Adams and Victor's principles of neurology. 8th ed. New York: McGraw-Hill Professional; 2005. 787-90.
9. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* 1993; 43(4): 655-61.
10. Paty DW, Li DK. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. II. MRI analysis results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. UBC MS/MRI Study Group and the IFNB Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* 1993; 43(4): 662-7.
11. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM, Richert JR, Salazar AM, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann Neurol* 1996; 39(3): 285-94.
12. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. *Lancet* 1998; 352(9139): 1498-504.
13. Schwid SR, Panitch HS. Full results of the Evidence of Interferon Dose-Response-European North American Comparative Efficacy (EVIDENCE) study: a multicenter, randomized, assessor-blinded comparison of low-dose weekly versus high-dose, high-frequency interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *Clin Ther* 2007; 29(9): 2031-48.
14. Durelli L, Verdun E, Barbero P, Bergui M, Versino E, Ghezzi A, et al. Every-other-day interferon beta-1b versus once-weekly interferon beta-1a for multiple sclerosis: results of a 2-year prospective randomised multicentre study (INCOMIN). *Lancet* 2002; 359(9316): 1453-60.
15. Stuart WH, Cohan S, Richert JR, Achiron A. Selecting a disease-modifying agent as platform therapy in the long-term management of multiple sclerosis. *Neurology* 2004; 63(11 Suppl 5): S19-S27.
16. Etemadifar M, Basiri K, Tavakoli N. Side Effects of Interferon: A Comparative Study Among Avonex, Betaseron and Rebif. *Iranian Journal of Pharmaceutical Sciences* 2005; 1(3): 177-82.

Received: 21.4.2008

Accepted: 29.8.2008

Comparing Side effects of CinnoVex with Avonex in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis PatientsMasoud Etemadifar MD*, Amir Hadi Maghzi MD**,
Amir Hoseinzadeh MD***

* Professor, Department of Neurology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

** Medical Student, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

*** Assistant Professor, Department of Neurology, School of Medicine, Najaf Abad Azad University, Isfahan, Iran.

Background:**Abstract**

Multiple Sclerosis (MS) is a demyelinating disease of central nervous system with an unknown etiology. Beta-Interferon is now widely used for treatment of MS which is believed to slow down the disease progression. This study was designed to compare the side-effects of Avonex and the Iranian 1-a Beta-Interferon, CinnoVex, which are biosimilars.

Methods:

This was a clinical trial study in which fifty one MS patients were recruited from the neurology departments of Al-Zahra and Shariati hospitals in 2007. Twenty one patients were receiving Avonex and thirty patients were receiving CinnoVex. These patients were followed for 3 months to compare the side-effects of the drugs between two groups.

Findings:

The most prevalent side effect observed was influenza like symptoms in all patients receiving Avonex and in 83.3% of patients receiving CinnoVex. There were no cases of seizure or diarrhea in any of groups. In this study, there were no significant differences between two groups in respect to experienced side-effects.

Conclusion:

This study with a short duration follow-up of 3 months demonstrated no significant differences between the two groups in case of experienced side-effects.

Key words:

CinnoVex, Avonex, side effects, treatment, Interferon beta 1-a, multiple sclerosis

Page count:

8

Tables:

2

Figures:

-

References:

16

Address of Correspondence:

Masoud Etemadifar MD, Professor, Department of Neurology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.
E-mail: etemadifar@med.mui.ac.ir