

مجله دانشکده پزشکی

دانشگاه علوم پزشکی تهران

سال ۶۲، شماره ۱۰، صفحات ۸۱۵ تا ۸۲۰ (۱۳۸۳)

سیر بالینی بیماران مولتیپل اسکلروزیس پیشرونده ثانویه و پیشرونده

همراه با عود تحت درمان با نوانترون

بیمارستان دکتر شریعتی، ۸۱-۱۳۸۰

دکتر جمشید لطفی (استاد)*، دکتر مژگان مفتاح پور (دستیار)*، دکتر عبدالعلی شهراسبی (استادیار)**، دکتر اکبر سلطانزاده

(استاد)*

* گروه نورولوژی، بیمارستان دکتر شریعتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

** گروه خون و آنکولوژی، بیمارستان امام خمینی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

چکیده

مقدمه: بیماری مولتیپل اسکلروزیس، بیماری مزمن نورولوژیک در بالغین جوان، با تظاهرات متنوع بالینی و درگیری قسمت‌های مختلف سیستم اعصاب مرکزی است. هدف این مطالعه بررسی سیر بالینی بیماران مبتلا به فرم پیشرونده ثانویه و پیشرونده همراه با عود مولتیپل اسکلروزیس تحت درمان با نوانترون می باشد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه که به صورت مداخله‌ای در بیمارستان دکتر شریعتی تهران، در سالهای ۱۳۸۰ و ۸۱ انجام شد، ۳۵ بیمار مبتلا به فرم‌های پیشرونده بیماری شامل Secondary progressive، progressive relapsing و worsening relapsing - remitting تحت درمان با نوانترون قرار گرفتند به مدت یک سال، بررسی شدند. برای بیماران هر سه ماه یک بار تزریق وریدی نوانترون به میزان 12 mg/m^2 انجام شد. ارزیابی بالینی هر سه ماه انجام گردید و میزان ناتوانی بدو مطالعه و طی درمان با استفاده از معیار EDSS سنجیده شد. تعداد حملات نیازمند درمان نیز در طول مطالعه ثبت شد.

یافته‌ها: بر اساس نتایج مطالعه اخیر، بهبود واضحی در EDSS طی درمان نسبت به EDSS اولیه بیماران وجود داشت ($P \text{ value} = 0/001$) و میانگین کاهش EDSS، $0/1743$ بود. ضمناً میانگین تعداد حملات در گروه worsening relapsing-remitting کاهش معناداری نشان می‌داد و میانگین درصد کاهش حملات در این گروه $7/82$ بود. کاهش EDSS طی درمان در گروه‌های بالینی Secondary progressive و Worsening relapsing - remitting با P value مناسب معنادار بود ولی در گروه progressive relapsing تفاوت معنادار آماری نشان نداد. ضمناً میانگین تعداد حملات طی درمان نیز در فرم بالینی اخیر تغییر معنی داری نسبت به زمان قبل از شروع درمان نداشت.

در این مطالعه تغییر EDSS ارتباط معناداری با طول مدت بیماری یا سن بیماران نشان نداد.

نتیجه‌گیری و توصیه‌ها: سیر بالینی بیماران مبتلا به فرم‌های پیشرونده مولتیپل اسکلروزیس که تحت درمان با نوانترون قرار گرفتند، نسبت به زمان قبل از درمان بهبود نشان داد لذا نوانترون ممکن است در فرم‌های پیشرونده بیماری مولتیپل اسکلروزیس سبب کاهش فعالیت بیماری گردد و این نقش را از طریق کاهش میانگین تعداد حملات و کاهش EDSS اعمال می‌کند.

در آغاز سال ۲۰۰۰ میلادی نوانترون از طرف FDA برای فرم‌های با پیشرفت ثانویه بیماری MS مورد تأیید قرار گرفت (۳، ۴).

نوانترون یک داروی ضدبئوپلاسم می‌باشد که بر اساس مطالعات انجام شده در کشورهای مختلف تأثیر مشخصی از نظر آماری در کاهش تعداد حملات و تأخیر در پیشرفت ناتوانی بیماران مبتلا به MS داشته است. مزایای استفاده از این دارو در بیماران مبتلا به MS وجود اطلاعات کافی در مورد فارماکوکینتیک، متابولیسم و توکسیسیته آن به علت استفاده قبلی در انکولوژی می‌باشد. تزریق این دارو هر سه ماه یک بار بوده و بیماران تحمل خوبی نسبت به آن دارند. عوارض جانبی آن شامل کاردیوتوکسیسیته در دوز تجمعی بالاتر از 2 mg/m^2 (۱۲۰-۱۴۰، سسرکوب مغز استخوان، اثر بر باروری، کارسینوژنیتی و تراژوژنیتی آن است که در مجموع، این عوارض ناچیز و قابل کنترل است (۵، ۶).

طی یک مطالعه چند مرکزی **Randomized-placebo controlled** که در کشورهای اروپایی انجام شده نشان داده شده که تغییر معنی‌دار EDSS در مدت زمان دو سال، در گروه دریافت‌کننده نوانترون به میزان 2 mg/m^2 هر سه ماه وجود داشته است. ضمناً در گروه اخیر ۶۷٪ کاهش در تعداد حملاتی از بیماری که نیازمند درمان بوده است وجود داشت (۷). با توجه به نتایج رضایت‌بخشی که طی مطالعات متعدد به دست آمده و با توجه به اینکه مطالعات مشابهی تا کنون در کشورمان صورت نگرفته است، بنظر می‌رسد انجام بررسی مشابه در بیماران کشورمان ضروری باشد.

مواد و روش‌ها

این مطالعه به صورت مداخله‌ای انجام شد و ۳۵ بیمار مبتلا به فرم‌های SP, PR و WR که به مدت یک سال تحت درمان با نوانترون قرار گرفتند، بررسی شدند. مطالعه در سالهای ۱۳۸۰ و ۱۳۸۱ در بیمارستان دکتر شریعتی تهران انجام شد. روش نمونه‌گیری متوالی، تا تکمیل تعداد مورد نیاز در مطالعه بود (نمونه‌گیری غیراحتمالی). حجم نمونه با توجه به مطالعات

مقدمه

بیماری **Multiple sclerosis (MS)** یک بیماری مزمن سیستم اعصاب مرکزی است که بطور شایع در بالغین جوان شروع می‌شود و شایع‌ترین علت ناتوانی ناشی از بیماریهای نورولوژیک در آنان به شمار می‌رود (۱).

تظاهرات بالینی این بیماری متنوع است و درگیری قسمت‌های مختلف سیستم اعصاب مرکزی در جریان آن دیده می‌شود. اغلب موارد به صورت حمله و بدنبال آن بهبودی علائم تظاهر می‌کند که در ابتدا بهبودی تظاهرات تقریباً کامل است ولی با گذشت زمان ناتوانایی‌های نورولوژیک تدریجاً اضافه می‌شوند. لذا متعدد بودن ضایعات از نظر مکانی و زمانی از ویژگی‌های این بیماری می‌باشد.

علت این بیماری کاملاً روشن نیست. بنظر می‌رسد مکانیسم‌های خودایمنی، استعداد ژنتیکی و عفونتهای ویروسی در پیدایش آن دخیل باشند (۲).

حدود ۵۰٪ بیماران نهایتاً به سمت فرم‌های پیشرونده و فعال بیماری خواهند رفت که این فرم‌ها شامل:

Progressive, Secondary progressive (SP)
relapsing (PR) و Worsening relapsing - remitting (WR) می‌باشند که در این فرم‌ها پیشرفت ناتوانی به حدی است که مشخصاً عملکرد بیمار را تحت تأثیر قرار می‌دهد (۳، ۱).

حدود پانزده سال پس از تشخیص، قریب ۵۰٪ بیماران گروه **relapsing-remitting** پیشرفت ثانویه پیدا می‌کنند و بدون کمک قادر به راه رفتن نیستند و حدود ۱۰٪ وابسته به صندلی چرخ‌دار می‌شوند (۲). تاکنون درمان قطعی جهت این بیماری شناخته نشده است. درمانهای مورد قبول از طرف FDA که در فرم‌های **relapsing remitting** روی سیر بیماری اثر تعدیل‌کننده دارند شامل: بتا اینترفرون‌های **1a** و **1b** و کوپلیمر - یک (کوپکسون) می‌باشند.

در صورت بروز حمله جدید، درمان پالس استروئید مطابق معمول سایر بیماران MS انجام شد. پس از اتمام زمان مطالعه، EDSS بیماران و تعداد عودهای آنها نسبت به زمان قبل از تزریق نوانترون مورد مقایسه قرار گرفت. در این شیوه درمانی عوارض شدید و ناتوان کننده کم و عمدتاً قابل پیشگیری است. در مورد عوارض جانبی احتمالی آن (نظیر تأثیر بر قدرت باروری) و عوارض سایر روش‌های درمانی موجود و نیز میزان اثربخشی این روش‌ها، پیش از تصمیم‌گیری بیمار برای انتخاب این روش درمانی، توضیح داده شد و رضایت‌نامه کتبی از بیماران گرفته شد.

برای آنالیز داده‌ها از نرم‌افزار SPSS 11 استفاده شد. برای مقایسه بیش از دو متغیر non parametric از تست Kruskal wallis - استفاده شد.

برای مقایسه متغیرهای کمی جفتی (مثل مقایسه تعداد عودهای بیماران قبل و بعد از مداخله درمانی...) تست Wilcoxon signed ranks مورد استفاده قرار گرفت. ضمناً از تست Friedman برای مقایسه متغیرهای repeat measure غیرپارامتری استفاده شد.

یافته‌ها

۱۷ بیمار در گروه WR، ۱۳ بیمار در گروه SP و ۵ بیمار در گروه PR مورد بررسی قرار گرفتند.

میانگین EDSS بیماران قبل از درمان ۵/۶۹ (انحراف معیار = ۰/۸۴۴) و میانگین EDSS در انتهای مطالعه ۵/۵۱ (انحراف معیار = ۰/۹۰۳) بود (نمودار شماره ۱).

EDSS طی دوره درمان بطور معناداری، در مقایسه با EDSS قبل از شروع درمان کاهش داشت ($P = ۰/۰۰۰۱$) میانگین کاهش EDSS (میزان مطلق) ۰/۱۷۴۳ با انحراف معیار ۰/۳۳۳۰ بود.

در گروه WR، میانگین EDSS قبل از شروع درمان ۵/۴۵ و میانگین EDSS در انتهای درمان ۵/۲۵ بود.

قلبی، تجربه استاد راهنما در مورد شیوع بیماری در کشورمان و نیز با توجه به محدودیت‌های موجود و تعداد مراجعین به بیمارستان دکتر شریعتی ۳۵ نفر برآورد شد.

از بین بیمارانی که بر اساس معیارهای Poser clinically definite MS داشتند بیمارانی وارد مطالعه شدند که از ویژگی‌های زیر برخوردار بودند:

سن زیر ۴۵ سال، طول مدت بیماری کمتر از ۱۵ سال، داشتن بیماری فعال (سیر پیشرونده تدریجی یا حداقل دو عود همراه با سکل در عرض یک سال گذشته)، توانایی راه رفتن ($EDSS < 7$)، عدم استفاده از ایمونوساپرسورها طی سه ماه قبل از شروع مطالعه و عدم دریافت درمان زمینه‌ای دیگر نظیر بتا اینترفرون‌ها در طول مطالعه و منظور از عود پیدایش علائم جدید نورولوژیک یا تشدید علائم قبلی که به مدت بیش از ۲۴ ساعت مداوم باید بود.

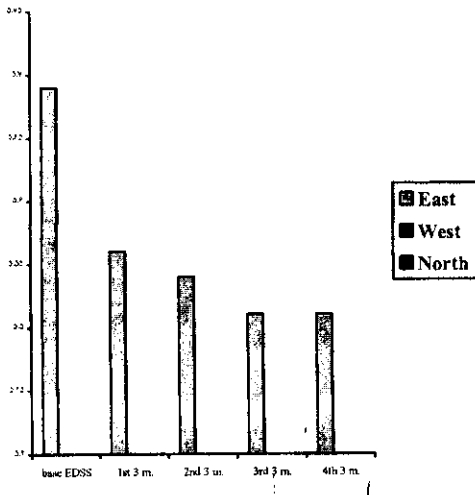
در صورت وجود بیماری قلبی عروقی نظیر نارسایی احتقانی قلب و $ejection\ fraction < 50\%$ ، اختلال شدید متال (Minimal state زیر ۲۳)، خودداری از ادامه درمان و کنترااندیکاسیون ادامه مصرف دارو در طول مطالعه بیماران از مطالعه خارج می‌شدند.

متغیرهای مورد بررسی EDSS، تعداد عودها، طول مدت بیماری، فرم بالینی و سن بودند.

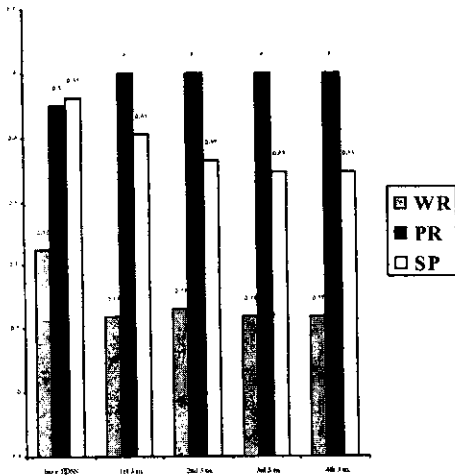
معاینه کامل نورولوژیک در زمان شروع مطالعه و هر سه ماه یکبار توسط نورولوژیست انجام شده و میزان ناتوانی با استفاده از معیار EDSS تعیین شد.

قبل از اولین تزریق شمارش گلبول‌های خونی، آزمایشات کلیوی، کبدی، الکتروکاردیوگرافی، اکوکاردیوگرافی و گراویندکس (در مورد خانم‌های سنین باروری) انجام شد که در صورت نداشتن کنترااندیکاسیون اختلال شمارش گلبول‌های خونی، نارسایی قلبی، اختلال کبدی یا کلیوی تزریق انجام شد. قبل از تزریقات بعدی نیز آزمایشات فوق‌غیراز اکوکاردیوگرافی (مگر در صورت وجود شواهد نارسایی قلبی) تکرار شدند.

تزریق نوانترون به میزان $۱۲\ mg/m^2$ به صورت تزریق وریدی کوتاه مدت هر سه ماه یکبار، به صورت سرپایی در انستیتو کانسر سانترال ۲ تحت نظر انکولوژیست انجام شد.



نمودار شماره ۱- مقایسه میانگین EDSS قبل از شروع و طی درمان در سه گروه بیماران مولتیپل اسکلروزیس



نمودار شماره ۲- مقایسه میانگین EDSS قبل از شروع و طی درمان در سه گروه بالینی بیماران مولتیپل اسکلروزیس

جدول شماره ۱- میانگین حملات در گروه پیشرونده، بدتر شونده در سال قبل و طی درمان

انحراف معیار	میانگین	تعداد	شرح
۰/۸۰۹	۲/۸۲	۱۷	حملات در سال قبل از شروع درمان
۰/۵۱۴	۰/۴۷	۱۷	حملات در سال درمان

کاهش EDSS در طی درمان نسبت به قبل از شروع درمان معنادار بوده است ($P = ۰/۰۰۱$)

میانگین کاهش EDSS (میزان مطلق آن) در این گروه ۰/۲۱۱۸ با انحراف معیار ۰/۳۱۶ بود.

در گروه SP، میانگین EDSS قبل از شروع درمان ۵/۹۲ با انحراف معیار ۰/۸۸۱ و میانگین EDSS در انتهای درمان ۶/۶۹ با انحراف معیار ۰/۰۱۱ بود.

EDSS های طی درمان بطور معناداری نسبت به EDSS قبل از شروع درمان، کاهش نشان می‌دادند ($P = ۰/۰۰۴$) میانگین کاهش مطلق EDSS در این گروه ۰/۲۳۰۸ با انحراف معیار ۰/۳۳۰ بود.

میانگین EDSS قبل از شروع درمان در گروه PR، ۵/۹۰ با انحراف معیار ۰/۴۱۸ بود و این میزان پس از دوره درمانی به ۶ رسید. EDSS های طی درمان نسبت به EDSS قبل از درمان تفاوت معنادار نداشته است ($P = ۰/۴۰۶$).

بنابراین کاهش EDSS پس از درمان در گروه‌های WR و SP معنادار بوده ولی در گروه PR معنادار نبوده است. مقایسه میانگین EDSS های قبل از شروع و طی درمان در سه گروه بالینی مذکور در نمودار شماره ۲ نشان داده شده است. در این مطالعه کاهش EDSS طی درمان با توجه به طول مدت بیماری تفاوت معناداری نداشته است ($P = ۰/۷۱۶$).

ضمناً کاهش EDSS با توجه به سن نیز معنادار نبود. میانگین سنی بیماران که پس از درمان کاهش EDSS داشتند ۳۱/۴۶ و در بیماران بدون کاهش EDSS ۳۴/۴۵ بود که این اختلاف از نظر آماری معنادار نبود.

در گروه WR میانگین تعداد حملات در سال قبل از شروع درمان و طی درمان در جدول شماره ۱ نشان داده شده است. کاهش حملات در طی درمان با $P = ۰/۰۰۰۱$ معنادار بود و درصد کاهش حملات نیز در این گروه ۸۲٪ می‌باشد. در گروه

SP و relapsing_remitting درصد کاهش تعداد حملات مشابه فوق بوده است (۹، ۸).

در این مطالعه کاهش EDSS طی درمان در گروه‌های بالینی WR و SP با P-value مناسب معنادار بود ولی در گروه PR تفاوت معنادار آماری نشان نداد ($P = ۰/۴۰۶$) که این مسأله ممکن است به علت تعداد کم بیماران موجود در این گروه یا ماهیت پیشرونده‌تر بیماری در این گروه باشد.

ضمناً میانگین تعداد حملات طی درمان نیز در این فرم بالینی تغییر معنی‌داری نسبت به زمان قبل از شروع درمان نشان نداد.

در این مطالعه تغییر EDSS ارتباط معنی‌داری با طول مدت بیماری یا سن بیماران نشان نداد. البته بررسی چنین ارتباطی در مطالعات دیگر صورت نگرفته است.

عدم یافتن چنین ارتباط معناداری ممکن است ناشی از کم بودن حجم نمونه یا محدودیت‌های ایجاد شده توسط Inclusion Criteria های این مطالعه باشد.

نتیجه مهم حاصل از این مطالعه این بود که سیر بالینی بیماران مبتلا به فرم‌های پیشرونده مولتیپل اسکلروزیس که تحت درمان با نوانترون قرار گرفتند، نسبت به زمان قبل از درمان، بهبود نشان داد. لذا نوانترون ممکن است در فرم‌های پیشرونده بیماری MS سبب کاهش فعالیت بیماری گردد و این نقش را از طریق کاهش میانگین تعداد حملات و کاهش پیشرفت بیماری ایفا می‌کند. این یافته در راستای نتایج مطالعات دیگر می‌باشد (۱۰، ۸، ۷).

PR میانگین تعداد حملات قبل از شروع و طی درمان از نظر آماری تفاوت معناداری نداشته‌اند ($P = ۰/۳۱۷$) بیماران گروه SP در سال قبل از درمان و طی درمان حمله بارزی نداشته‌اند.

بحث

بر اساس نتایج مطالعه اخیر، بهبود واضحی در EDSS طی درمان نسبت به EDSS اولیه بیماران وجود داشت ($P = ۰/۰۰۰۱$) و میانگین کاهش EDSS $۰/۱۷۴۳$ بود که البته با توجه به ماهیت معیار EDSS ممکن است این تفاوت فقط از نظر آماری معنی‌دار باشد نه از نظر بالینی.

ضمناً میانگین تعداد حملات در گروه WR کاهش معنی‌داری نشان می‌داد ($P = ۰/۰۰۰۱$) و میانگین درصد کاهش حملات در این گروه $۸۲/۰۰$ بوده است.

در مطالعه‌ای که Hartug و همکارانش بر روی فرم‌های SP و relapsing_remitting انجام دادند تغییر معنی‌دار EDSS در گروه تحت درمان با نوانترون دیده شد که حدود $۰/۱۳$ بهبود EDSS ($P = ۰/۰۱۹$) داشتند. همچنین با $P = ۰/۰۰۲$ نشان دادند که $۶۷/۰$ کاهش در تعداد حملات نیازمند درمان وجود دارد (۷). در مطالعه Millefiorini و همکارانش نیز در بیماران مبتلا به فرم‌های

منابع

1. De Castro S, Cartoni D, Millefiorini E, Funaro S, Gasperini C, Morino S, Tallarico D, Ben: S, Non invasive assessment of Mitoxantrone cardiotoxicity in RR MS. *J Clin Pharmacol* 1995 Jun; 33 (6): 627-32.
2. Rowland, Lweis P. Merritt's Neurology; Tenth edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000; 133: 773-4.
3. Gooding D.S, Arnonson BG, Grohman EM, Coyle PK, et al. The use of Mitoxantrone for the treatment of multiple sclerosis: Report of the therapeutic and technology assessment sub-committee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2003 November 25; 61(10): 1332-1338.
4. Gonsette RE. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: when and how to treat? *J Neurol Sci.* 2003 Feb 15; 206(2): 203-8.
5. Jain KK. Evaluation of Mitoxantrone for the treatment of Multiple sclerosis. *Expert open Investing drugs* 2000 May, 9(5): 1139-49.
6. Gonsette RE. Mitoxantrone immunotherapy in multiple sclerosis. *Mutt Scler.* 1996 Jul; 1(16) : 329-32.
7. Hartug HP, Gosette R. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: A placebo-controlled, randomized, observer-blind European phase III multicenter study-clinical results. *Multiple sclerosis* 1998 May, 4(4): 325.
8. Millerfiorini E, Gasperin C, Pozzilli C, Trajanom, Bernini M, et al. Randomized placebo-controlled trial of Mitoxantrone in R-R MS : 24 months clinical and MRI outcome. *J Neural* 1997 Mar ; 244(3): 153-9.
9. Bastianello S, Millefiorini F, et al. A controlled trial of Mitoxantrone in multiple sclerosis: serial MRI evaluation at one year. *Can J Neurol Sci.* 1994 Aug; 21(3): 266-70.
10. Cursiefen S, Flachencker P, Rieckman P, et al. Mitoxantrone in therapy of severe multiple sclerosis. A retrospective study of 15 patients. *Nervenarzt* 1999 Aug; 70(8): 723-31.