

## مقایسه‌ی نتایج درمانی و عوارض داروی Rebief و نوع بیوسیمیلار آن Recigen در درمان بیماران مبتلا به مولتیپل اسکلروز عودکننده

دکتر مسعود اعتمادی فر<sup>۱</sup>، دکتر شبنم سهیل نادر<sup>۲</sup>، دکتر سید محمد امیر شاه کرمی<sup>۳</sup>، علی مهرابی کوشکی<sup>۴</sup>

### چکیده

**مقدمه:** بیماری مولتیپل اسکلروز (Multiple sclerosis یا MS) شایع‌ترین بیماری دمیالینیزان سیستم اعصاب مرکزی است که بیشتر در خانم‌های جوان دیده می‌شود و باعث ناتوانی بیماران می‌گردد. این بیماری در ایران دارای شیوع به نسبت بالایی است. تاکنون داروهای مختلفی برای درمان این بیماری ارائه شده است. از جمله‌ی این داروها اینترفرون‌ها هستند که مطالعات متعددی پیرامون مزایای استفاده از آن‌ها انجام گرفته است. اما با توجه به قیمت بالای انواع خارجی این داروها، امکان تهیه و مصرف آن برای بسیاری از بیماران وجود ندارد. خوشبختانه به تازگی نوع ایرانی داروی ریبف بنام رسیژن توسط متخصصین داخلی تولید گردیده است ولی تاکنون مطالعه‌ی پیرامون اثرات درمانی و عوارض آن انجام نشده است. این مطالعه به منظور ارزشیابی اثر درمانی رسیژن در مقایسه با ریبف در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان انجام گرفت.

**روش‌ها:** این مطالعه یک کارآزمایی بالینی شاهددار تصادفی شده بود که در سال‌های ۱۳۸۸ و ۱۳۸۹ در مرکز آموزشی درمانی الزهرا (س) اصفهان به انجام رسید. در این مطالعه ۴۴ بیمار مبتلا به MS به دو گروه تقسیم گردیدند. گروه اول تحت درمان با داروی ریبف و گروه دوم تحت درمان با رسیژن قرار گرفتند. اطلاعات بیماران به وسیله‌ی پرسشنامه‌ای که به همین منظور تهیه شده بود جمع‌آوری شد و پس از ورود به رایانه توسط نرم‌افزار SPSS و استفاده از آزمون‌های آماری ANOVA،  $\chi^2$ ، Fisher's exact و Student-t تجزیه و تحلیل شد.

**یافته‌ها:** ۳۶ بیمار تا انتهای مطالعه حضور داشتند. در هر دو گروه مصرف‌کننده‌ی ریبف و رسیژن بهبودی معنی‌داری در ناتوانی بیماران دیده شد (P = ۰/۰۱۱). تفاوت معنی‌داری بین روند تغییرات (EDSS) Expanded disability status scale در دو گروه مشاهده نشد (P = ۰/۱۳). توزیع فراوانی دفعات عود در بین دو گروه تفاوت معنی‌دار نداشت (P = ۰/۰۶). حجم پلاک‌ها در طی دوره‌ی درمان در هر دو گروه کاهش معنی‌دار پیدا کرد (P < ۰/۰۰۱) ولی روند تغییرات بین دو گروه تفاوت معنی‌دار نداشت (P = ۰/۴۷).

**نتیجه‌گیری:** طبق نتایج به دست آمده از این مطالعه داروی رسیژن به اندازه‌ی ریبف در کاهش عود بیماری MS، میزان ناتوانی و همچنین کنترل پلاک‌های دمیالینه مؤثر بود. با توجه به این که عوارض دارویی قابل توجهی نیز در مصرف‌کنندگان مشاهده نشد همچنین نظر به قیمت متعادل این داروی ساخت داخل در مقایسه با ریبف، استفاده از آن در بیماران به جای ریبف توصیه می‌گردد.

**واژگان کلیدی:** مولتی پل اسکلروزیس، ریبف، رسیژن

### مقدمه

مشخص می‌شوند. سیستم عصبی محیطی (PNS) یا Peripheral nervous system) در این بیماری درگیر نمی‌شود و اغلب بیماران هیچ شواهدی از بیماری سیستمیک ندارند. اگر چه در قدیم این گروه بیماری

بیماری مولتیپل اسکلروز (Multiple sclerosis یا MS) با التهاب و تخریب انتخابی میلین موجود در سیستم عصبی مرکزی (central nervous system یا CNS)

\* این مقاله حاصل پایان‌نامه‌ی دستیار تخصصی در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان است.

<sup>۱</sup> استاد، گروه مغز و اعصاب، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

<sup>۲</sup> دستیار، گروه مغز و اعصاب، دانشکده‌ی پزشکی و مرکز تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

<sup>۳</sup> مشاور امور پژوهشی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

<sup>۴</sup> مشاور آمار و اپیدمیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: دکتر شبنم سهیل نادر

Email: ssoheilnader@yahoo.com

حملات را در بیماران MS تا حد ۳۳ درصد کاهش می‌دهد (۱۱). همچنین شاخص‌های شدت بیماری از قبیل پیشرفت (Expanded disability status scale) یا EDSS) و بار بیماری ثبت شده به وسیله‌ی MRI را بهبود می‌بخشد. تأثیرگذاری INF-β1a در بیماران Secondary progressive multiple sclerosis (SPMS) کمتر از بیماران MS عود کننده-بهبود یابنده Relapsing remitting multiple sclerosis) یا RRMS) قابل قبول است. تجویز INF-β باید در بیماران مبتلا به RRMS یا SPMS به همراه دوره‌های عود در نظر گرفته شود. در بیماران مبتلا به SPMS که فاقد دوره‌های عود هستند کارایی دارو به اثبات نرسیده است. به نظر می‌رسد که کارایی دوزهای بالاتر INF-β اندکی بیشتر است، اما احتمال بیشتری نیز برای ایجاد آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده وجود دارد که ممکن است فواید بالینی را کاهش دهند.

با معرفی اینترفرون بتا به عنوان یکی از ترکیبات دارویی مؤثر در درمان بیماران مبتلا به MS کارآزمایی‌های بالینی متعددی پیرامون آن انجام شده است. اولین بار در سال ۱۹۹۲ گروهی از پژوهش‌گران نشان دادند که استفاده از اینترفرون β1b (8MIU) می‌تواند موجب کاهش حملات و تعداد پلاک‌های MRI نسبت به گروه شاهد شود (۷).

مطالعات بعدی اثربخشی Avonex را در جلوگیری از عود، میزان ناتوانی و ضایعات MRI به اثبات رسانید. Avonex در مطالعه‌ی Pivotal طی دو سال باعث کاهش عود در ۳۸ درصد بیماران در مقایسه با ۲۶ درصد در گروه شاهد شده بود. پلاک‌های Enhance شونده نیز پس از دو سال در گروهی که دارو دریافت نموده بودند ۷۵ درصد نسبت به گروه شاهد کاهش داشت (۸).

شامل تعداد زیادی از بیماری‌های سیستم عصبی بود اما امروزه اختلالات میلین شامل تعداد محدودی از این بیماری‌ها است که در رأس آن‌ها MS می‌باشد.

MS در زنان تقریباً ۲-۳/۵ برابر شایع‌تر از مردان است. سن شروع بیماری به طور تیپیک بین ۲۰-۴۰ سالگی است (در مردان اندکی بالاتر از زنان است). به طور نادر ممکن است بیماری حتی در سنین زیر ۱۰ سالگی یا بالای ۵۰ سالگی نیز روی دهد (۴-۱).

تاکنون درمان قطعی برای این بیماری ارائه نشده است ولی درمان فعلی MS را می‌توان به چند دسته تقسیم نمود:

- ۱- درمان حملات حاد به هنگامی که روی می‌دهند.
- ۲- درمان با داروهای تعدیل‌کننده‌ی بیماری که فعالیت بیولوژیک MS را کاهش می‌دهند.
- ۳- درمان علامتی

درمان‌هایی که موجب میلینیزه شدن مجدد یا ترمیم نورونی می‌شوند در حال حاضر وجود ندارند، اما می‌توانند بسیار مطلوب باشند. گلوکوکورتیکوئیدها جهت درمان اولین حملات یا تشدیدهای حاد بیماری به کار می‌روند (۵).

در خصوص درمان‌های تعدیل‌کننده‌ی بیماری تاکنون چندین دارو ارائه شده است که شش مورد از آن‌ها شامل Interferon-β1a یا INF-β1a (Avonex)، INF-β1a (Rebief)، INF-β1b (Berason)، گلاتیرامراتات (Copaxone)، ناتالیزوماب، میتوکساترون در ایالات متحده تأیید شده‌اند (۱۰-۵).

INF-β1a یک اینترفرون کلاس I است که در ابتدا بر اساس خواص ضد ویروسی خود شناسایی شد. با این وجود، تأثیرگذاری آن در MS ممکن است حاصل خواص تعدیل‌کننده‌ی ایمنی آن می‌باشد. این دارو میزان

مطلع شدند و فرم رضایت‌نامه‌ی آگاهانه شرکت در مطالعه را تکمیل نمودند. این مطالعه در کلینیک MS بیمارستان الزهرا (س) انجام گرفت. زمان مطالعه از فروردین ماه ۱۳۸۸ تا اسفند ماه ۱۳۸۹ بود.

معیارهای ورود به مطالعه شامل ابتلا به MS کلینیکی قطعی بر اساس معیارهای Mc Donald (۱۴)، دامنه‌ی سنی ۵۰-۱۸ سال، EDSS بین ۰-۴، عدم دریافت درمان برای MS قبل از این مطالعه و داشتن حداقل دو حمله در یک سال اخیر بودند. معیارهای خروج از مطالعه نیز ابتلا به هر نوع بیماری که بر توانایی شناخت و حافظه و یا حس و حرکت بیمار تأثیرگذار بود، عدم طی دوره‌ی پیگیری توسط بیمار و عدم رضایت فرد برای شرکت در مطالعه بود.

در این مطالعه، مشخصات اصلی بیماران شامل نام، سن، جنس، تحصیلات و سایر مشخصات دموگرافیک، علائم بالینی و EDSS بیمار در پرسشنامه‌های مخصوص ثبت گردید.

بیماران پس از توضیحات لازم و توجیه کامل توسط مجریان طرح و اخذ رضایت‌نامه‌ی کتبی به روش تخصیص تصادفی در یکی از دو گروه درمانی، قرار داده شدند. گروه اول، تحت درمان با Rebief و گروه دوم تحت درمان با Recigen قرار گرفتند. نوع دارو با اسامی A و B مشخص شد و به بیماران داده شد (بیماران از نوع داروی مصرفی که ریف یا رسیژن بود اطلاعی نداشتند). قبل از شروع درمان، یک نوبت Brain MRI با و بدون تزریق و تست‌های روتین شامل شمارش سلول‌های خونی (Cell blood count) یا CBC)، آنزیم‌های کبدی، B-HCG (در موارد مورد نیاز)، اوره (Blood urea nitrogen یا BUN) و کراتینین (Cr) انجام شد. بیماران در طول دوره به

ریف یک از دو فرمولاسیون در دسترس INF- $\beta$ 1a با وزن مولکولی و ساختمان مشابه اینترفرون بتای بدن است. این دارو به صورت تزریق زیر جلدی در دوزهای ۲۲ و ۴۴ میکروگرم سه بار در هفته تجویز می‌گردد (۱۲).

از جمله عوارض جانبی اینترفرون‌ها اثرات هماتولوژیک، تأثیر بر آنزیم‌های کبدی، واکنش محل تزریق، سردرد، افسردگی، سندروم Flu-like و خستگی است. در این میان خستگی و افسردگی در بتافرون به طور واضحی با قطع درمان همراه بوده‌اند (۱۳).

میزان بروز عوارض ریف در مطالعات مختلف، متغیر بوده است که از آن جمله می‌توان به واکنش محل تزریق در ۸۵ درصد موارد، اختلالات کبدی در ۱۸ درصد، اختلالات گلوبول‌های سفید در ۱۳/۶ درصد و سندروم Flu-like در ۴۵ درصد موارد اشاره نمود که این میزان‌ها در مقایسه با فرمولاسیون دیگر INF- $\beta$ 1a (Avonex) متفاوت است (به ترتیب ۳۳ درصد، ۱۰ درصد، ۵۰/۳ درصد و ۵۳ درصد) (۱۱).

با توجه به قیمت بالای انواع خارجی این داروها، امکان تهیه و مصرف آن برای بسیاری از بیماران وجود ندارد. خوشبختانه به تازگی نوع ایرانی داروی ریف بنام رسیژن توسط متخصصین داخلی تولید گردیده است. این مطالعه به منظور ارزشیابی اثر درمانی رسیژن در مقایسه با ریف در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان انجام گرفت.

### روش‌ها

این مطالعه یک کارآزمایی بالینی تصادفی شده‌ی دو سو کور بود که در آن ۴۴ بیمار مبتلا به RRMS وارد شدند. تمامی بیماران، قبل از انجام مطالعه از روند اجرای آن

طبیعی شده بود و درمان در آن‌ها تداوم یافت، ولی ۲ نفر از گروه رییف و ۱ نفر از گروه رسیژن به دلیل عدم کاهش آنزیم‌های کبدی در طی ۴ هفته بعد از قطع دارو، از مطالعه خارج گردیدند. در نهایت ۱۹ بیمار مبتلا به MS تحت درمان با Rebief و ۱۷ بیمار تحت درمان با recigen از نظر سیر درمان و EDSS به مدت دو سال تحت پیگیری شدند.

میانگین مدت حضور در مطالعه در گروه رییف  $3/4 \pm 22/1$  ماه و در گروه رسیژن  $4 \pm 22$  ماه بود ( $P = 0/91$ ).

میانگین سن بیماران مورد مطالعه  $30/5 \pm 7/6$  سال با دامنه‌ی ۱۹-۴۶ سال بود. میانگین سن بیماران گروه رییف و رسیژن به ترتیب  $8/29 \pm 30/13$  و  $7/1 \pm 30/93$  سال بود ( $P = 0/78$ ).

از نظر جنس، ۲۸ نفر (۷۷/۸ درصد) از بیماران مورد مطالعه زن و ۸ نفر (۲۲/۲ درصد) مرد بودند. در گروه رییف ۷۸/۹ درصد و در گروه رسیژن ۷۶/۵ درصد از بیماران زن بودند ( $P > 0/05$ ).

قبل از درمان میانگین EDSS در کل بیماران مورد مطالعه  $1/32 \pm 2/27$  بود. همچنین شدت ناتوانی در گروه رییف و رسیژن قبل از درمان به ترتیب  $1/04 \pm 2/03$  و  $1/59 \pm 2/54$  بود و طبق آزمون Student-t تفاوت معنی‌داری بین دو گروه وجود نداشت ( $P = 0/31$ ).

میانگین شدت ناتوانی در ماه ۳، ۶، ۹، ۱۲، ۱۵، ۱۸، ۲۱ و ۲۴ بعد از شروع مطالعه در جدول ۱ نشان داده شده است. انجام Repeated measure ANOVA نشان داد در هر دو گروه بهبودی معنی‌داری در ناتوانی بیمار ایجاد گردیده است ( $P = 0/011$ ). ولی تفاوت معنی‌داری در روند تغییرات EDSS بین دو گروه

صورت ماهیانه توسط متخصص مغز و اعصاب و رزیدنت مغز و اعصاب که از نوع داروهای مصرفی اطلاع نداشتند معاینه شدند و از نظر نمره‌ی EDSS، بروز عوارض و بروز عود بررسی گردیدند.

آزمایشات در ماه اول به صورت هفتگی و سپس ماهیانه تکرار شد و هر ۶ ماه، Brain MRI مجدد گرفته شد. بیماران به مدت ۲ سال پیگیری شدند. MRIهای انجام شده، توسط پزشک متخصص اعصاب و رادیولوژیست طرح از نظر تعداد پلاک‌ها و تعداد پلاک‌های Enhance شده و نیز اندازه‌ی پلاک‌ها، بررسی شدند. همچنین آزمایشات بیماران نیز مورد بررسی قرار گرفتند. پس از جمع‌آوری داده‌ها، اطلاعات با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۸ (version 18, SPSS Inc., Chicago, IL) و آزمون‌های ANOVA،  $\chi^2$ ، Fisher's exact و Student-t تجزیه و تحلیل شد.

مقدار P کمتر از ۰/۰۵ از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد و سپس نتایج مطالعه گزارش گردید. این مطالعه در مرکز بین المللی [www.Irct.ir](http://www.Irct.ir) ثبت شده است.

### یافته‌ها

در این مطالعه ۴۴ بیمار مبتلا به MS انتخاب و به روش تخصیص تصادفی به دو گروه دریافت‌کننده‌ی رییف و رسیژن تقسیم گردیدند. ۵ بیمار به دلیل عدم همکاری در طی دو هفته‌ی اول از مطالعه خارج شدند. همچنین در مدت مطالعه، ۳ نفر از گروه رسیژن و ۴ بیمار از گروه رییف دارای آزمون‌های کبدی مختل شدند (بیش از ۳ برابر طبیعی) که در این بیماران دارو قطع شد و تست‌های کبدی تکرار گردید که در ۴ نفر

مشاهده نشد ( $P = 0/13$ ). در شکل ۱ نیز روند تغییرات EDSS در طول دوره‌ی درمان در دو گروه نشان داده شده است.

از نظر عود، در طی دوره‌ی درمان، در گروه رییف و رسیژن به ترتیب ۱۶ و ۱۲ نفر فاقد عود بودند. ۵ بیمار نیز یک بار عود داشتند که ۲ نفر آنان از گروه رییف و ۳ نفر از گروه رسیژن بودند (۱۰/۵ درصد در مقابل ۱۷/۶ درصد). ۳ بیمار نیز دو بار عود داشتند که ۱ نفر از گروه رییف و ۲ نفر از گروه رسیژن بودند (۵/۳ درصد در

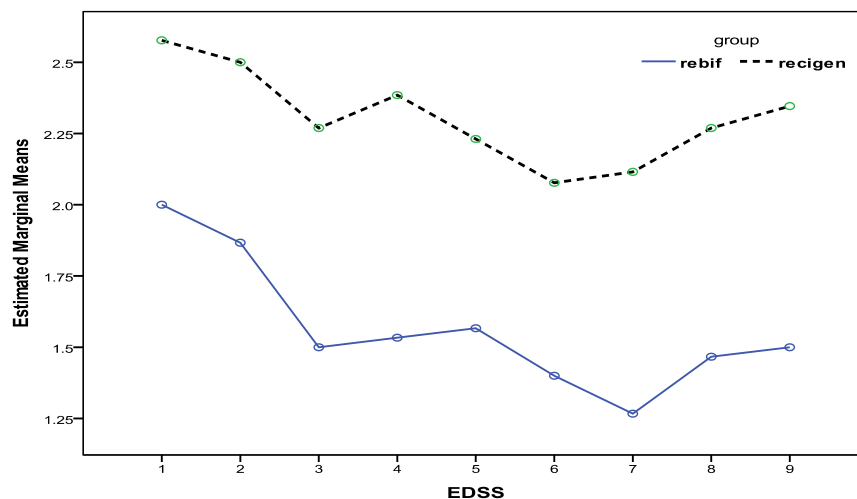
مقابل ۱۱/۸ درصد) ولی بر حسب آزمون Fisher's exact، توزیع فراوانی دفعات عود در بین دو گروه تفاوت معنی‌دار نداشت ( $P = 0/6$ ) (جدول ۲).

در جدول ۳، میانگین حجم پلاک‌های دمیینه در دو گروه نشان داده شده است. در اولین MRI که در ابتدای مطالعه در این بیماران انجام گرفت میانگین حجم پلاک‌ها در دو گروه رییف و رسیژن به ترتیب  $9392 \pm 11190$  و  $15352 \pm 19874$  میلی‌متر مکعب بود و تفاوت معنی‌داری بین دو گروه مشاهده نشد.

جدول ۱. میانگین و انحراف معیار (EDSS) Expanded disability status scale در طوی مدت پیگیری در دو گروه

زمان	گروه	رییف	رسیژن	کل
ابتدای مطالعه		$2 \pm 1/07$	$2/58 \pm 1/64$	$2/27 \pm 1/37$
سه ماه بعد		$1/87 \pm 1/14$	$2/5 \pm 1/76$	$2/16 \pm 1/47$
شش ماه بعد		$1/5 \pm 0/93$	$2/27 \pm 1/8$	$1/86 \pm 1/43$
۹ ماه بعد		$1/53 \pm 0/95$	$2/39 \pm 1/46$	$1/93 \pm 1/27$
۱۲ ماه بعد		$1/57 \pm 0/9$	$2/23 \pm 1/44$	$1/88 \pm 1/2$
۱۵ ماه بعد		$1/4 \pm 1/07$	$2/08 \pm 1/79$	$1/71 \pm 1/46$
۱۸ ماه بعد		$1/27 \pm 1/08$	$2/1 \pm 1/52$	$1/66 \pm 1/35$
۲۱ ماه بعد		$1/47 \pm 1/29$	$2/27 \pm 1/41$	$1/84 \pm 1/38$
۲۴ ماه بعد		$1/5 \pm 1/25$	$2/35 \pm 1/38$	$1/89 \pm 1/36$

$P = 0/13$



شکل ۱. روند تغییرات (EDSS) Expanded disability status scale در طول دوره‌ی درمان در دو گروه

جدول ۲. توزیع فراوانی عود در دو گروه مورد مطالعه

عود	گروه		ریبف		رسیژن		جمع	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد
بدون عود	۱۶	۸۴/۲	۱۲	۷۰/۶	۲۸	۷۷/۸		
یک بار	۲	۱۰/۵	۳	۱۷/۶	۵	۱۳/۹		
دو بار	۱	۵/۳	۲	۱۱/۸	۳	۸/۳		
جمع	۱۹	۱۰۰	۱۷	۱۰۰	۳۶	۱۰۰		

P = ۰/۶

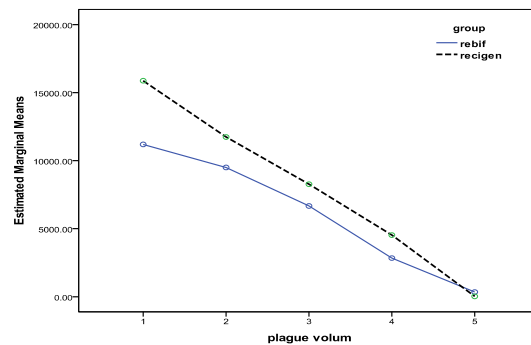
جدول ۳. میانگین و انحراف معیار حجم پلاک‌های دمیلینه در طی مدت درمان در دو گروه

MRI	گروه	ریبف	رسیژن	کل
نوبت اول		۱۱۱۹۰ ± ۹۳۹۲	۱۵۸۷۴ ± ۱۵۳۵۲	۱۳۳۷۶ ± ۱۲۵۲۷
نوبت دوم		۹۴۹۹ ± ۸۸۸۶	۱۱۷۳۶ ± ۱۵۲۹۷	۱۰۵۴۳ ± ۱۲۱۲۵
نوبت سوم		۶۶۷۰ ± ۴۸۴۸	۸۲۶۹ ± ۱۱۰۰۳	۷۴۱۶ ± ۸۱۹۱
نوبت چهارم		۲۸۴۰ ± ۳۵۶۸	۴۵۳۲ ± ۱۱۱۰۱	۳۶۳۰ ± ۷۹۱۰
نوبت پنجم		۳۴۷ ± ۱۰۹۸	۲۵ ± ۵۹	۱۹۷ ± ۸۰۷

P=۰/۴۷

در شکل ۳، مجموع پلاک‌های فعال در طول مدت مطالعه در بین دو گروه نشان داده شده است. در اولین MRI که در آغاز مطالعه انجام گرفت مجموع پلاک‌های فعال در گروه ریبف ۱۹ عدد و در گروه رسیژن ۱۴ عدد بود. در دومین MRI تعداد پلاک‌های فعال در گروه ریبف ثابت ماند و در گروه رسیژن به ۱۵ عدد رسیده بود. در MRI سوم، از گروه ریبف ۳ مورد و از گروه رسیژن ۴ مورد از پلاک‌های فعال کاسته شده بود. در چهارمین MRI از گروه ریبف ۷ مورد و از گروه رسیژن نیز ۷ مورد از پلاک‌های فعال کاسته شده و بالاخره در پنجمین MRI انجام گرفته از گروه ریبف ۷ مورد و از گروه رسیژن ۳ مورد از پلاک‌های فعال کاسته شده بود. در عین حال انجام آزمون Repeated measure ANOVA بر روی داده‌های به دست آمده نشان داد که روند کاهش تعداد پلاک‌های فعال در طی مدت مطالعه در بین دو گروه

انجام آزمون Repeated measures ANOVA بر روی داده‌های مذکور نشان داد حجم پلاک‌ها در طی دوره‌ی درمان در هر دو گروه کاهش معنی‌دار پیدا کرده است ( $P < ۰/۰۰۱$ ) ولی روند تغییرات دو گروه تفاوت معنی‌دار نداشت ( $P = ۰/۴۷$ ). در شکل ۲ روند تغییرات حجم پلاک‌های دمیلینه در طی دوره‌ی درمان در دو گروه نشان داده شده است.



شکل ۲. روند تغییرات حجم پلاک‌های دمیلینه در طی دوره‌ی درمان در دو گروه

می‌باشد. انجام آزمون Student-t بر روی داده‌های به دست آمده نشان داد که تفاوت معنی‌داری بین دو گروه از نظر عوارض مذکور وجود نداشت ( $P > 0/05$ ).

در شکل ۴ نیز مجموع بار مشاهده‌ی عوارض دارویی در دو گروه نشان داده شده است.

لازم به ذکر است آنتی‌بادی خنثی‌کننده‌ی دارو (Neutralizing antibody) در پایان سال اول درمان چک شد که نتیجه‌ی آن در هیچ کدام از بیماران دو گروه، مثبت نبود.

تفاوت معنی‌دار نداشت ( $P = 0/67$ )، در صورتی که روند کاهش تعداد پلاک فعال در هر دو گروه معنی‌دار بود ( $P < 0/05$ ).

در جدول ۴ میانگین عوارض دارویی مشاهده شده در طی مدت مطالعه بر حسب دفعات مشاهده نشان داده شده است که شامل میانگین تعداد واکنش محل تزریق، بروز سندروم flu-like بعد از انجام تزریق، گزارش افسردگی در هر ویزیت به وسیله‌ی بیمار، گزارش سر درد در هر ویزیت و تعداد دفعات غیر طبیعی بودن تست‌های کبدی به تفکیک دو گروه



شکل ۳. توزیع فراوانی تعداد پلاک فعال در طی مدت مطالعه در دو گروه

جدول ۴. میانگین و انحراف معیار عوارض دارویی مشاهده شده در دو گروه

مقدار P	Rebif	Recigen	گروه	عارضه
۰/۷۷	۹/۶۳ ± ۶	۹ ± ۶/۷		واکنش محل تزریق
۰/۳۸	۸/۳۷ ± ۶/۳۴	۶/۴۷ ± ۶/۴۸		سندرم Flu like
۰/۰۸۴	۱/۴۷ ± ۱/۸۱	۲/۸۲ ± ۲/۷		افسردگی
۰/۵۴	۷/۸۴ ± ۵/۵۶	۶/۷۱ ± ۵/۴۶		سر درد
۰/۵۸	۱/۳۲ ± ۱/۲۹	۱/۰۶ ± ۱/۴۸		اختلال تست‌های کبدی



شکل ۴. توزیع فراوانی بار مشاهده‌ی عوارض دارویی در دو گروه ریپف و رسیژن

## بحث

هدف کلی از انجام این مطالعه مقایسه‌ی نتایج درمانی داروی Rebief و Recigen در درمان بیماران ۱۸ تا ۵۰ ساله‌ی مبتلا به RRMS مراجعه‌کننده به مراکز آموزشی-درمانی شهر اصفهان طی سال‌های ۱۳۸۸ و ۱۳۸۹ بود.

میانگین مدت حضور در مطالعه در دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت. مدت مداخله یکی از عوامل تأثیرگذار در درمان و میزان بهبودی است که ممکن است در این مطالعه دارای اثر مخدوش‌کننده باشد ولی چون بین دو گروه تفاوت معنی‌داری وجود نداشت، این احتمال به حداقل رسیده است.

تفاوت معنی‌داری در میانگین سن بیماران بین دو گروه مشاهده نشد. همچنین توزیع جنسی در دو گروه متفاوت نبود بنابراین اثر مخدوش‌کنندگی سن و جنس در تحریف نتایج، در این مطالعه وجود نداشت.

طبق نتایج این مطالعه هر دو داروی ریپف و

رسیژن دارای تأثیر معنی‌داری در کاهش سطح ناتوانی بیماران مبتلا به MS بودند. البته اثر درمانی ریپف در کنترل بیماری و بهبود در وضعیت ناتوانی بیماران در مطالعات متعددی به اثبات رسیده است و نیازمند بررسی مجدد نیست ولی با توجه به این که داروی رسیژن توسط متخصصین داخلی ساخته شده است و در دسترس بیماران قرار گرفته است، لازم بود تا اثر درمانی آن در چندین کارآزمایی بالینی مورد ارزیابی قرار گیرد. نتایج به دست آمده از این مطالعه حاکی از این بود که داروی رسیژن توانست در بهبود وضعیت بیماری و ناتوانی حداقل به میزان ریپف مؤثر باشد.

عود بیماری دیگر مولفه‌ای است که در درمان دارویی MS بسیار با اهمیت می‌باشد. در این مطالعه تعداد بیماران فاقد عود در گروه ریپف و رسیژن به ترتیب ۱۶ و ۱۲ نفر بودند و تنها ۵ بیمار یک بار عود داشتند و توزیع فراوانی دفعات عود در بین دو گروه تفاوت معنی‌دار نداشت. بنابراین داروی رسیژن به



فراوانی بروز عوارض دارویی در طی مدت مطالعه شامل واکنش محل تزریق، بروز سندروم Flu-like بعد از انجام تزریق، افسردگی، سردرد و غیر طبیعی بودن تست‌های کبدی تفاوت معنی‌داری در دو گروه نداشت. قابل ذکر است در هیچ یک از بیماران دو گروه عوارض خونی مشاهده نشد.

لازم به ذکر است آنتی‌بادی خنثی‌کننده‌ی دارو (Neutralizing antibody) در پایان سال اول درمان چک شد که در هیچ کدام از بیماران دو گروه، مثبت نبود. مطالعات انجام گرفته در دیگر مناطق جهان آمارهای مختلفی از وضعیت آنتی‌بادی مذکور گزارش کرده‌اند. به عنوان مثال در یک مطالعه‌ی انجام شده توسط Al.sabbagh ۱۴-۱۲ درصد بیماران تحت درمان با ریفیف NAb مثبت بودند (۱۵).

نتایج این مطالعه نشان داد که اثربخشی داروی رسیژن در کاهش عود بیماری MS، میزان ناتوانی و همچنین کنترل پلاک‌های دمی‌لینه مشابه ریفیف بود. از آن جایی که عوارض دارویی مصرف این دارو نیز مشابه ریفیف بود و نیز قیمت متعادل این داروی ساخت داخل در مقایسه با ریفیف، استفاده از آن در بیماران به جای ریفیف توصیه می‌گردد.

اندازه‌ی ریفیف در کنترل دفعات عود بیماری مؤثر بوده است.

تأثیر داروی مورد استفاده در کنترل پلاک‌های فعال دمی‌لینه و جلوگیری از فعال شدن پلاک‌های جدید از دیگر ویژگی‌هایی است که داروی رسیژن به اندازه‌ی داروی ریفیف در کنترل آن‌ها مؤثر بود. در اولین MRI که در ابتدای مطالعه در این بیماران انجام گرفت میانگین حجم پلاک‌ها در دو گروه ریفیف و رسیژن به ترتیب  $9392 \pm 11190$  و  $15352 \pm 19874$  میلی‌متر مکعب بوه و تفاوت معنی‌داری بین دو گروه مشاهده نشد ولی در طی مطالعه و با انجام MRI‌های بعدی مشخص گردید که در هر دو گروه ریفیف و رسیژن حجم پلاک‌های دمی‌لینه کاهش معنی‌دار پیدا کرد و روند تغییرات حجم پلاک در هر دو گروه مشابه بود. از نظر تعداد پلاک‌های فعال نیز در طی مدت درمان از تعداد پلاک‌های فعال به طور متوالی کاسته شد و این روند کاهش در هر دو دارو تداوم یافت و بین گروه تفاوت معنی‌داری نبود، در صورتی که روند کاهش تعداد پلاک فعال در هر دو گروه معنی‌دار بود. از این رو تأثیر داروی رسیژن در کاهش تعداد پلاک‌های فعال دمی‌لینه نیز قابل توجه بود.

## References

1. Mouzat L. Principal nervous disorders. Rev Infirm 2006; (121): 17-21. [In French]
2. Botzel K, Straube A. Neurology: current advances 2006. Dtsch Med Wochenschr 2006; 131(25-26): 1481-4. [In German]
3. Pugliatti M, Rosati G, Carton H, Riise T, Drulovic J, Vecsei L, et al. The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. Eur J Neurol 2006; 13(7): 700-22.
4. Miszkil KA, Thompson AJ, Plant GT, Miller DH. The epidemiology of multiple sclerosis. Am J Epidemiol 2006; 14(4): 363-9.
5. Rudick RA, Cohen JA, Weinstock-Guttman B, Kinkel RP, Ransohoff RM. Management of multiple sclerosis. N Engl J Med 1997; 337(22): 1604-11.
6. Stuifbergen AK, Blozis SA, Harrison TC, Becker HA. Exercise, functional limitations, and quality of life: A longitudinal study of persons with multiple sclerosis. Arch Phys Med Rehabil 2006; 87(7): 935-43.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
  10. Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J. *Bradley's Neurology in Clinical Practice*. 6th ed. Elsevier; 2008. p. 1606-7.
  11. Stachowiak J. Rebif for Multiple Sclerosis Treatment. [cited 2009 Jul 21]. Available from: <http://ms.about.com/od/treatments/a/rebif.htm>.
  12. 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.
  13. Neill LK, Goodin DS, Goodkin DE, Hauser SL. Side effect profile of interferon beta-1b in MS: results of an open label trial. *Neurology* 1996; 46(2): 552-4.
  14. Hemmer B, Nessler S, Zhou D, Kieseier B, Hartung HP. Immunopathogenesis and immunotherapy of multiple sclerosis. *Nat Clin Pract Neurol* 2006; 2(4): 201-11.
  15. Al.sabbagh A. Neutralizing antibodies in MS therapy: reviewing the rebif experience. *Neurology*. 2007. 69(7): 1210-15.

## Comparison of the Efficacy and Side Effects of IFN Beta 1-a (Rebif) and a Biosimilar Product (Recigen) in Patients with Multiple Sclerosis

Masoud Etemadifar MD<sup>1</sup>, Shabnam Soheilnader MD<sup>2</sup>,  
Seyed Mohammad Amir Shahkarami MD<sup>3</sup>, Ali Mehrabi Kooshki MSc<sup>4</sup>

### Abstract

**Background:** Multiple Sclerosis, or MS, is a chronic demyelinating disorder of the central nervous system affecting over 400,000 people in the US and 2 million individuals worldwide. MS often results in severe disability. Unfortunately, the etiology of multiple sclerosis is unknown and there is no known cure for the disease, and treatments are modest at best. Although, many drugs were found and produced for the treatment of MS, such as Rebif, Avonex and etcetera, these drugs are often very expensive. Recigen, which is an Iranian biosimilar product, is the same as Rebif. In this study we compared the efficacy and side effects of Rebif and Recigen in the treatment of MS.

**Methods:** In a randomized clinical trial 44 patients with EDSS between 0-4 were enrolled and divided into two groups. Of these patients 36 were followed up to the end of the study. The first group was treated by Rebif and the second was treated by Recigen for 24 months. During the study, EDSS, Relapses drug complications, active plaques and plaque volume were studied and recorded in a special form. Finally all data were entered into the computer and analyzed by SPSS software. The chi-square, student's t-test and repeated measures ANOVA were used for data analysis.

**Findings:** According to the results of this study the trend of EDSS between two groups was the same, and there was no statistical difference between the two groups ( $P = 0.13$ ). Moreover, no statistical difference was seen between the two groups in relapse number ( $P = 0.6$ ). In addition, the plaque volume in both groups decreased, but there was no difference between the two groups.

**Conclusion:** The results of this study showed that Recigen is as effective as rebif and has no significant side effects.

**Keywords:** Multiple sclerosis, Rebif, Recigen

\* This paper is derived from a specialty thesis in Isfahan University of Medical Sciences.

<sup>1</sup> Professor, Department of Neurology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

<sup>2</sup> Resident, Department of Neurology, School of Medicine And Student Research committee, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

<sup>3</sup> Research Coordinator, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

<sup>4</sup> Medical Statistics consultant, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

**Corresponding Author:** Shabnam Soheilnader MD, Email: ssoheilnader@yahoo.com