

## مقایسه‌ی اثرات داروهای تجویز شده بر رخداد و تعداد حملات بیماران مبتلا به Multiple Sclerosis

مرجان جمالیان<sup>۱</sup>، وحید شایگان‌نژاد<sup>۲</sup>، سلیمان خیری<sup>۳</sup>، مرتضی سدهی<sup>۴</sup>، امید میرمسیب<sup>۵</sup>

## مقاله پژوهشی

## چکیده

**مقدمه:** درمان، نقش مهمی بر پیش‌گیری و کنترل حمله در بیماران Multiple sclerosis (MS) دارد. هدف از انجام این مطالعه، تعیین تأثیر نوع داروی مصرفی بر رخداد و تعداد حملات این بیماران است.

**روش‌ها:** در این مطالعه‌ی مقطعی، تعداد ۱۸۱۵ بیمار MS مراجعه کننده به بیمارستان آیت‌اله کاشانی اصفهان که اطلاعات آن‌ها در نرم‌افزار iMED ثبت شده بود و حداقل ۳۴ ماه تحت پی‌گیری بودند، وارد مطالعه شدند. اثر نوع داروی مصرفی بر رخداد و تعداد حملات، با استفاده از مدل دو جمله‌ای منفی Hurdle با استفاده از نرم‌افزار R تعیین شد.

**یافته‌ها:** نوع داروی مصرفی اثر معنی‌داری بر رخداد حمله داشت؛ به گونه‌ای که در مقایسه با داروی بتا-اینترفرون 1a (Interferon beta-1a) (عضلانی)، داروهای بتا-اینترفرون 1a (زیر جلدی)، فینگولیمد (Fingolimod)، گلاتیرامر استات (Glatiramer acetate) و آراتیوپرین به ویژه برای بیماران عود-فروکش کننده، اثر کمتری داشتند. بتا-اینترفرون 1b، اثر بیشتری و گلاتیرامر استات، اثر کمتری بر رخداد حمله به ترتیب در زنان و مردان داشت. در زنان، نوع داروهای مصرفی فینگولیمد، گلاتیرامر استات و آراتیوپرین بر تعداد حملات اثر کمتری داشتند. سن بر رخداد و تعداد حملات در هر دو گروه مردان و زنان و هر دو سیر بالینی عود-فروکش کننده و پیش‌رونده، تأثیر معنی‌داری داشت.

**نتیجه‌گیری:** بیماران جوان‌تر، رخداد حمله‌ی بیشتری داشتند. داروی بتا-اینترفرون 1a (عضلانی) نسبت به سایر داروها در کاهش رخداد حمله عملکرد بهتری داشته است. در زنان، بیمارانی که داروی بتا-اینترفرون 1b را مصرف نموده‌اند، تعداد حملات کمتری نسبت به بیماران مصرف کننده‌ی داروی بتا-اینترفرون 1a (عضلانی) داشته‌اند. در بین مردان، بیماران با داروی مصرفی بتا-اینترفرون 1a (عضلانی) نسبت به گلاتیرامر استات رخداد حمله‌ی کمتری داشتند.

**واژگان کلیدی:** Multiple sclerosis، درمان، داروهای تجویز شده، پیشرفت بیماری، عود

**ارجاع:** جمالیان مرجان، شایگان‌نژاد وحید، خیری سلیمان، سدهی مرتضی، میرمسیب امید. **مقایسه‌ی اثرات داروهای تجویز شده بر رخداد و تعداد حملات**

**بیماران مبتلا به Multiple Sclerosis.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۶؛ ۳۵ (۴۵۴): ۱۵۶۳-۱۵۵۷

پیش‌رونده به همراه عود می‌باشد (۲). شایع‌ترین نوع آن عود-فروکش کننده است؛ به طوری که مطالعاتی در آمریکا و کانادا نشان می‌دهد ۸۵-۹۰ درصد از بیماران از نوع عود-فروکش کننده هستند (۳). در طول این بیماری، حمله یا عود برای بیماران رخ می‌دهد. بدتر شدن علائم قدیمی بیمار یا ظهور علامت‌های جدید و متفاوت از علائم قبل به صورت ناگهانی یا تدریجی در بیمار را در اصطلاح، حمله یا عود می‌گویند. شدت، نوع و تعداد حملات از یک بیمار به

## مقدمه

بیماری Multiple sclerosis (MS)، بیماری مزمنی است که در آن سیستم عصبی مرکزی مورد حمله و هجوم قرار می‌گیرد. شیوع این بیماری در جهان رو به گسترش است؛ به طوری که ۵-۱۳۰ در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر مبتلا به MS هستند (۱). ابتلا به این بیماری در زنان ۲-۳ برابر بیشتر از مردان است. انواع سیر بالینی این بیماری شامل عود-فروکش کننده، پیش‌رونده‌ی ثانویه، پیش‌رونده‌ی اولیه،

- ۱- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه آمار زیستی و کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشکده‌ی بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران
- ۲- استاد، مرکز تحقیقات علوم اعصاب، مجموعه‌ی مراکز تحقیقاتی الزهرا (س)، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
- ۳- استاد، مرکز تحقیقات عوامل اجتماعی مؤثر بر سلامت، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران
- ۴- استادیار، گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی، دانشکده‌ی بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران
- ۵- دانشجوی پزشکی، کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشکده‌ی پزشکی و مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

Email: kheiri@hbi.ir

نویسنده‌ی مسؤول: سلیمان خیری

کلینیک تخصصی بیمارستان آیتاله کاشانی موجود بود، وارد مطالعه شدند. برای این منظور، تعداد ۱۸۱۵ بیمار مراجعه کننده به کلینیک MS که پی گیری منظم داشتند، انتخاب شدند. برای محفوظ ماندن هویت بیماران، به هر بیمار یک کد شناسایی اختصاص داده شد. داروهای بیماران توسط متخصص مغز و اعصاب تجویز شده بود و بیماران برای مدت زمان طولانی این داروها را مصرف نموده بودند.

نوعی تجویز نوع دارو توسط پزشک معالج بر اساس پارامترهای مختلف بیمار بود؛ به نحوی که بیشترین اثر، کمترین عارضه و بیشترین همکاری در تداوم مصرف دارو را داشته باشند. پارامترهای مهم عبارت از سن، جنس، شدت بیماری (بر اساس یافته‌های بالینی، یافته‌های MRI)، شدت حملات عود قبلی و ...، قصد بارداری، عوارض بالقوه‌ی داروها، میزان پاسخ به داروهای قبلی، الگوی بالینی بیماری و ... بودند.

در ابتدا، اطلاعات بیماران از پرونده‌های ثبت شده در سیستم استخراج گردید. اثر درمان بر رخداد و فراوانی حملات بیماران MS بر مبنای مدل رگرسیون دو جمله‌ای منفی Hurdle مورد بررسی قرار گرفت. مدل Hurdle، یک مدل دویخشی است که به طور هم‌زمان، اثر متغیرهای مستقل را بر روی رخداد حمله و از طرف دیگر، بر روی تعداد حملات در مدت زمان پی گیری بیماران مورد سنجش و ارزیابی قرار می‌دهد. به عبارت دیگر، در بخش اول این مدل، عوامل مؤثر بر رخداد حمله شناسایی می‌شود و در بخش دوم، عوامل مؤثر بر تعداد حملات بررسی می‌گردد.

در بخش اول مدل، با توجه به این که متغیر وابسته متغیر دودویی است، توزیع لوجیت به کار گرفته شده و در بخش دوم از مدل، متغیر وابسته مقادیر شمارشی بزرگ‌تر از صفر هستند که در این تحقیق توزیع بریده در صفر دو جمله‌ای منفی برای آن به کار رفته است. متغیرهای مستقل با تابع لینک لگاریتم با متغیر وابسته ارتباط داده می‌شوند (۱۰).

متغیرهای مستقل تحقیق شامل سن، نوع داروی مصرفی (در ۷ رسته) بودند. از طرف دیگر، مدت زمان پی گیری در بیماران یکسان نبود. بنابراین، برای اعتبار بخشیدن به نتایج حاصل از مدل، متغیر مدت زمان پی گیری بیماران به عنوان متغیر شناسه (Offset) وارد مدل گردید تا اثر طول مطالعه تعدیل گردد. ارتباط متغیرهای کمکی با متغیر وابسته در مدل Hurdle به صورت زیر است:

$$\log(\mu) = \beta_0 + \beta_1(\text{age}) + \beta_{2i}(\text{treatment}) + \text{offset}(\log(\text{follow up})) \quad ; i = 1, 2, \dots, 6$$

تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری R انجام گرفت.  $P < 0.05$  به عنوان سطح معنی داری متغیرها تلقی شد. قابل ذکر است که در این مطالعه، بیماران به تفکیک جنسیت (زن

بیمار دیگر متفاوت است. یکی از جدی‌ترین آسیب‌های ناشی از این بیماری، ناتوانی فیزیکی به ویژه در افراد جوان است. این بیماری درمان قطعی ندارد و داروهای تجویز شده، تنها درمان کمکی و کنترل کننده است. درمان بیماری MS شامل دو گروه درمان علامتی و داروهای اصلاح کننده‌ی بیماری است که آن‌ها را با Disease-modifying drugs (DMDs) نشان می‌دهند (۴).

در حال حاضر، ترکیبات بتا- اینترفرون و گلیاتیامر استات به عنوان خط اول درمان بیماری MS محسوب می‌شوند. ترکیبات بتا- اینترفرون شامل بتا- اینترفرون 1a به نام‌های آونکس و ریپف می‌باشد که نمونه‌های مشابه ایرانی آن‌ها سینوکس و رسیژن هستند. بتا- اینترفرون 1b نیز به نام بتافرون (بتاسرون) شناخته می‌شود. در کارآزمایی‌های بالینی کنترل شده، کلبه‌ی ترکیبات تا حدود ۳۰ درصد منجر به کاهش عود بیماری و همچنین، شدت حملات می‌شود (۵). مدت زمان مصرف داروها در کشورهای مختلف متفاوت است؛ به طوری در برخی کشورها، مدت مصرف نامحدود و در برخی کشورها مانند آلمان و آمریکا در محدوده‌ی زمانی ۸-۴ سال توصیه می‌شود (۶-۷).

اولین اینترفرونی که در سال ۱۹۹۳ مورد تأیید مؤسسه‌ی غذا و داروی آمریکا قرار گرفت، بتاسرون بود (۸). از سال ۱۹۹۵، بتا- اینترفرون در دسترس بیماران در کشور ایران قرار گرفت (۹). به طور کلی، هدف از درمان این بیماری، جلوگیری از رخداد حمله، کاهش تعداد حملات، افزایش فاصله‌ی زمانی بین حملات و در نهایت، ممانعت از سیر پیش‌رونده و ناتوانی حاصل از این بیماری است.

با بررسی پرونده‌های ثبت شده‌ی بیماران، مشخص شد که داروهای بتا- اینترفرون 1a (زیر جلدی)، بتا اینترفرون 1a (عضلانی)، بتا- اینترفرون 1b، فینگولیمد، گلاتیامر استات، آزاتیوپرین و میتوکسانترون برای بیماران این کلینیک تجویز شده بود. هدف از انجام این مطالعه، تعیین اثر نوع داروی مصرفی با رخداد حمله بود. از طرف دیگر، به طور هم‌زمان اثر این عوامل بر روی فراوانی حملات در مدت زمان پی گیری بیماران با لحاظ سن بیمار سنجیده شد.

## روش‌ها

این مطالعه‌ی مقطعی در دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد با کد اخلاق IR.SKUMS.1396.27 به تصویب رسید و پس از موافقت و انجام هماهنگی لازم با معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان و مرکز تحقیقات علوم اعصاب انجام گردید.

کلبه‌ی بیمارانی که دچار بیماری MS بودند و طبق Revised McDonald criteria 2005 به عنوان مبتلا به MS قطعی شناخته شده بودند و اطلاعات آن‌ها در سیستم ثبت اطلاعات بیماران

و مرد)، سیر بالینی بیماری (عود- فروکش کننده و پیش‌رونده) و پاسخ درمان بر رخداد حمله مورد بررسی قرار گرفتند.

### یافته‌ها

میانگین سنی بیماران  $9/9 \pm 34/1$  سال، میانگین سنی در زنان  $9/7 \pm 33/7$  سال و میانگین سنی در مردان  $10/2 \pm 35/9$  سال بود. میانگین سنی بیماران عود- فروکش کننده و پیش‌رونده به ترتیب  $9/0 \pm 32/4$  سال و  $10/6 \pm 38/7$  سال بود. کمینه و بیشینه‌ی مدت پی‌گیری بیماران ۳۴ و ۸۶ ماه بود. تعداد حملات بیماران در دامنه‌ی ۰-۶ با میانگین  $0/64 \pm 0/26$  دفعه بود.

میانگین تعداد حملات در بیماران زن  $0/62 \pm 0/26$  و میانگین تعداد حملات در بیماران مرد برابر با  $0/70 \pm 0/25$  بود. اطلاعات دموگرافیک بیماران در جدول ۱ آمده است. همان‌طور که مشاهده می‌شود، تعداد ۱۴۴۶ نفر از بیماران (۷۹/۹ درصد) از بیماران را زنان تشکیل دادند.

### جدول ۱. مشخصات دموگرافیک بیماران مبتلا به Multiple sclerosis (MS)

متغیر	سطح	تعداد (درصد)
سن (سال)	کمتر از ۲۰	۷۷ (۴/۲)
	۲۰-۴۰	۱۲۶۷ (۶۹/۸)
	۴۰-۶۰	۴۴۷ (۲۴/۶)
	بیشتر از ۶۰	۲۴ (۱/۳)
جنس	زن	۱۱۴۶ (۷۹/۷)
	مرد	۳۶۹ (۲۰/۳)
سیر بالینی بیماری	عود- فروکش کننده	۱۳۱۲ (۷۲/۳)
	پیش‌رونده	۵۰۳ (۲۷/۷)

بتا- اینترفرون 1a عضلانی (آونکس)، بیشترین داروی مصرفی بیماران (۳۲/۸ درصد) را تشکیل می‌داد. پس از آن، داروهای بتا- اینترفرون 1b (۲۵/۲ درصد)، بتا- اینترفرون 1a زیر جلدی (ریبف) (۱۸/۸ درصد)، فینگولیمد (۷/۹ درصد)، گلاتیرامر استات (۵/۹ درصد)، آزاتیوپرین (۴/۹ درصد) و میتوکسانترون (۴/۴ درصد) در رده‌های بعدی تجویز قرار داشتند. جدول ۲، رخداد و عدم رخداد حمله در بیماران زن و مرد را نشان می‌دهد. عدم رخداد حمله در بیماران زن و مرد در مصرف کنندگان داروی بتا- اینترفرون 1a عضلانی، بیشتر بوده است. بر اساس آزمون  $\chi^2$  اختلاف معنی‌داری در نوع داروی تجویز شده در مردان و زنان وجود نداشت ( $P = 0/549$ ). یافته‌های مربوط به تجزیه و تحلیل داده‌های حملات MS بر اساس مدل رگرسیون دو جمله‌ای منفی Hurdle نشان می‌دهد که در هر دو جنس زنان و مردان، متغیر سن، اثر معنی‌داری بر روی رخداد حمله دارد. نوع داروی مصرفی، تأثیر معنی‌داری بر رخداد حمله داشته است؛ به گونه‌ای که در مقایسه با داروی بتا- اینترفرون 1a (عضلانی)، داروهای بتا- اینترفرون 1a (زیر جلدی)، فینگولیمد، گلاتیرامر استات، آزاتیوپرین تأثیر کمتری داشته‌اند. به تفکیک جنسیت در زنان داروی بتا- اینترفرون 1a (عضلانی) در مقایسه با داروهای بتا- اینترفرون 1a (زیر جلدی)، فینگولیمد، گلاتیرامر استات و آزاتیوپرین و در مردان با داروهای گلاتیرامر استات و آزاتیوپرین تأثیر بیشتری بر رخداد حمله داشت.

به طور هم‌زمان، عوامل مؤثر بر افزایش یا کاهش تعداد حملات در مدت زمان پی‌گیری نیز بررسی و شناسایی شدند. برای بیماران زن داروی بتا- اینترفرون 1b دارای اثر معنی‌داری بر تعداد حملات بود؛ به طوری که داروی بتا- اینترفرون 1b نسبت به بتا- اینترفرون 1a عضلانی تأثیر بیشتری را نشان داد. برای بیماران مرد، سن اثر معنی‌داری بر روی تعداد حملات داشت (جدول ۳).

### جدول ۲. نتایج فراوانی نوع داروی تجویز شده بر رخداد حمله در بیماران مبتلا به Multiple sclerosis (MS)

دارو	در حالت کلی		گروه بیماران زن		گروه بیماران مرد	
	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)
بتا- اینترفرون 1a (عضلانی)	۵۱۵ (۳۴/۷)	۸۰ (۲۴/۲)	۶۷ (۲۴/۸)	۴۱۴ (۳۵/۲)	۱۳ (۲۱/۷)	۱۰۱ (۳۲/۷)
بتا- اینترفرون 1b	۳۹۴ (۲۶/۵)	۶۴ (۱۹/۴)	۵۱ (۱۸/۹)	۳۱۱ (۲۶/۴)	۱۳ (۲۱/۷)	۸۳ (۲۶/۹)
بتا- اینترفرون 1a (زیر جلدی)	۲۷۹ (۱۸/۸)	۶۳ (۱۹/۱)	۵۲ (۱۹/۳)	۲۲۴ (۱۹)	۱۱ (۱۸/۳)	۵۵ (۱۷/۸)
فینگولیمد	۹۷ (۶/۵)	۴۷ (۱۴/۲)	۳۹ (۱۴/۴)	۷۵ (۶/۴)	۸ (۱۳/۳)	۲۲ (۷/۱)
گلاتیرامر استات	۷۲ (۴/۸)	۳۵ (۱۰/۶)	۲۹ (۱۰/۷)	۵۴ (۴/۶)	۶ (۱۰/۰)	۱۸ (۵/۸)
آزاتیوپرین	۵۹ (۴/۰)	۳۰ (۹/۱)	۲۵ (۳/۹)	۴۸ (۴/۱)	۵ (۸/۳)	۱۱ (۳/۶)
میتوکسانترون	۶۹ (۴/۶)	۱۱ (۳/۳)	۷ (۲/۶)	۵۰ (۴/۳)	۴ (۶/۷)	۱۹ (۶/۱)
جمع	۱۴۸۵ (۱۰۰)	۳۳۰ (۱۰۰)	۲۷۰ (۱۰۰)	۱۱۷۶ (۱۰۰)	۶۰ (۱۰۰)	۳۰۹ (۱۰۰)

جدول ۳. نتایج اثر داروی مصرفی و سن بر رخداد و تعداد حملات بیماران مبتلا به Multiple sclerosis (MS) در دو گروه مردان و زنان

گروه بیماران	پاسخ	متغیرهای اثر گذار	ضریب	خطای معیار	مقدار P
زنان	تعداد حمله	بتا- اینترفرون 1b	-۰/۸۲۸	۰/۳۸۴	۰/۰۳۱°
	رخداد حمله	بتا- اینترفرون 1a (زیر جلدی)	۰/۴۰۶	۰/۲۰۴	۰/۰۴۷°
		فینگولیمد	۱/۱۶۳	۰/۲۳۹	< ۰/۰۰۱°
مردان		گلاتیرامر استات	۱/۲۶۲	۰/۲۶۹	< ۰/۰۰۱°
		آزاتیوپرین	۱/۲۵۵	۰/۲۸۵	< ۰/۰۰۱°
	تعداد حمله	سن	-۰/۰۴۸	۰/۰۲۳	۰/۰۳۹°
	رخداد حمله	سن	-۰/۰۳۶	۰/۰۱۵	۰/۰۲۱°
		گلاتیرامر استات	۱/۱۱۵	۰/۵۶۸	۰/۰۵۰°
		آزاتیوپرین	۱/۴۲۳	۰/۶۳۹	۰/۰۲۶°

° معنی داری در سطح  $P < ۰/۰۵۰$ ؛ # داروی مرجع بتا- اینترفرون 1a (عضلانی) در نظر گرفته شده است.

### بحث

هدف از انجام مطالعه‌ی حاضر، تعیین اثر داروهای مختلف مصرفی بر رخداد و تعداد حملات بیماران مبتلا به MS به تفکیک جنسیت و سیر بالینی بیماری بود. مطالعات زیادی در مورد داروهای مورد استفاده در درمان MS به شکل مقطعی یا در طول زمان انجام شده است و اثرات درمانی مختلف با هم مقایسه شده‌اند. تمایز مطالعه‌ی حاضر با سایر مطالعات، مقایسه‌ی تعداد بیشتر داروهای مصرفی و انجام مطالعه بر روی تعداد زیادی از بیماران است.

بر اساس نتایج به دست آمده، می‌توان گفت که بیماران زن که در مدت زمان پی‌گیری داروی بتا- اینترفرون 1b را مصرف کرده‌اند، نسبت به بیماران با داروی مصرفی بتا- اینترفرون 1a (عضلانی)، فراوانی حملات کمتری داشته‌اند. بنابراین، ممکن است داروی بتا- اینترفرون 1b در کنترل فراوانی حملات نقش محافظتی داشته باشد.

به تفکیک بیماران عود- فروکش کننده و پیش‌رونده، اثر داروی مصرفی و سن بر بروز حملات ارزیابی شد. در بیماران عود- فروکش کننده‌ی MS، سن، داروهای بتا- اینترفرون 1a (زیر جلدی)، فینگولیمد، گلاتیرامر استات و آزاتیوپرین و برای بیماران پیش‌رونده‌ی MS، متغیرهای سن، گلاتیرامر استات و آزاتیوپرین بر رخداد حمله مؤثر بودند؛ به گونه‌ای که نسبت به بیماران با داروی مصرفی بتا- اینترفرون 1a (عضلانی)، بیماران عود- فروکش کننده با داروهای مصرفی بتا- اینترفرون 1a (زیر جلدی)، فینگولیمد، گلاتیرامر استات و آزاتیوپرین و بیماران پیش‌رونده با داروهای گلاتیرامر استات و آزاتیوپرین، رخداد حمله‌ی بیشتری داشتند. در بیماران پیش‌رونده‌ی MS با داروی مصرفی بتا- اینترفرون 1a (عضلانی) در مقایسه با بیماران پیش‌رونده با داروهای مصرفی گلاتیرامر استات، آزاتیوپرین رخداد حمله‌ی کمتری در مدت زمان پی‌گیری داشته‌اند (جدول ۴).

جدول ۴. نتایج اثر داروهای مصرفی و سن بر بروز حملات به تفکیک نوع بیماری عود- فروکش کننده و پیش‌رونده‌ی Multiple sclerosis (MS)

گروه بیماران	متغیرهای اثر گذار	ضریب	خطای معیار	مقدار P	
عود- فروکش کننده	سن	-۰/۰۲۰	۰/۰۰۹	۰/۰۲۴°	
	دارو	بتا- اینترفرون 1a (زیر جلدی)	۰/۵۳۶	۰/۲۰۶	۰/۰۰۹°
		فینگولیمد	۱/۱۶۷	۰/۲۵۰	< ۰/۰۰۱°
پیش‌رونده		گلاتیرامر استات	۰/۷۸۸	۰/۳۳۸	۰/۰۱۹°
		آزاتیوپرین	۱/۳۸۹	۰/۳۷۰	< ۰/۰۰۱°
		سن	-۰/۰۲۵	۰/۰۱۲	۰/۰۳۲°
	دارو	گلاتیرامر استات	۱/۳۹۹	۰/۴۰۹	< ۰/۰۰۱°
		آزاتیوپرین	۰/۹۰۴	۰/۴۱۸	۰/۰۳۱°

° معنی داری در سطح  $P < ۰/۰۵۰$ ؛ # داروی مرجع بتا- اینترفرون 1a (عضلانی) در نظر گرفته شده است.

تا حدودی در بیماران عود- فروکش کننده مؤثر بودند. اما اثر داروی بتا- اینترفرون 1b و بتا- اینترفرون 1a (زیر جلدی) تا حدودی بیشتر از سینوکس و بتا- اینترفرون 1a (عضلانی) بود (۵). در مطالعه‌ی حاضر، داروی بتا- اینترفرون 1a (عضلانی) در بیماران عود- فروکش کننده تا حدودی اثر بهتری بر روی کاهش بروز حملات داشت.

در مطالعه‌ای که توسط Palesh و همکاران در تهران انجام شد، از بین بیماران که داروی اینترفرون استفاده می‌کردند، ۵۳ درصد دچار MS عود- فروکش کننده بودند. در این گروه، بیشترین داروی مصرفی بتا- اینترفرون 1a (عضلانی) (۶۹/۷ درصد) و بعد بتا- اینترفرون 1b (۱۵/۷ درصد) و بتا- اینترفرون 1a (زیر جلدی) (۱۴/۶ درصد) بود. در مطالعه‌ی حاضر، ۷۲/۳ درصد بیماران از نوع عود- فروکش کننده‌ی MS بودند که بیشترین داروی استفاده شده در آن‌ها بتا- اینترفرون 1a (عضلانی) (۳۸/۳ درصد) بوده است که با مطالعه‌ی پیش‌گفته همسانی دارد. در رده‌های بعدی، به ترتیب بتا- اینترفرون 1b و بتا- اینترفرون 1a (زیر جلدی) بودند (۹).

در مطالعه‌ای در فنلاند، در بیمارانی که بعد از یک دوره‌ی یک ساله مصرف داروهای بتا- اینترفرون را قطع کرده بودند، در مقایسه با بیمارانی که مصرف دارو را ادامه داده بودند، ضایعات مغزی در MRI، ناتوانی و عود حملات به شدت افزایش یافته است. به عبارت دیگر، داروهای بتا- اینترفرون، نقش به‌سزایی در جلوگیری از عود حملات دارند که با نتیجه‌ی مطالعه‌ی حاضر هم‌خوانی دارد (۱۴).

نتایج دو سال پی‌گیری بیماران MS در اسپانیا نشان داد که تعداد حملات بیماران مصرف کننده‌ی بتا- اینترفرون 1a (عضلانی) به میزان ۶۴ درصد و در مصرف کنندگان بتا- اینترفرون 1a (زیر جلدی) به میزان ۷۴ درصد کاهش معنی‌داری داشت و این نشان می‌دهد که این دو دارو نقش مهمی در کنترل حملات بیماران ایفا می‌کنند. در این مطالعه با مقایسه داروها به نظر می‌رسد که داروی بتا- اینترفرون 1a (عضلانی) برای کنترل حملات بیماران مناسب می‌باشد (۱۴).

یافته‌های این مطالعه در خصوص مقایسه‌های دارویی در درمان بیماران MS، بر اساس اطلاعات پرونده‌ی بیماران ثبت شده در نرم‌افزار می‌باشد که می‌تواند مقدمه‌ای برای انجام کارآزمایی‌های بالینی جهت تأیید نتایج این تحقیق باشد.

نتیجه‌گیری نهایی این که تجویز داروهای بتا- اینترفرون توسط متخصصان مغز و اعصاب رواج بسیاری یافته است؛ به طوری که نه تنها در اصفهان بلکه در بیشتر شهرهای ایران و همچنین، در کشورهای مختلف از جهان، توسعه‌ی آن به وضوح روشن است. بررسی‌های بیشتر این گروه از داروها به ویژه بر اساس مطالعات مداخله‌ای کارآزمایی با کنترل عوامل مخدوشگر و مقایسه‌ی آن در مراکز مختلف درمانی، پیشنهاد می‌گردد.

رخداد حمله در بیماران زن که بتا- اینترفرون 1a (عضلانی) مصرف کرده‌اند، نسبت به آن‌هایی که داروی مصرفی بتا- اینترفرون 1a (زیر جلدی)، فینگولیمد، گلاتیرامر استات و آزاتیوپرین داشتند، کمتر بود.

بیماران مرد مسن‌تر، بروز و فراوانی حملات کمتری داشته‌اند. بیماران مرد با داروی مصرفی گلاتیرامر استات و آزاتیوپرین به ترتیب ۵ و ۱۵ درصد حمله‌ی بیشتری نسبت به بیماران مرد با داروی مصرفی بتا- اینترفرون 1a (عضلانی) داشته‌اند. این مطلب حاکی از آن است که ممکن است بتا- اینترفرون 1a (عضلانی) عملکرد بهتری در کنترل بروز حمله در بیماران مرد داشته باشد.

به تفکیک سیر بالینی، می‌توان بیان داشت که بیماران عود- فروکش کننده با داروی مصرفی بتا- اینترفرون 1a (عضلانی) نسبت به مصرف کنندگان داروهای بتا- اینترفرون 1a (زیر جلدی)، فینگولیمد، گلاتیرامر استات و آزاتیوپرین به ترتیب ۱/۷، ۳/۲، ۲/۲، ۴/۰ برابر بروز حمله‌ی کمتری را تجربه کرده‌اند. نتایج نشان داد که بیماران مرد با سیر بالینی پیش‌رونده که داروی بتا- اینترفرون 1a (عضلانی) را مصرف کرده بودند، نسبت به بیماران مرد با سیر بالینی پیش‌رونده که داروی گلاتیرامر استات و آزاتیوپرین استفاده نموده بودند، در طول مدت زمان پی‌گیری رخداد حمله‌ی کمتری داشتند.

در مطالعه‌ی چیت‌ساز و اشتیری در اصفهان، که به صورت کارآزمایی بالینی بر روی ۸۰ بیمار MS انجام گرفت، اثر داروی بتا- اینترفرون 1a (عضلانی) و معادل داروی ایرانی آن (سینوکس) بر تعداد حملات پس از یک سال و میانگین و میانه‌ی Expanded disability status scale (EDSS) پس از ۶ و ۱۲ ماه از شروع دارو تفاوت معنی‌داری نداشت (۱۱).

در مطالعه‌ی ایران‌منش و وکیلان که بر روی ۵۰ بیمار در سه گروه درمانی بتا- اینترفرون 1a (عضلانی)، بتا- اینترفرون 1a (زیر جلدی) و سینوکس انجام گرفت، ارتباط معنی‌داری بین داروها و تعداد عودها و عوارض مشاهده نشد (۱۲). در صورتی که در مطالعه‌ی حاضر، کلیه‌ی داروهای تجویز شده با داروی بتا- اینترفرون 1a (عضلانی) مقایسه شد و تأثیر داروها بر رخداد و تعداد حملات، تفاوت معنی‌داری نشان داد.

در مطالعه‌ای در همدان، اختلاف میانگین عود حملات بیماری در قبل و بعد از درمان در دو گروه بیماران بتا- اینترفرون 1a (عضلانی) و بتا- اینترفرون 1b از نظر آماری معنی‌دار نبود، اما داروی بتا- اینترفرون 1a (زیر جلدی) تأثیر بیشتری بر کاهش عود حملات بیماران داشت (۱۳). در این مطالعه نیز این داروها بر تعداد حملات اثر معنی‌داری نداشتند، تنها داروی بتا- اینترفرون 1a (عضلانی) نسبت به داروهای دیگر اثر بهتری در بروز حملات داشت.

در مطالعه‌ی نیک‌فر و همکاران، همه‌ی ترکیبات بتا- اینترفرون

پزشکی شهرکرد و مرکز تحقیقات علوم اعصاب دانشگاه علوم پزشکی اصفهان که بستر لازم را برای انجام این تحقیق فراهم کردند، تشکر و قدردانی می‌گردد.

### تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از بخشی از پایان‌نامه‌ی مقطع کارشناسی ارشد رشته‌ی آمار زیستی به شماره‌ی طرح ۲۴۲۳ می‌باشد. بدین وسیله، از معاونت پژوهشی و گروه آمار زیستی و اپیدمیولوژی دانشگاه علوم

### References

1. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2008; 372(9648): 1502-17.
2. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology* 1996; 46(4): 907-11.
3. Kremenchutzky M, Rice GP, Baskerville J, Wingerchuk DM, Ebers GC. The natural history of multiple sclerosis: A geographically based study 9: Observations on the progressive phase of the disease. *Brain* 2006; 129(Pt 3): 584-94.
4. Vosoughi R, Freedman MS. Therapy of MS. *Clin Neurol Neurosurg* 2010; 112(5): 365-85.
5. Nikfar S, Rahimi R, Abdollahi M. A meta-analysis of the efficacy and tolerability of interferon-beta in multiple sclerosis, overall and by drug and disease type. *Clin Ther* 2010; 32(11): 1871-88.
6. Goodin DS, Frohman EM, Garmany GP, Jr., Halper J, Likosky WH, Lublin FD, et al. Disease modifying therapies in multiple sclerosis: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines. *Neurology* 2002; 58(2): 169-78.
7. Barbero P, Verdun E, Bergui M, Pipieri A, Clerico M, Cucci A, et al. High-dose, frequently administered interferon beta therapy for relapsing-remitting multiple sclerosis must be maintained over the long term: the interferon beta dose-reduction study. *J Neurol Sci* 2004; 222(1-2): 13-9.
8. Kunze AM, Gunderson BW, Gleason PP, Heaton AH, Johnson SV. Utilization, cost trends, and member cost-share for self-injectable multiple sclerosis drugs--pharmacy and medical benefit spending from 2004 through 2007. *J Manag Care Pharm* 2007; 13(9): 799-806.
9. Palesh M, Jonsson PM, Jamshidi H, Wettermark B, Tomson G, Fredrikson S. Diffusion of interferon beta in Iran and its utilization in Tehran. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008; 17(9): 934-41.
10. Neelon B, O'Malley AJ, Smith VA. Modeling zero-modified count and semicontinuous data in health services research Part 1: Background and overview. *Stat Med* 2016; 35(27): 5070-93.
11. Chitsaz A, Ashtari F. Comparison of therapeutic effect of Cinnovex and Avonex in multiple sclerosis. Proceedings of the 6<sup>th</sup> International Iranian Congress of MS; 2009 Oct 15-16; Tabriz, Iran. [In Persian].
12. Iranmanesh F, Vakilian A. Comparison of Cinnovex, Avonex, and Rebif in treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. Proceedings of the 17<sup>th</sup> International Congress of Neurology and Clinical Electrophysiology of Iran; 2010 May 25-28; Tehran, Iran. [In Persian].
13. Mazdeh M, Afzali S, Jaafari MR. The therapeutic effect of Avonex, Rebif and Betaferon on EDSS and relapse in multiple sclerosis: A comparative study. *Acta Med Iran* 2010; 48(2): 83-8.
14. Wu X, Dastidar P, Kuusisto H, Ukkonen M, Huhtala H, Elovaara I. Increased disability and MRI lesions after discontinuation of IFN-beta-1a in secondary progressive MS. *Acta Neurol Scand* 2005; 112(4): 242-7.

## Comparison Effect of Prescription Drugs on the Occurrence and the Number of Attacks in Patients with Multiple Sclerosis

Marjan Jamalian<sup>1</sup>, Vahid Shaygannejad<sup>2</sup>, Soleiman Kheiri<sup>3</sup>, Morteza Sedehi<sup>4</sup>, Omid Mirmosayyeb<sup>5</sup>

### Original Article

#### Abstract

**Background:** Treatment has a major effect on attacks in patients with multiple sclerosis (MS). This study aimed to determine the effect of the type of used drug on occurrence and number of attacks in patients with multiple sclerosis.

**Methods:** In this cross-sectional study, 1815 patients with multiple sclerosis referred to Ayatollah Kashani hospital in Isfahan, Iran, whose information was recorded in iMED software and followed at least for 34 months, were included. The effect of the type of drug on occurrence and number of attacks was determined using Negative Binomial Hurdle model by R software.

**Findings:** The type of drug had a significant effect on the occurrence of attack; so that, compared to interferon beta-1a (muscle), interferon beta-1a (subcutaneous), fingolimod, glatiramer acetate and azathioprine were less effective, especially for relapsing-remitting types. Interferon beta-1b and glatiramer acetate had more and less effective on the occurrence of the attack in women and men, respectively. In women, fingolimod drugs, glatiramer acetate, and azathioprine had less effect on the number of attacks, respectively. The effect of age was significant on the occurrence and number of attacks in men and women, and both the recurrence and progressive clinical course.

**Conclusion:** Younger patients had more occurrences of attacks. Interferon beta-1a (muscle) has a better performance than other drugs in reducing occurrence of attacks. In women, patients taking interferon beta-1b had fewer attacks compared to patients taking interferon beta-1a (muscle). In men, patients taking interferon beta-1a (muscle) had fewer attacks than those taking glatiramer acetate.

**Keywords:** Multiple sclerosis, Treatment, Prescription drugs, Disease progression, Relapse

**Citation:** Jamalian M, Shaygannejad V, Kheiri S, Sedehi M, Mirmosayyeb O. **Comparison Effect of Prescription Drugs on the Occurrence and the Number of Attacks in Patients with Multiple Sclerosis.** J Isfahan Med Sch 2018; 35(454): 1557-63.

1- MSc Student, Department of Epidemiology and Biostatistics AND Student Research Committee, School of Public Health, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran

2- Professor, Isfahan Neurosciences Research Center, Alzahra Research Complex, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- Professor, Social Determinants of Health Research Center, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran

4. Assistant Professor, Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran

5. Student of Medicine, Student Research Committee, School of Medicine AND Isfahan Neurosciences Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

**Corresponding Author:** Soleiman Kheiri, Email: kheiri@hbi.ir