

บทความวิชาการสำหรับการศึกษาต่อเนื่อง สถานเสาวภา สภากาชาดไทย

รหัส : 5003-1-000-004-10-2561

หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง : 3 หน่วยกิต

วันที่รับรองบทความ : 1 ตุลาคม 2561

วันที่หมดอายุ : 30 กันยายน 2562

เรื่อง

โรคปลอกประสาทอักเสบ (multiple sclerosis)

ผู้เขียน

ภก. ปริญา ปันพล

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

1. เพื่อศึกษาระบาดวิทยา อาการและอาการแสดง ของโรคโรคปลอกประสาทอักเสบ (multiple sclerosis)
2. เพื่อศึกษาแนวทางการรักษาของโรคปลอกประสาทอักเสบ

คำสำคัญ

โรคปลอกประสาทอักเสบ, multiple sclerosis, demyelination, cladribine, laquinimod, fingolimod, dalfampridine

บทคัดย่อ

Multiple Sclerosis หรือ MS หรือ โรคปลอกประสาทอักเสบ ผู้ป่วยจะมีอาการไม่สามารถควบคุมส่วนต่าง ๆ ของร่างกายได้ เนื่องจากการนำสัญญาณของเส้นประสาทจากสมองไปยังส่วนต่าง ๆ ของร่างกายหายไป ซึ่งมีสาเหตุจากปลอกหุ้มเส้นประสาท (myelin sheath) ภายในระบบประสาทส่วนกลางได้รับความเสียหาย หรือถูกทำลาย (demyelination) สาเหตุการเกิด MS ยังไม่แน่ชัด แต่ก็อาจภาวะเป็นโรคของภูมิคุ้มกันตนเอง (autoimmune disease) และแม้ว่าจะรักษาให้เซลล์ของระบบประสาทส่วนกลางซ่อมแซมและทดแทนความเสียหายได้บ้าง แต่ก็ยังคงเหลือร่องรอยแผลเป็น (scars) บริเวณที่ปลอกหุ้มประสาทนั้น ทำให้ประสิทธิภาพในการนำสัญญาณของเส้นประสาทลดลง ในปัจจุบันยังไม่สามารถรักษาโรค MS ให้หายขาดได้ มีเพียงชะลอการดำเนินของโรค และทุเลาอาการต่าง ๆ ที่เกิดขึ้นเท่านั้น MS สามารถรักษาตามอาการด้วยการให้ยา เช่น ยาลดการอักเสบและยากดภูมิคุ้มกัน รวมทั้งการพูดคุยให้ผู้ป่วยสามารถรับมือกับอาการซึมเศร้าได้ดีขึ้น

โรคปลอกประสาทอักเสบ

Multiple sclerosis

ภก.ปริญญ์ ปันพล

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

1. เพื่อศึกษาระบาดวิทยา อาการและอาการแสดง ของโรคโรคปลอกประสาทอักเสบ (multiple sclerosis)
2. เพื่อศึกษาแนวทางการรักษาของโรคปลอกประสาทอักเสบ

บทคัดย่อ

Multiple Sclerosis หรือ MS หรือ โรคปลอกประสาทอักเสบ ผู้ป่วยจะมีอาการไม่สามารถควบคุมส่วนต่าง ๆ ของร่างกายได้ เนื่องจากการนำสัญญาณของเส้นประสาทจากสมองไปยังส่วนต่าง ๆ ของร่างกายเสียไป ซึ่งมีสาเหตุจากปลอกหุ้มเส้นประสาท (myelin sheath) ภายในระบบประสาทส่วนกลางได้รับความเสียหาย หรือถูกทำลาย (demyelination) สาเหตุการเกิด MS ยังไม่แน่ชัด แต่ก็อาจภาวะเป็นโรคของภูมิคุ้มกันตนเอง (autoimmune disease) และแม้ว่าจะรักษาให้เซลล์ของระบบประสาทส่วนกลางซ่อมแซมและทดแทนความเสียหายได้บ้าง แต่ก็ยังคงเหลือร่องรอยแผลเป็น (scars) บริเวณที่ปลอกหุ้มประสาทนั้น ทำให้ประสิทธิภาพในการนำสัญญาณของเส้นประสาทลดลง ในปัจจุบันยังไม่สามารถรักษาโรค MS ให้หายขาดได้ มีเพียงชะลอการดำเนินของโรค และทุเลาอาการต่าง ๆ ที่เกิดขึ้นเท่านั้น MS สามารถรักษาตามอาการด้วยการให้ยา เช่น ยาลดการอักเสบและยากดภูมิคุ้มกัน รวมทั้งการพูดคุยให้ผู้ป่วยสามารถรับมือกับอาการซึมเศร้าได้ดีขึ้น

บทนำ

Multiple Sclerosis หรือ MS หรือ โรคปลอกประสาทอักเสบ เป็นโรคเรื้อรังของระบบประสาทส่วนกลาง พบในคนหนุ่มสาว เป็นโรคที่เกิดขึ้นโดยไม่อาจคาดการณ์ได้ ผู้ป่วยจะรู้สึกว่าจะไม่สามารถควบคุมส่วนต่าง ๆ ของร่างกายได้ เนื่องจากการนำสัญญาณของเส้นประสาทจากสมองส่วนต่าง ๆ ของร่างกายได้เสียไป ซึ่งมีสาเหตุจากปลอกหุ้มเส้นประสาท (myelin sheath) ภายในระบบประสาทส่วนกลางได้รับความเสียหายหรือถูกทำลาย (demyelination) ความรุนแรงของโรค MS ขึ้นอยู่กับระดับความเสียหายที่เกิดขึ้นกับสมองหรือไขสันหลัง แม้ว่าเซลล์ของระบบประสาทส่วนกลางจะซ่อมแซมและทดแทนความเสียหายของปลอกหุ้มประสาทได้บ้างหลังจากเกิดอาการของโรค MS ในแต่ละครั้ง แต่ก็มีขีดจำกัดและยังคงเหลือร่องรอยแผลเป็น (scars) ไว้ตรงบริเวณที่ปลอกหุ้มประสาทนั้น ทำให้ประสิทธิภาพในการนำสัญญาณของเส้นประสาทลดลง ยิ่งจำนวนแผลเป็นเพิ่มขึ้นจะทำให้อาการของโรคเกิดแบบถาวรมากยิ่งขึ้น เมื่อมีการสูญเสียเซลล์ถึงระดับหนึ่งสมองจะไม่สามารถชดเชยได้ทำให้ผู้ป่วย MS มีการเคลื่อนไหวและการประสานงานของร่างกายเสียไป

ปัจจุบันยังไม่มีวิธีใดในการรักษาโรค MS ให้หายขาดได้ มีเพียงชะลอการดำเนินของโรค และทุเลาอาการต่าง ๆ ที่เกิดขึ้นเท่านั้น ระยะเวลาการลุคหน้า (progression) ของโรค MS นั้นไม่แน่นอน ขึ้นกับแต่ละคนหรือแม้แต่ในคนเดียวก็ไม่สามารถจะคาดการณ์ได้^{1,55}

ระบาดวิทยา

MS ไม่ใช่โรคติดต่อ พบในคนหนุ่มสาว ประชากรทั่วโลกพบประมาณ 2.5 ล้านคน มักเริ่มมีอาการเมื่ออายุ 31-33 ปี พบในผู้หญิงมากกว่าผู้ชายประมาณ 2 เท่า พบได้น้อยมากในเด็ก หรือคนชรา แม้ว่า MS ไม่ถือ

ว่าเป็นโรคทางพันธุกรรม แต่อุบัติการณ์ของโรคนี้พบสูงขึ้นในครอบครัวเดียวกันโดยเฉพาะฝาแฝดที่เกิดจากไข่ใบเดียวกัน จึงอาจเป็นไปได้ว่าในบางคนปัจจัยทางพันธุกรรมอาจมีส่วนเกี่ยวข้อง

ในปัจจุบันยังไม่ทราบสาเหตุของ MS อย่างแท้จริง ซึ่งอาจเป็นโรคของภูมิคุ้มกันตนเอง (autoimmune disease) ในผู้ป่วยโรค MS พบว่าเม็ดเลือดขาวชนิดต่าง ๆ T-lymphocyte, B-lymphocyte และ macrophage ไปทำลายปลอกหุ้มประสาทรวมทั้งเส้นประสาทด้วย ในช่วงเวลาประมาณ 10 ปีที่ผ่านมา ได้มีการศึกษาค้นพบว่าระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายมีส่วนทำให้เกิดการทำลายตนเอง (autoimmune disease) เนื่องจากพบเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันที่ผ่าน blood-brain barrier (BBB) ได้ ทำให้เกิดการทำลายชั้นของ myelin ที่หุ้มเส้นประสาท กระตุ้นการเกิดการตอบสนองต่อภูมิคุ้มกันใน CNS โดย microglia หรือทำให้เกิดการตายของ oligodendrocyte ซึ่งทำหน้าที่สร้าง myelin ใน CNS บางท่านเชื่อว่าโรคภูมิคุ้มกันตนเองชนิดนี้อาจเกิดเนื่องจากเชื้อไวรัสชนิดใดชนิดหนึ่งที่ก่อโรคได้ทั่วไป เช่น เชื้อหัด^{2,54}

อาการและอาการแสดง

อาการมีตั้งแต่ระดับน้อยถึงรุนแรง ในแต่ละคนจะมีอาการไม่เหมือนกัน แม้แต่คนคนเดียวก็อาจมีอาการแตกต่างกันในแต่ละช่วงเวลา อาการของโรคอาจหายเองได้เองหรือคงอยู่ตลอดไป อาการของโรคมีหลายอย่าง ผู้ป่วยส่วนมากมีอาการเกิดขึ้นมากกว่า 1 อย่าง แต่น้อยรายที่จะเกิดอาการครบทุกอย่าง ระยะเวลาที่โรคกลับเป็นซ้ำหรือการกำเริบค่อนข้างแน่นอน โดยอาการค่อย ๆ เกิดขึ้นทีละน้อย ใช้เวลาหลายหลายวัน และอาการยังคงอยู่เป็นเวลาประมาณ 3-4 สัปดาห์ จากนั้นจึงค่อย ๆ หายไป โดยใช้เวลาประมาณ 1 เดือน

อาการของโรค MS ขึ้นกับบริเวณที่เกิดรอยโรคที่เป็น เช่น ถ้าเกิดที่เส้นประสาทตาอาจจะรบกวนการมองเห็น ถ้าเกิดที่ไขสันหลังและสมองหรือก้านสมอง อาจทำให้เกิดอาการเวียนศีรษะ การประสานงานของกล้ามเนื้อและการทรงตัวเสียไป รู้สึกหัวหมุน อ่อนแรง เดินเซ กล้ามเนื้อเกร็ง เป็นเหน็บหรือชาตามแขนขา⁵⁵

อาการที่พบบ่อยในระยะแรกของโรค

- มีความผิดปกติที่บริเวณแขนขา เช่น เหน็บชา คั้น หรือปวด
- เดินหรือทรงตัวผิดปกติ เช่น หกล้มง่าย เดินหรือขึ้นบันไดลำบาก
- สูญเสียการมองเห็นของตาข้างใดข้างหนึ่ง
- มองเห็นภาพซ้อน
- แขนหรือขาข้างใดข้างหนึ่งไม่มีแรง

อาการที่พบบ่อยขึ้นในระยะต่อมา

- สูญเสียการรับรู้ความรู้สึกคือมีอาการชา
- ไม่มีแรง
- อ่อนเพลีย
- การขับถ่ายปัสสาวะผิดปกติ
- มีปัญหาทางเพศสัมพันธ์
- สูญเสียการเคลื่อนไหว และการประสานงานของร่างกาย
- กล้ามเนื้อเกร็ง
- การทำงานของสมองที่เกี่ยวข้องกับความรู้และความเข้าใจเสียไป
- อาการปวดและซึมเศร้ามักเกิดร่วมกับ MS ด้วย

การดำเนินของโรค

ระยะเวลาของโรค MS ไม่อาจจะคาดการณ์ได้ ทั้งนี้เนื่องจากไม่อาจบอกได้ถึงธรรมชาติของโรค ความรุนแรงที่จะเกิดขึ้น ตลอดจนช่วงเวลาที่จะโรคจะรุดหน้าไป อย่างไรก็ตามพอที่จะจำแนกโรคตามรูปแบบและความถี่ของอาการได้

1. ชนิดที่เป็น ๆ หาย ๆ (Relapsing – Remitting MS หรือ RRMS) ผู้ป่วยประมาณ 80-90% ที่เริ่มเป็นจะมีอาการแบบเป็น ๆ หาย ๆ จากนั้นอาการของโรคในผู้ป่วยส่วนใหญ่จะเข้าสู่ระยะแบบที่อาการค่อย ๆ รุดหน้าในภายหลัง (SPMS) โดยหลังจาก 10 ปีพบผู้ป่วยประมาณ 50% ที่อาการของโรคเข้าสู่ระยะแบบที่อาการค่อย ๆ รุดหน้าในภายหลัง (SPMS)

2. ชนิดแบบที่อาการค่อย ๆ รุดหน้าในภายหลัง (Secondary Progressive MS หรือ SPMS) จะเกิดอาการทางระบบประสาทมากขึ้น โดยอาจมีหรือไม่มีอาการของโรคกลับมาเป็นซ้ำให้เห็นชัดเจนเหมือนที่เคยพบตอนที่แบบที่เป็น ๆ หาย ๆ (RRMS)

3. ชนิดแบบที่มีอาการค่อย ๆ รุดหน้าตั้งแต่เริ่ม (Primary Progressive MS หรือ PPMS) อาการของโรคจะดำเนินไปเรื่อย ๆ โดยไม่มีอาการของโรคกลับมาเป็นซ้ำนำมาก่อน ประมาณ 10% ของผู้ป่วยโรค MS จะเป็นแบบนี้

4. โรค MS ระยะเริ่มแรก (Benign MS) การตรวจวินิจฉัยโรคในระยะนี้ ทำแบบย้อนหลังในผู้ที่มีคะแนน EDSS (Expanded Disability Status Scale) น้อยกว่าหรือเท่ากับ 3 ซึ่งอาการของโรคครั้งแรกมักจะห่างจากอาการครั้งต่อไปนานถึง 15 ปี และกลายเป็นโรค MS แบบเป็น ๆ หาย ๆ (RRMS) อย่างไรก็ตามทุกวันนี้ยังไม่มีวิธีการที่จะแยกโรค MS ระยะนี้ออกจากระยะแรกที่เป็น ๆ หาย ๆ ได้ และผู้ป่วยเหล่านี้ส่วนใหญ่จะขาดการติดตามอาการเมื่อเป็นโรค MS ในครั้งที่ 1-2

การรักษา

มีหลักอยู่ 3 ข้อ คือ

1. รักษาการกลับมาเป็นโรคซ้ำชนิดที่เกิดแบบเฉียบพลัน โดยใช้คอร์ติโคสเตียรอยด์จะช่วยลดการอักเสบ ทำให้อาการทุเลาได้รวดเร็ว จากผลการศึกษาทางคลินิกพบว่า ในระยะยาวยาไม่มีประสิทธิภาพในการป้องกันการกลับมาเป็นโรคซ้ำ และไม่มีผลลดระยะเวลาของการเป็นโรค ยิ่งไปกว่านั้นสเตียรอยด์ยังทำให้เกิดอาการข้างเคียงหลายอย่างจึงไม่ใช้สำหรับการรักษาโรค MS ในระยะยาว
2. รักษาตามอาการของโรค MS ตามความจำเป็นโดยใช้ยาต่าง ๆ ได้แก่
 - ยาที่ออกฤทธิ์ต่อระบบประสาทส่วนกลางเพื่อทุเลาอาการกล้ามเนื้อเกร็ง เช่น baclofen, tizanidine, diazepam, clonazepam, dantrolene เป็นต้น
 - โรคปวดตามเส้นประสาทใบหน้า (Trigeminal neuralgia) ให้ carbamazepine
 - รู้สึกปวดแสบปวดร้อนหรือเหมือนเข็มแทงมาก อาจให้ antidepressants หรืออาจให้ยาในกลุ่ม narcotics
 - มีอาการซึมเศร้าหรืออ่อนเพลียไม่มีแรง อาจให้ Amantadine, pemoline
 - anticholinergic drugs เพื่อรักษาอาการผิดปกติเกี่ยวกับการถ่ายปัสสาวะ
3. รักษาอาการรุดหน้าของโรค เพื่อควบคุมการกลับมามีอาการของโรคซ้ำอีก และลดความรุนแรงอีกทั้งเพื่อชะลอการรุดหน้าของโรค ได้แก่ beta-interferon และ glatiramer acetate (เป็นกรดอะมิโนชนิดต่าง ๆ ที่คล้ายกับโปรตีนของปลอกเส้นประสาทและจะเสนออยู่บน antigen presenting cells) ซึ่งออกฤทธิ์ปรับปรุงภูมิคุ้มกัน เป็นยาที่ให้ผลดีในการรักษาโรค MS ปัจจุบันยังไม่มียาใดที่รักษาโรค

MS ให้หายขาด อย่างไรก็ตามจากผลการศึกษาทางคลินิกแสดงให้เห็นว่า beta-interferon-1a, beta-interferon-1b ช่วยลดจำนวนครั้งในการกลับมาเป็นโรคซ้ำ ลดความรุนแรงของอาการ และเพิ่มจำนวนผู้ป่วยที่ยังคงปลอดจากอาการของโรค ตลอดช่วงเวลาที่ทำการศึกษาค้นคว้าเหล่านี้ แสดงให้เห็นว่า beta-interferon-1a สามารถชะลอการรุดหน้าของโรค และลดขนาดของความผิดปกติที่สมองลงได้อย่างมากเมื่อตรวจด้วยวิธีภาพถ่ายรังสีสนามแม่เหล็ก (MRI) จากข้อมูลล่าสุดพบว่าการรักษาด้วย beta-interferon ให้ผลดีกับผู้ป่วยได้เป็นระยะเวลานานจนทราบเท่าที่โรคกำลังดำเนินอยู่ 1,36,45-55

นอกจากนี้จะต้องหลีกเลี่ยงหรือควบคุมอาการทางกายและอารมณ์ของผู้ป่วย โดยใช้ยาชนิดต่าง ๆ ควบคู่ไปด้วย ได้แก่

1) การใช้ยาด้านอาการซึมเศร้า (Antidepressants)

ยาด้านอาการซึมเศร้าที่ใช้มาก คือ ยาในกลุ่ม selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) หรือกลุ่มยา tricyclic antidepressants แต่การใช้ยาในกลุ่มหลังนี้มีน้อยเนื่องจากสามารถทำให้อาการของ MS แย่ลง เช่น ง่วงนอน ท้องผูก ปัสสาวะลำบาก บางครั้งผู้ป่วยต้องระวังว่าอาการเหล่านี้อาจแสดงออกเต็มที่ได้อีกหลังจากได้รับยาแล้วถึง 6-8 สัปดาห์

2) การรักษาด้วยการพูดคุย (Talking Therapies)

เป็นวิธีที่ทำให้ผู้ป่วยสามารถเผชิญหรือรับมือกับอาการซึมเศร้าได้ดีขึ้น ช่วยให้ระบุความต้องการ ลดความท้อแท้ และความโกรธ

การใช้ยาที่ช่วยควบคุมระบบภูมิคุ้มกัน (Immunomodulatory Therapies)

เช่น การใช้ยาในกลุ่ม Interferons (IFNs) พบว่าสามารถให้ผลในการรักษาโรค MS ในการศึกษาทางคลินิก โดยที่ Interferon- β (IFN- β) สามารถยับยั้งกระบวนการอักเสบในโรค MS ได้หลายขั้นตอน เช่น ลดการแสดงออกของ major histocompatibility complex (MHC) ซึ่งเป็นโมเลกุลบน antigen presenting cells (APCs), ยับยั้งการกระตุ้น T-cell และลดการหลั่งของ cytokines ซึ่งทำให้เกิดการอักเสบ นอกจากนี้ยังช่วยเพิ่มประสิทธิภาพของ T cell suppressor ซึ่งมีบทบาทสำคัญในการลดการเกิดการอักเสบ รวมทั้งช่วยกระตุ้น growth factors จากเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันทำให้เกิดการซ่อมแซมของเซลล์ที่ถูกทำลายได้

ตารางที่ 1 ชนิดและกลุ่มของยาที่ใช้ในการรักษา MS ยาในกลุ่มที่ช่วยควบคุมระบบภูมิคุ้มกัน⁴⁹

Treatment options for MS		
Immunomodulatory	Immunosuppressive	Other
Interferon- β^a	Steroids	IVIG
Glatiramer acetate ^a	Azathioprine	Plasmapheresis
	Methotrexate	Statins
	Cyclophosphamide	Natalizumab ^b
	Mitoxantrone ^c	
	Cladribine	
	Mycophenolate mofetil	

Abbreviations: IVIG, intravenous immunoglobulin.
^a FDA approved for treating RRMS.
^b Anti-VLA-4 antibody; temporarily suspended from the market pending safety analysis.
^c FDA approved for treating RRMS and SPMS.

IFN-β 1b ได้จากการทำ recombinant DNA ในแบคทีเรีย ใช้ฉีดเข้าใต้ผิวหนังวันเว้นวัน เป็นยาที่ U.S. FDA รับรองให้ใช้ใน RRMS ตั้งแต่เดือนกรกฎาคม ปี 1993 และ European FDA รับรองให้ใช้ใน SPMS ในเดือนมกราคม ปี 1999 โดยได้มีการศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วย MS จำนวน 372 คน ที่มีอาการ RRMS มาเป็นเวลาเฉลี่ย 4 ปี หลังจากรักษาเป็นเวลา 2 ปี พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา IFN-β 1b มีอัตราการเกิดอาการกำเริบน้อยกว่ากลุ่มควบคุม สามารถยืดระยะเวลาที่จะเกิดอาการกำเริบได้ดีกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ และผู้ป่วยไม่เกิดอาการกำเริบเลยมากกว่ากลุ่มควบคุม

IFN-β 1a เป็นยาที่ U.S. FDA รับรองให้ใช้ใน RRMS ในปี 1996 โดยมีความแตกต่างจาก IFN-β 1b ตรงที่ได้มาจากเซลล์ของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมโดยกรรมวิธี recombinant DNA IFN-β 1a ได้รับการรับรองว่าสามารถชะลอการเกิดความเสื่อมสมรรถภาพทางร่างกายและลดความถี่ในการเกิดอาการกำเริบของ MS ได้ โดยการให้ยา คือ ฉีดเข้ากล้ามเนื้อสัปดาห์ละครั้ง^{10,52,54}

Oral Agents สำหรับรักษาโรค Multiple Sclerosis

จากการศึกษาถึงความปลอดภัยและประสิทธิผลของยาชนิดรับประทานสำหรับรักษา MS 4 ชนิด ได้แก่ cladribine, laquinimod, fingolimod และ dalfampridine มีดังนี้

1. Cladribine

Cladribine เป็น purine nucleoside analogue prodrug ที่มีความเป็นพิษอย่างเฉพาะเจาะจงกับ lymphocytes และ monocytes ยานี้สามารถผ่าน blood brain barrier (BBB) แต่ยังไม่ชัดเจนว่ายานี้ผ่าน BBB ไปได้นั้นเฉพาะเมื่อ BBB ถูกทำลายแล้วเท่านั้นหรือไม่^{5,6} กลไกของ Cladribine เชื่อได้ว่ายาจะลดจำนวน lymphocyte subtypes โดยเฉพาะ CD 4+ T cells, CD 8+ T cells และ B cells⁷ นอกจากนี้ยังลดระดับ pro-inflammatory chemokine ด้วยเช่นกัน⁸ เนื่องจาก CD4+ T cells มีหน้าที่สื่อกลางของกระบวนการอักเสบและเชื่อว่ามันยังทำลาย oligodendrocytes จนทำให้เกิด axonal demyelination ขณะที่ CD8+ T cells จะทำลายเซลล์อย่างเฉพาะเจาะจงเมื่อเซลล์นั้นแสดงถึงภาวะที่เป็น specific antigens⁹ ยิ่งไปกว่านั้นระดับ CD 4+ T cells ยังพบในระยะเฉียบพลันของ MS ส่วน CD8+ T cells พบได้บ่อยในระยะเรื้อรัง¹⁰ อีกทั้งยังมีหลักฐานแสดงให้เห็นว่า B cells มีบทบาทสำคัญทั้งในกระบวนการอักเสบและ demyelination ใน MS¹¹

ปัจจุบัน cladribine ชนิดรับประทานไม่ได้รับการขึ้นทะเบียนใช้สำหรับรักษา MS แต่ในรูปยาฉีดได้รับการขึ้นทะเบียนให้ใช้รักษา hairy cell leukemia¹²

2. Laquinimod

Laquinimod เป็น immunomodulator ที่มีโครงสร้างสัมพันธ์กับ linomide แต่มีฤทธิ์ทางเคมีที่ต่างกัน ยาแสดงให้เห็นว่ามีประสิทธิภาพในการรักษา MS²⁴⁻²⁷ ประสิทธิภาพของ laquinimod ในการรักษา MS เชื่อว่าทำให้เกิดความสมดุลของ T helper cells (Th1/Th2) ที่ทำหน้าที่สร้าง immunomodulatory แต่ไม่มีผลต่อ immunosuppressive effect²⁸ การศึกษาในหลอดทดลองเปรียบเทียบถึงผลของ laquinimod ใน peripheral blood mononuclear cells (PBMC) ในผู้มีสุขภาพแข็งแรงกับผู้ป่วย RRMS พบว่า laquinimod เหนี่ยวนำการทำงานของยีนที่เกี่ยวข้องกับการเสนอแอนติเจน (antigen presentation)²⁹ จากการวิเคราะห์ PBMC พบว่า laquinimod กระตุ้นการตอบสนองของ Th2 ใน CD14+ และ CD4+ cells ในขณะที่ยับยั้งการสร้าง CD8+

การศึกษาทางคลินิกของ laquinimod ใน MS ของ Polman และคณะ ศึกษาเป็นเวลา 24 สัปดาห์เป็นการศึกษาแบบ multicenter trial ในขนาดยา 0.1 หรือ 0.3 mg ต่อวัน เปรียบเทียบกับยาหลอกในผู้ป่วย RRMS จำนวน 209 คน²⁴ ประสิทธิภาพในเบื้องต้นดูการสะสมของ Gd+ ในรอยโรคซึ่งจะเห็นจากภาพ MRI ใน

สัปดาห์ที่ 24 ค่าเฉลี่ยของจำนวนโรครอยที่พบ (Gd+-enhancing lesions) เท่ากับ 44% ในกลุ่มที่ได้รับยาในขนาด 0.3 mg เปรียบเทียบกับยาหลอกซึ่งมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ($P = .049$) แต่ในขนาด 0.1 mg ไม่พบความแตกต่างมีนัยสำคัญ²⁴ อาการกำเริบพบได้น้อยระหว่างการศึกษาระยะที่ 2 และอัตราการพิการยังคงที่โดยที่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยในทั้งสองกลุ่ม²⁴

Comi และคณะ ศึกษาใน phase 2b trial ของ laquinimod ในขนาด 0.3 และ 0.6 mg ต่อวัน เป็นระยะเวลา 36 สัปดาห์ในผู้ป่วย RRMS จำนวน 306 คน³⁰ โดยวัดค่า Gd+-enhancing lesions เช่นกันที่ 24, 28, 32 และ 36 สัปดาห์ ผลการศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับ laquinimod ขนาด 0.6 mg พบว่าค่าเฉลี่ยของการสะสม Gd+-enhancing lesions ลดลง 40.4% เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก ($P = .0048$) สำหรับในกลุ่มที่ได้รับ laquinimod ขนาด 0.3 mg พบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ³⁰ ผลการศึกษาในระยะที่สองพบว่า laquinimod พบการลดลงของรอยโรค 51% (T1-hypointense lesions คือ ภาพถ่ายรอยโรคบริเวณกระดูกสันหลังระดับหน้าอกอันที่ 1 ลดลง) แต่อาการทางคลินิกที่วัดในระยะที่สองไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของอัตราการกลับเป็นซ้ำ (relapse rate)³⁰ แม้ว่าผลข้างเคียงจะเกิดคล้ายกันในทุกกลุ่มคือระดับเอนไซม์ alanine aminotransferase (ALT) สูงขึ้น ซึ่งขึ้นอยู่กับขนาดยาเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก เท่ากับ 23.4% ในกลุ่มที่ได้รับยาในขนาด 0.3 mg ต่อวัน และ 33.0% ในกลุ่มที่ได้รับยาในขนาด 0.6 mg ต่อวัน และ 10.8% ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ซึ่งมีผู้ป่วย 2 คนที่ได้รับยาขนาด 0.3 mg ต่อวัน หยุดการรักษาต่อ เนื่องจาก ALT เพิ่มขึ้นมาก³⁰

การศึกษาใน phase 2b แบบ double-blind extension trial ระยะเวลาการศึกษา 36 สัปดาห์ ทำการศึกษาถึงการรักษาอาการทรงตัวในผู้ป่วยด้วยยา laquinimod และสุ่มเลือกผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกตั้งแต่เริ่มแรกให้ได้รับ laquinimod ในขนาดที่สูงกว่าและต่ำกว่า³¹ พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกมาก่อนแล้วเปลี่ยนมารับยา laquinimod มีการลดลงของค่าเฉลี่ย Gd+-enhancing lesions อย่างมีนัยสำคัญทั้งในขนาด 0.3 mg ต่อวัน ($P < .03$) และ 0.6 mg ต่อวัน ($P < .009$) ผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกมีค่า Gd+-enhancing lesions ลดลง 52% ($P < .0007$) ส่วนผู้ป่วยที่ได้รับ laquinimod ก็ลดลงของ cumulative lesions อย่างมีนัยสำคัญเช่นกัน โดยที่ยาในขนาด 0.3 mg ต่อวัน ($P = .0013$) และ 0.6 mg ต่อวัน ($P = .0062$) สำหรับอาการไม่พึงประสงค์ พบคล้ายกับ original phase 2b trial ซึ่งขณะนี้ยากำลังศึกษาถึงความปลอดภัยอยู่

3. Fingolimod

Fingolimod ถูกสังเคราะห์มาจาก *Isaria sinclairii*³⁶⁻³⁸ Fingolimod ออกฤทธิ์การปรับเปลี่ยนที่ sphingosine 1-phosphate receptors บน lymphocytes และ neural cells และยับยั้งการปล่อย lymphocyte จากต่อมน้ำเหลือง³⁶ ผลดังกล่าวทำให้ lymphocytes ที่อยู่ในกระแสเลือดถูกจับอยู่ในเนื้อเยื่อน้ำเหลือง จึงทำให้การหมุนเวียนของ lymphocyte ระหว่าง lymphoid tissue และเลือดเปลี่ยนแปลงไป ซึ่งเชื่อว่าการทำให้การแทรกซึมของ antigen-specific T-cells บริเวณของการอักเสบลดลงจึงส่งผลต่อการยับยั้งของระบบภูมิคุ้มกัน^{36,37}

Kappos และคณะ ศึกษาแบบ multicenter, placebo-controlled, phase 2 ผู้ป่วย RRMS จำนวน 281 คนถูกสุ่มให้ได้รับ fingolimod ขนาด 1.25 mg ต่อวันหรือขนาด 5 mg ต่อวัน หรือยาหลอกเป็นเวลา 6 เดือน และทำการติดตามการรักษาแบบ blinded extension trial เป็นเวลา 6 เดือนซึ่งผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกถูกสุ่มให้ได้รับ fingolimod ขนาด 1.25 หรือ 5 mg อย่างใดอย่างหนึ่ง³⁹ ผลการศึกษาพบจำนวนของ cumulative T1-weighted, Gd+-enhancing lesions ลดลงในผู้ที่ได้รับ fingolimod ขนาด 1.25 mg ($P < .001$) และ 5.0 mg ($P = .006$) เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก³⁹ จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับ fingolimod ไม่พบรอยโรคอย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งมีจำนวนมากกว่าเมื่อเทียบกับยาหลอก ($P < .001$ ในยาทั้งสองขนาด)³⁹ ผลการทำ MRI

ครั้งที่สอง Gd+-enhanced lesion volume ต่อผู้ป่วย, จำนวน T2-weighted lesions ต่อผู้ป่วย และการเปลี่ยนแปลงของปริมาตร T2 lesions ในผู้ป่วยที่ได้รับ fingolimod ดีกว่ายาหลอกเช่นกัน³⁹

การศึกษาที่ต่อเนื่อง แสดงให้เห็นถึงประโยชน์อย่างต่อเนื่อง คือ 80% ของผู้ป่วยที่ได้รับ fingolimod ไม่พบรอยโรคที่เดือนที่ 12³⁹ ผลข้างเคียงที่พบบ่อยและเกิดขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเมื่อได้รับ fingolimod ในขนาดสูงเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก ได้แก่ คออักเสบ หายใจติดขัด และท้องเสีย³⁹ อาการข้างเคียงที่รุนแรงพบบ่อยเมื่อได้รับ fingolimod ขนาด 5 mg ต่อวัน³⁹ คือ ผู้ป่วย 3 ราย มีอาการหัวใจเต้นช้า (bradycardia) ส่วนอาการเจ็บหน้าอกพบในผู้ป่วย 2 รายและอีก 1 รายพบในผู้ป่วยที่ได้รับ fingolimod ขนาด 1.25 mg ต่อวัน

ค่าพื้นฐาน 52% ของผู้ป่วยที่เริ่มได้รับ fingolimod ขนาด 1.25 mg ต่อวันและ 48% ของผู้ป่วยที่ได้รับ fingolimod ขนาด 5 mg ต่อวันไม่พบ Gd+-enhancing lesions และที่ 6 เดือนคิดเป็น 77% และ 82% ตามลำดับ และที่ 36 เดือนคิดเป็น 88% และ 89% ตามลำดับ^{39,40} ขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกที่เริ่มการศึกษาไม่พบ Gd+-enhancing lesions 50% ที่ 6 เดือน 47% และ 89% ที่ 36 เดือน อาการคออักเสบเป็นผลข้างเคียงที่พบบ่อยที่สุด ส่วนอาการปวดศีรษะพบได้ 30%⁴⁰ ถ้ายังได้รับ fingolimod เป็นเวลานานหรือขนาดสูงก็ยังมีความเสี่ยงที่จะเกิดคออักเสบ แต่อาการปวดศีรษะไม่ขึ้นกับขนาดและเวลา สำหรับระดับ ALT มีค่าสูงขึ้นพบได้ 14.9% และผู้ป่วยทั้งหมด 16% เคยมีอาการของผลข้างเคียงที่รุนแรงคือ มะเร็งผิวหนัง 11 คนพบในเดือนแรก และ 8 คนพบหลังจาก 24 เดือนไปแล้ว⁴⁰

fingolimod ได้รับการขึ้นทะเบียนเป็นยารักษาอันดับแรกโดยให้ในขนาด 0.5 mg ต่อวัน และมีเงื่อนไขว่า (1) ผู้ป่วยต้องได้รับการติดตามอัตราการเต้นของหัวใจและผลอื่น ๆ ที่มีต่อหัวใจเมื่อได้รับยาในขนาดแรก (2) ผลข้างเคียงที่สัมพันธ์กับการบวมในจอประสาทตา (macular edema) และการทำงานของปอดต้องติดตามประเมินผลอย่างใกล้ชิดเช่นกัน⁴³

4. Dalfampridine

Dalfampridine (หรือ fampridine) เป็น selective voltage-dependent potassium channel blocker ซึ่งเชื่อว่าบรรเทาอาการของ MS ได้โดยทำให้การนำกระแสประสาทใน demyelinated axons พ้นกลับมา⁴⁴ ได้รับการขึ้นทะเบียนให้ใช้รักษา MS โดยมีข้อบ่งใช้โดยเฉพาะสำหรับช่วยให้การเดินให้ดีขึ้น⁴⁵

Dalfampridine กำลังถูกศึกษาใน phase 3 จำนวน 2 การศึกษา การศึกษาแรกเป็น multicenter จำนวนผู้ป่วย 301 คน (27% เป็น RRMS และ 73% เป็น progressive MS) ผู้ป่วยถูกสุ่มให้ได้รับ dalfampridine ขนาด 10 mg หรือยาหลอกวันละ 2 ครั้งเป็นเวลา 14 สัปดาห์ ผลการศึกษาในเบื้องต้น ดูความเร็วในการเดิน (ก้าวต่อวินาที) โดยวิธี 25-foot walk test (T25FW) โดยประเมิน 4 ครั้ง (ได้ 3 ใน 4 ครั้งถือว่าตอบสนองได้ดี) ใน 2 สัปดาห์ แบบ single-blind, placebo run-in period ในช่วงสัปดาห์ที่ 2, 6, 10 และ 14⁴⁶ คิดเป็น 35% ของผู้ที่ได้รับ dalfampridine มีการตอบสนองได้ดีเมื่อเปรียบเทียบกับ 8% ในผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก ($P < .0001$)⁴⁶ ผู้ป่วยจำนวน 16 คน (7%) ที่ได้รับ dalfampridine เกิดผลข้างเคียงที่รุนแรงเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ได้รับยาหลอกซึ่งไม่เกิดขึ้น โดยมีอาการติดเชื้ในทางเดินปัสสาวะ 1 ราย และการกำเริบ MS ในผู้ป่วย 1 ราย และอีก 1 รายเกิดอาการชักชนิด focal seizure⁴⁶

การศึกษาที่สองใน phase 3 ผู้ป่วยจำนวน 239 คน ทำการศึกษาค้นคว้ากับการศึกษาแรกแต่ศึกษาเป็นเวลา 9 สัปดาห์ ให้ได้รับ dalfampridine หรือยาหลอกในจำนวนที่เท่ากัน ผลการศึกษาพบว่า 42.9% ของผู้ได้รับ dalfampridine ตอบสนองต่อ T25FW ดีเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก (9.3%; $P < .001$)⁴ เนื่องจากผลที่ทำให้เกิดอาการชักนั้นทำให้ FDA จึงยังให้ทำการศึกษาในขนาดที่ต่ำกว่า 10 mg วันละ 2 ครั้ง โดยมีคำเตือนของความเสี่ยงที่จะเกิดการชัก และห้ามใช้ในผู้ป่วยที่มีประวัติการชัก⁴⁵ ผลข้างเคียงอื่น ๆ ที่พบบ่อย ได้แก่ นอนไม่หลับ วิงเวียนศีรษะ ปวดศีรษะ ปวดหลัง ท้องผูก เจ็บแสบบริเวณทรวงอก เป็นต้น

บทสรุป

ปัจจุบันยังไม่มีวิธีรักษา โรค MS ให้หายขาด เนื่องจากมีแผลเป็นในระบบประสาทเกิดขึ้น ทำให้เพียงแค่รักษาตามอาการ โดยชะลอให้อาการต่าง ๆ ทุเลาลง ด้วยการให้ยากกลุ่มสเตียรอยด์ เพื่อลดอาการอักเสบ หรือยาลดความรุนแรงของโรคในกลุ่ม Interferon beta หรือยากดภูมิคุ้มกันบางตัว แต่อย่างไรก็ตามวิธีนี้ทำให้เกิดค่าใช้จ่ายสูงตามมา ซึ่งต่อมาก็ได้มีการค้นคว้ายาที่อยู่ในรูปรับประทานทำให้สะดวกในการบริหารยาได้มากขึ้น และยังคงต้องศึกษาทางคลินิกกันต่อไป การเข้าใจโรค การได้รับการบำบัดจากผู้เชี่ยวชาญอย่างสม่ำเสมอ การได้รับการดูแลจากคนรอบข้างจะทำให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาเป็นไปอย่างมีประสิทธิภาพมากที่สุด

เอกสารอ้างอิง

1. Turner AP, Williams RM, Sloan AP, Haselkorn JK. Injection anxiety remains a long-term barrier to medication adherence in multiple sclerosis. *Rehabil Psychol.* 2009;54(1):116-121.
2. Treadaway K, Cutter G, Salter A, et al. Factors that influence adherence with disease-modifying therapy in MS. *J Neurol.* 2009;256(4):568-576.
3. Bussfeld P, Czekalla J. Adherence to therapy in multiple sclerosis and schizophrenia. *Fortschr Neurol Psychiatr.* 2010;78(3):139-146.
4. Devonshire V, Lapierre Y, Macdonell R, et al. The Global Adherence Project (GAP): a multicenter observational study on adherence to disease-modifying therapies in patients with relapsing- remitting multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2010 Jun 14. [Epub ahead of print].
5. Spurgeon S, Yu M, Phillips JD, Epner EM. Cladribine: not just another purine analogue? *Expert Opin Investig Drugs.* 2009;18(8):1169-1181.
6. Liliemark J. The clinical pharmacokinetics of cladribine. *Clin Pharmacokinet.* 1997;32(2):120-131.
7. Rieckmann P, Comi G, Cook S, et al. Effects of cladribine tablets on peripheral lymphocyte subtypes implicated in multiple sclerosis immunopathogenesis: surface marker analysis for a subset of patients from the 96 week, Phase III, double-blind, placebocontrolled CLARITY study. Presented at the Annual Congress of European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS), Dusseldorf, Germany, September 9-12, 2009. *Mul Scler.* 2009;15:S248-S249.
8. Bartosik-Psujek H, Belniak E, Mitosek-Szewczyk K, Dobosz B, Stelmasiak Z. Interleukin-8 and RANTES levels in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RR-MS) treated with cladribine. *Acta Neurol Scand.* 2004;109(6):390-392.
9. Lucchinetti CF, Rodriguez M. The controversy surrounding the pathogenesis of the multiple sclerosis lesion. *Mayo Clin Proc.* 1997;72(7):665-678.
10. Raine CS. Multiple sclerosis: immune system molecule expression in the central nervous system. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1994;53(4):328-337.

11. Corcione A, Casazza S, Ferretti E, et al. Recapitulation of B cell differentiation in the central nervous system of patients with multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(30): 11064-11069.
12. Leustatin (cladribine injection) [package insert]. Bedford, Ohio: Bedford Laboratories; June 2005.
13. Beutler E, Sipe JC, Romine JS, Koziol JA, McMillan R, Zytroff J. The treatment of chronic progressive multiple sclerosis with cladribine. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996;93(4):1716-1720.
14. Rice GP, Filippi M, Comi G. Cladribine and progressive MS: clinical and MRI outcomes of a multicenter controlled trial. Cladribine MRI Study Group. *Neurology*. 2000;54(5):1145-1155.
15. Barkhof F, Calabresi PA, Miller DH, Reingold SC. Imaging outcomes for neuroprotection and repair in multiple sclerosis trials. *Nat Rev Neurol*. 2009;5(5):256-266.
16. Filippi M, Rovaris M, Rice GP, et al. The effect of cladribine on T(1) "black hole" changes in progressive MS. *J Neurol Sci*. 2000;176(1):42-44.
17. Filippi M, Rovaris M, Iannucci G, Mennea S, Sormani MP, Comi G. Whole brain volume changes in patients with progressive MS treated with cladribine. *Neurology*. 2000;55(11):1714-1718.
18. Romine JS, Sipe JC, Koziol JA, Zyroff J, Beutler E. A double-blind, placebo-controlled, randomized trial of cladribine in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Proc Assoc Am Physicians*. 1999;111(1):35-44.
19. Selby R, Brandwein J, O'Connor P. Safety and tolerability of subcutaneous cladribine therapy in progressive multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci*. 1998;25(4):295-299.
20. Janiec K, Wajgt A, Kondera-Anasz Z. Effect of immunosuppressive cladribine treatment on serum leucocytes system in two-year clinical trial in patients with chronic progressive multiple sclerosis. *Med Sci Monit*. 2001;7(1):93-98.
21. Giovannoni G, Comi G, Cook S, et al. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010;362(5):416-426.
22. Merck KGaA. Merck KGaA Receives Refuse to File Letter from FDA on Cladribine Tablets New Drug Application. November 30, 2010. <http://www.merck.de/en/media/extNewsDetail.html?newsId=4E1C821B42D7479CC125767E003BD45B&newsType=1>. Accessed July 18, 2010.
23. Reuters. Merck KGaA again seeks U.S. nod for MS pill. Reuters Web page. <http://www.reuters.com/article/idUSLDE62O0CG20100608>. Accessed July 17, 2010.
24. Polman C, Barkhof F, Sandberg-Wollheim M, et al. Treatment with laquinimod reduces development of active MRI lesions in relapsing MS. *Neurology*. 2005;64(6):987-991.
25. Noseworthy JH, Wolinsky JS, Lublin FD, et al. Linomide in relapsing and secondary progressive MS: part I: trial design and clinical results. *Neurology*. 2000;54:1726-1733.

26. Tan IL, Lycklama à Nijeholt GJ, Polman CH, Adèr HJ, Barkhof F. Linomide in the treatment of multiple sclerosis: MRI results from prematurely terminated phase-III trials. *Mult Scler.* 2000;6(2):99-104.
27. Wolinsky JS, Narayana PA, Noseworthy JH, et al. Linomide in relapsing and secondary progressive MS: part II: MRI results. *Neurology.* 2000;54(9):1734-1741.
28. Zou L, Abbas N, Volkmann I, et al. Suppression of experimental autoimmune neuritis by ABR-215062 is associated with altered Th1/Th2 balance and inhibited migration of inflammatory cells into the peripheral nerve tissue. *Neuropharmacol.* 2002;42(5):731-739.
29. Gurevich M, Gritzman T, Orbach R, Tuller T, Feldman A, Achiron A. Laquinimod suppress antigen presentation in relapsing-remitting multiple sclerosis: in-vitro high-throughput gene expression study. *J Neuroimmunol.* 2010;221(1-2):87-94.
30. Comi G, Pulizzi A, Rovaris M, et al. Effect of laquinimod on MRI-monitored disease activity in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo- controlled phase IIb study. *Lancet.* 2008;371(9630):2085-2092.
31. Comi G, Abramsky O, Arbizu T, et al. Oral laquinimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: 9-month double-blind active extension of the multicenter, randomized, double-blind, parallel-group placebo-controlled study. *Mult Scler.* 2008;14:S37.
32. Comi G, Abramsky O, Arbizu T, et al; LAQ/5062 Clinical Advisory Board and Study Group. Long-term open extension of oral laquinimod in patients with relapsing multiple sclerosis shows favourable safety and sustained low relapse rate and MRI activity. Program and abstracts of the 25th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis; September 9-12, 2009; Dusseldorf, Germany. Abstract P443.
33. Comi G, Jeffery D, Kappos L, et al. Baseline demographics of a placebo-controlled, double-blind, randomised study of oral laquinimod 0.6 mg in treating relapsing-remitting multiple sclerosis: the ALLEGRO study. Presented at European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis Annual Meeting; September 9-12, 2009b; Dusseldorf, Germany.
34. Sørensen PS, Vollmer T, Arnold DL, et al. Benefit-to-risk ratio comparison of oral laquinimod and interferon beta-1a IM in relapsing-remitting multiple sclerosis: study design of the 2-year phase III BRAVO trial. Presented at European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis Annual Meeting; September 9-12, 2009; Dusseldorf, Germany.
35. Rammohan KW, Shoemaker J. Emerging multiple sclerosis oral therapies. *Neurology.* 2010;74 (Suppl 1):S47-S53.
36. Brinkmann V. FTY720 (fingolimod) in multiple sclerosis: therapeutic effects in the immune and the central nervous system. *Br J Pharmacol.* 2009;158(5):1173-1182.

37. Adachi K, Chiba K. FTY720 story. Its discovery and the following accelerated development of sphingosine 1-phosphate receptor agonists as immunomodulators based on reverse pharmacology. *Perspect Medicin Chem.* 2007;1:11-23.
38. Fujita T, Inoue K, Yamamoto S, et al. Fungal metabolites. Part 11. A potent immunosuppressive activity found in *isaria sinclairii* metabolite. *J Antibiot.* 1994;47(2):208-215.
39. Kappos L, Antel J, Comi G, et al. Oral fingolimod (FTY720) for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2006;355(11):1124-1140.
40. Comi G, O'Connor P, Montalban X, et al. Phase II study of oral fingolimod (FTY720) in multiple sclerosis: 3-year results. *Mult Scler.* 2010;16(2):197-207.
41. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2010;362(5):387-401.
42. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2010;362(5):402-415.
43. National Multiple Sclerosis Society. FDA panel recommends approval of oral fingolimod for relapsing MS-if agency follows advice, it would become first oral disease-modifying therapy for MS [on the Internet]. June 10, 2010. <http://www.nationalmssociety.org/news/news-detail/index.aspx?nid=3338>. Accessed July 18, 2010.
44. Judge SI, Bever CT Jr. Potassium channel blockers in multiple sclerosis: neuronal Kv channels and effects of symptomatic treatment. *Pharmacol Ther.* 2006;111(1):224-259.
45. Ampyra [package insert]. Hawthorne, NY: Acorda Therapeutics, Inc; 2010.
46. Goodman AD, Brown TR, Krupp LB, et al. Sustained-release oral fampridine in multiple sclerosis: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet.* 2009;373(9665):732-738.
47. US Food and Drug Administration (FDA) [Web site]. Briefing Information for the October 14, 2009 Meeting of the Peripheral and Central Nervous System Drugs Advisory Committee; NDA 22-250: Fampridine Advisory Committee Background. <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterial/Drugs/PeripheralandCentralNervousSystemDrugsAdvisoryCommittee/UCM185663.pdf>. Accessed July 20, 2010.
48. Javed A, Reder AT. Therapeutic role of beta-interferons in multiple sclerosis. *Pharmacology & Therapeutics* 2006; 110: 35 – 56.
49. Johnson KP. Control of multiple sclerosis relapses with immunomodulating agents. *J Neurological Sciences* 2007; 256: S23–S28.
50. Motamed MR, Najimi N, Fereshtehnejad S-M. The effect of interferon-beta1a on relapses and progression of disability in patients with clinically isolated syndromes (CIS) suggestive of multiple sclerosis. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2007; 109: 344–349.

51. IFBN Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis: I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Neurology* 1993; 43: 655–661.
52. European Study Group on Interferon beta-1b in Secondary Progressive MS. Placebo-controlled multicentre randomized trial of interferon beta-1b in treatment of secondary-progressive multiple sclerosis. *Lancet* 1998; 352:1491–1497.
53. Lublin FD. The incomplete nature of multiple sclerosis relapse resolution. *J Neurological Sciences* 2007; 256: S14–S18.
54. Traboulsee A, Paty D. Magnetic Resonance Imaging in Disease Progression in Multiple Sclerosis. In: Dangond F. *Disorders of Myelin in the Central and Peripheral Nervous Systems*. Boston: Butterworth-Heinemann; 2002:170.
55. Windhagen A, Newcombe J, Dangond F, Strand C, Woodroffe MN, Cuzner ML, et al. Expression of costimulatory molecules B7-1 (CD80), B7-2 (CD86), and interleukin 12 cytokine in multiple sclerosis lesions. *J Exp Med*. Dec 1 1995;182(6):1985-96.
56. Huan J, Culbertson N, Spencer L, Bartholomew R, Burrows GG, Chou YK, et al. Decreased FOXP3 levels in multiple sclerosis patients. *J Neurosci Res*. Jul 1 2005;81(1):45-52.
57. Tesmer LA, Lundy SK, Sarkar S, Fox DA. Th17 cells in human disease. *Immunol Rev*. Jun 2008;223:87-113.
58. Minagar A, Jy W, Jimenez JJ, Sheremata WA, Mauro LM, Mao WW, et al. Elevated plasma endothelial microparticles in multiple sclerosis. *Neurology*. May 22 2001;56(10):1319-24.