

بررسی عوامل مؤثر در پاسخ بالینی به اینترفرون بتا *1a* عضلانی در بیماران مبتلا به مولتیپل اسکلروز همراه با عود و خاموشی

دکتر ناهید بلادی مقدم^{۱*}، دکتر عیسی بخشنده مقدم^۲، دکتر سمیه باقی زاده^۳، دکتر هیوا امجدی^۳

^۱ گروه نورولوژی، بیمارستان حسین(ع)، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

^۲ متخصص نورولوژی

^۳ دستیار نورولوژی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

چکیده

سابقه و هدف: با توجه به شیوع و اهمیت درمان بیماران مبتلا به مولتیپل اسکلروز همراه با عود و خاموشی (RRMS) و آمار متفاوت از نتایج درمان با اینترفرون بتا *1a* (*IFN-β1a*) عضلانی و مشخص نبودن فاکتورهای دموگرافیک و بالینی مرتبط با نتایج درمان و عدم گزارش از تجربه آن در کشور ما و به منظور تعیین تأثیر *IFN-β1a* عضلانی بر مولتیپل اسکلروز همراه با عود و خاموشی و فاکتورهای مرتبط با درمان، این تحقیق روی مراجعین بیمارستان امام حسین(ع) در سال‌های ۱۳۸۵-۱۳۸۴ انجام گرفت.

روش بررسی: تحقیق به روش کارآزمایی بالینی از نوع مقایسه قبل و بعد روی ۶۳ بیمار انجام گرفت. تشخیص بیماری بر اساس *Revised McDonald Criteria 2005* بوده و وضعیت پایه بیماران از نظر تظاهرات اولیه بیماری، تعداد حملات، فاصله شروع بیماری تا شروع درمان و نمره وضعیت ناتوانی گسترده (EDSS) بررسی گردید. *IFN-β1a* عضلانی ساخت شرکت *Biogen* با دوز ۳۰ میکروگرم در هفته به مدت ۱۸ ماه تجویز شد. بیماران حداقل ۱۸ ماه پیگیری شدند و دوباره شاخص‌های EDSS و تعداد حملات بررسی شدند. در صورتی که بیمار طی ۱۸ ماه حداکثر یک حمله داشته و یا EDSS بیماران ثابت مانده یا کاهش پیدا می‌کرد به عنوان درمان تلقی شده و تأثیر درمان با آزمون مک نمار و نقش عوامل مرتبط با درمان با آزمون‌های کای دو، *t* و من ویتنی *U* مورد قضاوت قرار گرفت.

یافته‌ها: از ۶۳ بیمار مورد بررسی در سنین ۵۰-۱۸ سال، ۳۰ نفر (۴۷/۶ درصد) بهبود پیدا کردند. سن بیماران نقشی در نتیجه درمان نداشت. بیماری در زنان، مدت کمتر ابتلا تا شروع درمان، تعداد حملات کمتر و EDSS پایین‌تر قبل از درمان بر درمان تأثیرگذار بود.

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد این دارو به ویژه در برخی بیماران با علائم نوریت اپتیک و اختلالات حسی، مدت کمتر شروع بیماری تا شروع درمان، حملات کمتر قبل از درمان و EDSS کمتر قبل از شروع درمان مؤثر است.

واژگان کلیدی: اینترفرون بتا *1a*، مولتیپل اسکلروز همراه با عود و خاموشی، نمره وضعیت ناتوانی گسترده.

مقدمه

یکی از علل ناتوانی بالغین جوان می باشد (۱). این بیماری از نظر سیر به ۴ دسته تقسیم می‌شود (۲):

۱. بیماری همراه با عود و خاموشی (Relapsing-Remitting) (RRMS)
۲. بیماری پیشرونده ثانویه (Secondary Progressive)
۳. بیماری پیشرونده همراه با عود (Progressive Relapsing)
۴. بیماری پیشرونده اولیه (Primary Progressive)

بیماری مولتیپل اسکلروز (Multiple Sclerosis: MS) شایع‌ترین بیماری دمیالینیزه کننده سیستم عصبی مرکزی و

آدرس نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، بیمارستان حسین(ع)، بخش نورولوژی، دکتر ناهید بلادی مقدم (e-mail: nbeladi@sbm.ac.ir)

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۹/۷/۸

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۸۹/۹/۲۹

همراه با تب نباشد و قبل از آن نیز به مدت حداقل ۳۰ روز ثبات علائم داشته باشد)، عدم ابتلا به بیماری‌های مزمن دیگر و بدخیمی‌ها، عدم تصمیم به بارداری و نبودن در دوران شیردهی در خانم‌ها، عدم ابتلا به صرع، عدم ابتلا به افسردگی و نداشتن مشکل از نظر پیگیری طی مطالعه بود.

در صورت پیشرفت ناتوانی علیرغم مصرف دارو به مدت حداقل ۶ ماه، نیاز به حداقل دو دوره درمان با کورتیکواستروئید علیرغم مصرف دارو به مدت یک سال، ابتلا به فرم شدید افسردگی یا افکار خودکشی، بیشتر بودن حملات حاد سالانه در طول مصرف دارو نسبت به سال قبل از درمان و عدم همکاری در مصرف منظم و مداوم دارو، بیماران از مطالعه خارج می‌شدند.

عده‌های قبلی بیمار با شرح حال دقیق از بیمار و اطلاعات درج شده در پرونده قبلی بیمار اثبات گردید. بیماران سپس تحت درمان با ۳۰ میکروگرم IFN-β1a ساخت شرکت Biogen (Avonex) به صورت تزریق عضلانی هفتگی قرار گرفتند. بیماران حداقل هر ۶ ماه یک بار از نظر ارزیابی EDSS و بررسی عوارض دارو ویزیت شدند. در طی مطالعه، تمام حملات عود که اندیکاسیون درمان با کورتیکواستروئید داشتند در بیمارستان تحت درمان قرار گرفتند. بیماران به دنبال هرگونه مشکلی از قبیل برگشت علائم یا عارضه دارویی به درمانگاه نورولوژی مراجعه می‌کردند تا مورد بررسی مجدد قرار گیرند. بیماران به مدت ۱۸ ماه پیگیری شدند و اطلاعات ویزیت‌های بعدی بیماران نیز در فرم‌های بیماران ثبت شد.

پاسخ به درمان بصورت زیر تعریف گردید:

۱. وقوع حداکثر یک حمله در طی ۱۸ ماه

۲. ثابت ماندن یا کاهش EDSS

در انتهای مطالعه، اطلاعات از فرم‌های بیماران استخراج گردید. نتایج درمان بر مبنای بهبودی با آزمون مک نمار بررسی شد و نقش سن، جنس، دفعات حمله، مدت ابتلا تا شروع درمان و EDSS با آزمون‌های کای دو، *t* و من ویتنی U مورد قضاوت قرار گرفت و نسبت شانس (OR) این عوامل در صورت معنی‌دار بودن محاسبه گردید.

یافته‌ها

تحقیق روی ۶۳ بیمار واجد شرایط انجام شد. همه بیماران ۱۸ ماه پیگیری شدند. سن بیماران $31/8 \pm 4/1$ سال و $28/6$ درصد مرد و $71/4$ درصد خانم بودند. در آخرین پیگیری، تعداد ۳۰ بیمار ($47/6$ درصد) پاسخ به درمان داشتند و تعداد

گزارشات نشان داده که حدود ۸۰ درصد بیماران در گروه RRMS قرار دارند (۱). درمان بیماری MS شامل دو گروه درمان‌های علامتی و DMDs (Disease Modifying Drugs) است. یک دسته مهم از داروهای DMDs، گروه اینترفرون بتا ($IFN-\beta$) می‌باشند که از حدود سال ۱۹۹۰ به بعد انواع مختلفی از آن وارد درمان MS شده‌اند. یکی از داروهای این گروه اینترفرون بتا *1a* ($IFN-\beta1a$) است که به صورت تزریق عضلانی هفتگی مورد استفاده قرار می‌گیرد و در سال ۱۹۹۶ به عنوان یکی از درمان‌های خط اول RRMS تأیید شده است (۱). با این حال، این دارو و سایر داروهای گروه $IFN-\beta$ تأثیر صددرصد درمانی ندارند و تعدادی از بیماران علی‌رغم مصرف منظم دارو همچنان حملات عود را تجربه می‌کنند یا دچار افزایش ناتوانی می‌شوند. شناخت علل پاسخ به درمان و یا علل شکست درمان همواره مورد توجه بوده است، چرا که به گزینش صحیح بیمارانی که از درمان سود می‌برند کمک می‌کند و مانع از اتلاف هزینه‌ها و نیز زمان در بیماری می‌شود که پاسخ مناسبی به درمان نخواهد داشت. با توجه به خلأ اطلاعاتی در خصوص میزان تأثیر دارو در کشور ما و نیز به منظور بررسی فاکتورهای دموگرافیک و بالینی احتمالی دخیل در تأثیر دارو، این تحقیق روی مراجعین بیمارستان امام حسین (ع) در سال ۸۵-۱۳۸۴ انجام گرفت.

مواد و روشها

تحقیق به روش کارآزمایی بالینی از نوع مقایسه قبل و بعد انجام گرفت. کلیه بیمارانی که طبق Revised McDonald Criteria 2005 (۳) بعنوان MS قطعی شناخته شده و طبق شرح حال سیر بیماری در گروه RRMS بودند، انتخاب شدند. نمره وضعیت روانی گسترده (Expanded Disability Status Score:EDSS) (۴) بیماران توسط نورولوژیست اندازه‌گیری شده و در فرم اطلاعاتی بیماران ثبت گردید. وضعیت پایه بیماران از نظر سن، جنس، تعداد حملات و مدت بیماری تا شروع درمان نیز در فرم اطلاعاتی بیماران ثبت گردید. معیارهای ورود به مطالعه شامل ابتلا به MS قطعی طبق Revised McDonald Criteria 2005، ابتلا به فرم RRMS، سن ۵۰-۱۸ سال، EDSS مساوی یا کمتر از $3/5$ در شروع درمان، عدم مصرف سایر داروهای Disease Modifying، وقوع حداقل ۲ حمله حاد در طی ۲ سال گذشته (حمله حاد بصورت وقوع علائم جدید یا تشدید علائم قبلی تعریف می‌شود، به شرطی که علائم بیش از ۲۴ ساعت طول کشیده و

دارد ($P < 0/001$)، اما سن بیماران در نتایج درمان نقشی نداشت ($P < 0/02$).

جدول ۲- توزیع بیماران مبتلا به مولتیپل اسکلروز همراه با عود و خاموشی (RRMS) بر حسب نتایج درمان و به تفکیک عوامل مرتبط

p-value	پاسخ درمانی نداشته (n=30)	پاسخ درمانی داشته (n=30)	
<0/2	۳۲/۸±۴/۳	۳۱/۱±۳/۹*	سن
<0/001	۳۲/۶±۹/۶	۱۸/۲±۶/۴	مدت ابتلا تا شروع درمان
<0/001	۴/۵±۱/۳	۲/۵±۰/۹۷	تعداد حملات قبل از درمان
<0/001	۲/۶±۰/۹۳	۱/۵۳±۰/۵۶	EDSS پایه

* میانگین ± انحراف معیار؛ † Expanded Disability Status Score

بحث

شناخت عوامل بالینی، دموگرافیک و تصویربرداری پیش‌بینی کننده شکست درمان با IFN-β همواره مورد نیاز بوده تا بیمارانی که پیش‌بینی‌های بالینی حاکی از پاسخ مناسب آنها به درمان نیست، قبل از اتلاف وقت و هزینه و ایجاد ناتوانی ثابت در بیمار به سمت درمان‌های دیگر سوق داده شوند. قدم اول در رسیدن به این منظور، تعیین معیارهای عدم پاسخ مناسب به درمان و یا به عبارتی شکست درمان می‌باشد.

مطالعه‌ای در سال ۲۰۰۲ در کشور اسپانیا روی ۲۵۲ بیمار مبتلا به RRMS و تحت درمان با سه نوع متفاوت IFN-β انجام شد و بیماران به مدت حداقل ۲ سال پیگیری شدند. حساسیت و ویژگی ۴ معیار متفاوت برای شکست درمان (Treatment Failure) تعیین و مقایسه شدند. تمام این ۴ معیار بر اساس افزایش EDSS بود. طبق نتایج این مطالعه، معیاری که بصورت "افزایش ثابت یک واحد EDSS در طی ۶ ماه" تعریف شده، بالاترین حساسیت (۷۶/۵ درصد) و ویژگی (۸۹ درصد) را داشت (۵). همین گروه مطالعاتی در سال ۲۰۰۶ گزارش دیگری را منتشر نمودند که در آن ۳۹۳ بیمار RRMS و تحت درمان با اینترفرون‌های مختلف بررسی شده بودند. بیماران بین ۲ تا ۶ سال پیگیری شدند و معیارهای متفاوت شکست درمان با یکدیگر مقایسه شد. این معیارها برخی بر اساس وقوع عود، برخی بر اساس تغییرات میزان عود، برخی بر اساس تغییرات EDSS و برخی بر اساس ترکیبی از موارد ذکر شده تعریف شدند. طبق نتایج مطالعه، بسته به معیار انتخاب شده برای شکست درمان، درصد عدم پاسخ از ۷ تا ۴۹ درصد متغیر بود. معیاری که بر مبنای افزایش ناتوانی

۵۲/۴ درصد به درمان پاسخ ندادند. آزمون مک نمار نشان داد که این تأثیر به لحاظ آماری معنی‌دار است ($P < 0/01$). توزیع بیماران بر حسب پاسخ به درمان و به تفکیک عوامل مرتبط در جدول‌های ۱ و ۲ ارائه گردیده است.

جدول ۱- توزیع بیماران مبتلا به مولتیپل اسکلروز همراه با عود و خاموشی (RRMS) بر حسب نتایج درمان و به تفکیک عوامل مرتبط

p-value	نسبت پاسخ درمانی شانس	پاسخ درمانی نداشته (n=30)	پاسخ درمانی داشته (n=30)	
<0/02	۴/۸	۱۹(۵۷/۶)	۲۶(۸۶/۷)*	جنس
		۱۴(۴۲/۴)	۴(۱۳/۳)	مونث
				مذکر
<0/005	۵/۳			تظاهرات هنگام مراجعه
		۹(۲۷/۳)	۲۰(۶۶/۷)	نوریت اپتیک و اختلال حسی
		۲۴(۷۲/۷)	۱۰(۳۳/۳)	سایر اختلالات
<0/001	۴۱			مدت ابتلا تا شروع درمان
		۱(۰/۳)	۱۷(۵۶/۷)	کمتر از ۲ سال
		۳۲(۹۹/۹۷)	۱۳(۴۳/۳)	بیشتر از ۲ سال
<0/001	۲۳			تعداد حملات قبل از درمان
		۲(۰/۰۶)	۱۸(۶۰)	مساوی یا کمتر از ۳ حمله
		۳۱(۹۹/۹۶)	۱۲(۴۰)	بیشتر از ۳ حمله
<0/001	۸/۷			EDSS پایه
		۷(۲۱/۲)	۲۱(۷۰)	کمتر از ۲
		۲۶(۷۸/۸)	۹(۳۰)	مساوی یا بیشتر از ۲

* اعداد داخل پرانتز معرف درصد هستند؛ † Expanded Disability Status Score

یافته‌های این مطالعه نشان می‌دهد که از بیمارانی که پاسخ درمانی نداشتند، ۱۴ نفر (۴۲/۴ درصد) مرد بودند و از بیمارانی که درمان شدند، ۴ نفر (۱۳/۳ درصد) مرد بودند ($P < 0/02$) و اگر بیمار خانم باشد شانس درمان او ۴/۸ برابر بیشتر از مردان است ($OR=4/8$). همچنین از بیمارانی که پاسخ درمانی نداشتند، ۹ نفر (۲۷/۳ درصد) با تظاهرات نوریت اپتیک و اختلالات حسی برای اولین بار مراجعه کردند، در حالی که در گروهی که به درمان پاسخ دادند ۲۰ نفر (۶۶/۷ درصد) با این تظاهرات برای بار اول مراجعه نمودند ($P < 0/005$). طبق یافته‌ها اگر تظاهر اولیه بیماری با این علائم باشد، شانس درمان شدن با Avonex در او ۵/۳ برابر بیشتر از سایر تظاهرات بیماری است. به علاوه این مطالعه نشان داد که با افزایش مدت زمان بین شروع علائم تا شروع درمان، تعداد حملات قبل از شروع درمان و EDSS در شروع درمان، شانس کمتری برای درمان وجود

بررسی شدند و در نتایج مطالعه، گروه با پاسخ درمانی EDSS پایه بالاتری نسبت به گروه شکست درمان داشتند. با توجه به معیار انتخاب شده برای شکست درمانی در این مطالعه و با توجه در مطالعات سیر طبیعی بیماری MS (۸) در می‌یابیم که با توجه به وقوع کمتر عود در زمان پیشرونده شدن بیماری و کاهش عود در زمان افزایش EDSS، شاید نتیجه این مطالعه بیشتر به سیر طبیعی بیماری مربوط باشد تا اثرات درمانی IFN- β .

مطالعه‌ای از ایتالیا در سال ۲۰۰۶ گزارش گردیده که معیارهای شکست درمان در آن تقریباً مشابه مطالعه ما می‌باشد (افزایش ناتوانی یا وجود عود بیش از ۲ بار). در این مطالعه، بیماران به مدت ۶ سال پیگیری شدند و علاوه بر متغیرهای بالینی و دموگرافیک، آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده (Neutralizing Antibodies: NAbs) و یافته‌های MRI نیز بررسی شدند. طبق نتایج این مطالعه که روی ۶۸ بیمار RRMS انجام شد، جنس مرد، مدت طولانی‌تر بیماری تا شروع درمان و ضایعات بیشتر T1 و T2 در conventional MRI و وجود NAbs با افزایش ناتوانی علیرغم مصرف IFN- β همراه بود (۹). این یافته‌ها تقریباً مشابه یافته‌های مطالعه ما می‌باشد. اما مشکل مقایسه این ۲ مطالعه در تفاوت نوع IFN- β مورد استفاده و نیز تغییر SC IFN- β 1a به SC IFN- β 1b در تعدادی از بیماران و نیز تغییر دوز SC IFN- β 1a در خلال درمان می‌باشد. دلیل این اتفاق عدم دسترسی به دارو در بازار ایتالیا در آن دوره ذکر شده، ولی در هر صورت از عوامل مخدوش‌کننده نتایج مطالعه می‌باشد.

در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۷ در ایرلند انجام شد، ۱۷۵ بیمار RRMS تحت درمان با انواع مختلف IFN- β به مدت ۵ سال پیگیری شدند و از نظر فاکتورهای بالینی پیش‌بینی‌کننده شکست درمان مورد بررسی قرار گرفتند. در این مطالعه یک گروه شاهد نیز وجود داشت که از Research (SLCMSR) Sylvia Lawry Centre for Multiple Sclerosis گرفته شده و شامل بیماران بازوی دارونما در کارآزمایی‌های دارویی IFN- β می‌باشند (۱۰). نکات قابل توجه قبل از مقایسه این بررسی با مطالعه ما استفاده از انواع IFN- β در درمان RRMS و نیز تفاوت اندکی در تعریف شکست درمان می‌باشد (تعریف شامل هر دو معیار عود و افزایش EDSS می‌باشد، ولی معیار عود به صورت تعریف شده است) (۱۰). طبق نتایج این مطالعه، EDSS بالاتر در زمان شروع درمان و عدم بهبود کامل عود، با احتمال بالاتر ایجاد ناتوانی و شکست درمان همراه بوده است که یافته مربوط به متغیر اول با یافته مطالعه ما همخوانی دارد.

(EDSS) بود، با شرایط بالینی ارتباط مناسب‌تری داشت. در ضمن این معیار بالاترین حساسیت و ویژگی و دقت را داشت (۶). یکی از معیارهای این مطالعه که بر اساس وقوع عود یا افزایش EDSS تعریف شده بود و بیشترین شباهت را به معیار مورد استفاده در مطالعه ما دارد، در مجموع حساسیت و ویژگی متوسطی داشت. طبق همین معیار، ۵۱ درصد از بیماران جزو گروه پاسخ‌دهنده به درمان بودند. بر اساس همین معیار، میانگین سنی گروه پاسخ‌دهنده به درمان و گروه شکست درمان تفاوت آماری معنی‌داری نداشت. در گروه پاسخ به درمان، ۷۰ درصد موارد در جنس مؤنث بود و در گروه مقابل ۷۲ درصد موارد را بیماران مؤنث تشکیل می‌دادند. طول متوسط بیماری در گروه با پاسخ درمانی مناسب ۶/۳ سال و در گروه مقابل ۵/۷ سال بود (۶).

۳ مطالعه عمده در سال‌های ۲۰۰۳ تا ۲۰۰۷ در مورد ویژگی‌های بالینی و فاکتورهای پیش‌بینی‌کننده پاسخ مناسب به درمان IFN- β منتشر شده‌اند. قبل از ذکر نتایج این مطالعات و مقایسه آنها با مطالعه فعلی ذکر ۲ نکته زیر لازم است:

۱. نوع IFN- β مورد استفاده در درمان بیماران در این مطالعات متفاوت است و در هر ۳ آنها بیماران تحت درمان با هر ۳ نوع IFN- β موجود با یکدیگر سنجیده شدند.

۲. معیارهای شکست درمان در این مطالعات متفاوت بودند و همانگونه که ذکر شد، حساسیت و ویژگی و دقت معیارهای مختلف، متفاوت بودند (۵، ۶).

مطالعه‌ای از فرانسه در سال ۲۰۰۳ منتشر گردیده که نتیجه آن از نظر میانگین سنی، مدت بیماری تا شروع درمان، EDSS بیمار در زمان شروع درمان و تعداد عود قبل از شروع درمان در گروه پاسخ‌دهنده به درمان با مطالعه ما بسیار متفاوت است. در این مطالعه گروه پاسخ‌دهنده به درمان، سن بالاتری داشتند، مدت زمان بیماری تا شروع درمان طولانی‌تر بود و تعداد عود آنها در سال قبل از درمان بیشتر بود (۷). با دقت بیشتر در این مطالعه در می‌یابیم که معیار پاسخ به درمان در این مطالعه فقط بر اساس عود و مقایسه آن با تعداد عودهای سال‌های قبل بوده که طبق مطالعات اسپانیا (۵، ۶) کمترین حساسیت را در تشخیص موارد شکست درمان دارد. با دقت در جداول نتایج این بررسی (۷) نیز مشخص می‌شود که در گروهی که طبق معیارهای این مطالعه (تعداد عود) به عنوان پاسخ به درمان شناخته شده‌اند، ۱۳ درصد از موارد RRMS و ۲۹ درصد از موارد SPMS+relapse دچار افزایش EDSS گردیده‌اند. در این بررسی، ۶۲ بیمار SPMS+relapse نیز

گردیده یا در طی یک سال بیش از ۲ عود را تجربه کرده بودند، جهت تغییر رژیم درمانی از مطالعه خارج شدند. ذکر این نکته لازم است که در صورتی که این گروه نیز به مدت ۱۸ ماه پیگیری می‌شدند چه بسا نتایج پاسخ به درمان مطالعه ما قدری متفاوت می‌بود.

از محدودیت‌های مطالعه ما عدم بررسی Nabs و یافته‌های MRI و نیز تک مرکزی بودن مطالعه است. در ضمن وجود معیارهای خروج از مطالعه و نیز نداشتن گروه شاهد از نقطه ضعف‌های دیگر مطالعه محسوب می‌شود.

در یک جمع‌بندی به نظر می‌رسد تجویز عضلانی IFN- β 1a در گروهی از بیماران RRMS که خانم باشند، شروع درمان در کمتر از ۲ سال از شروع بیماری باشد و در EDSS پایین‌تر باشند، تاثیر بیشتری داشته باشد. ولی برای مشخص نمودن دقیق‌تر فاکتورهای مؤثر بر تأثیر دارو نیاز به تحقیقات بیشتری است که انجام آن را توصیه می‌کنیم.

در هیچ یک از مطالعات ذکر شده (۱۰،۹،۷) ارتباط تظاهرات بالینی اولیه با میزان پاسخ به درمان مقایسه نشده‌اند. در مطالعه ما کلیه موارد آتاکسی و اختلال اسفنکتری در گروه شکست درمان قرار داشتند و بهترین پاسخ درمانی مربوط به نوریت اپتیک و اختلالات حسی بود (OR=۵/۳). البته قضاوت بهتر در مورد وجود چنین ارتباطی باید در مطالعاتی با حجم نمونه بیشتر و مطالعات دو سو کور بررسی شود.

یک نکته مهم در مطالعات قبلی (۷-۱۰،۹،۵) که شاید در نظر اول از نقاط ضعف مطالعه ما محسوب شود، پیگیری طولانی‌تر بیماران می‌باشد که برای بیش از ۲ سال و در برخی موارد تا ۶ سال بوده است و عدم تغییر رژیم درمانی بیماران در طول مدت مطالعه می‌باشد. این مسأله از نظر اخلاقی می‌تواند بحث برانگیز باشد، چرا که بیماران علی‌رغم افزایش ناتوانی تا انتهای مطالعه تحت درمان با IFN- β قرار گرفته‌اند. در صورتی که در مطالعه ما بیمارانی که در طی ۶ ماه دچار افزایش EDSS

REFERENCES

- Vosoughi R, Freedman MS. Therapy of MS. *J Neurol neurosurg* 2010; 112: 365-85.
- 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: 907-11.
- Ali EN, Buckle GJ. Neuroimaging in multiple sclerosis. *Neurol Clin* 2008; 27: 203-19.
- Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33: 1444-52.
- Rio J, Nos C, Tintore M, Borrás C, Galán I, Comabella M, et al. Assessment of different treatment failure criteria in a cohort of relapsing-remitting multiple sclerosis patients treated with interferon beta: implications for clinical trials. *Ann Neurol* 2002; 52: 400-406.
- Rio J, Nos C, Tintore M, Tellez N, Galán I, Pelayo R, et al. Defining the response to interferon- β in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *Ann Neurol* 2006; 59: 344-52.
- Waubant E, Vukosic S, Gignoux L, Dubief FD, Achiti I, Blanc S, et al. Clinical characteristics of responders to interferon therapy for relapsing MS. *Neurology* 2003; 61: 184-89.
- Vukosic S, Confavereux C. Natural history of multiple sclerosis: risk factors and prognostic indicators. *Curr Opin Neurol* 2007; 20: 269-74.
- Tomassini V, Paolillo A, Russo P, Giugni E, Prosperini L, Gasperini C, et al. Predictors of long-term clinical response to interferon beta therapy in relapsing multiple sclerosis. *J Neurol* 2006; 253: 287-93.
- O'Rourke K, Walsh C, Antonelli G, Hutchinson M. Predicting beta-interferon failure in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2007; 13: 336-42.