

معاونت درمان

دبیرخانه شورای راهبردی تدوین راهنماهای سلامت

# پروتکل تشخیصی و درمانی

بیماری ام اس (نسخه سوم)

(MULTIPLE SCLEROSIS)

تابستان ۱۴۰۰

تنظیم و تدوین : کمیته علمی مشورتی بیماری ام اس - مرکز مدیریت پیوند و درمان بیماریها - معاونت درمان وزارت بهداشت و درمان

نویسندگان :

دکتر محمد علی صحرائیان ( نویسنده مسئول )

با همکاری :

۱- دکتر شکوه پوربابایی

۲- دکتر محمد حسین حریرچیان

۳- دکتر ناهید بلادی مقدم

۴- دکتر امیررضا عظیمی صابین

۵- دکتر عبد الرضا ناصر مقدسی

۶- دکتر بهناز صدیقی

۷- دکتر سید محمد باغبانیان

۸- دکتر وحید شایگان نژاد

۹- دکتر محسن فروغی پور

۱۰- دکتر علیرضا نیک سرشت

تحت نظارت فنی:

گروه استانداردسازی و تدوین راهنماهای سلامت

دفتر ارزیابی فن آوری، استانداردسازی و تعرفه سلامت

دکتر مهدی یوسفی، دکتر مریم خیری، دکتر پریا بهاروند

## مقدمه :

بیماری ام اس یک التهاب مزمن سیستم عصبی مرکزی است که عمدتاً افراد جوان (رنج سنی ۲۰ تا ۴۵ سال) را درگیر می نماید. این بیماری یکی از شایع ترین علل ناتوانی در افراد جوان بوده و تأثیرات زیادی بر کیفیت زندگی فردی و اجتماعی فرد مبتلا می گذارد. هزینه های کنترل حملات و پیشگیری از عودها (\*) مجدد، بار زیادی بر اقتصاد خانواده و جامعه تحمیل می نماید. شیوع بیماری در نقاط مختلف جهان متفاوت بوده و در برخی از مناطق اروپای غربی و شمال آمریکا، بروز و شیوع بیش از سایر نقاط جهان می باشد به طوریکه میانگین شیوع بیماری MS برابر ۱۱۲ نفر به ازای هر ۱۰۰ هزار نفر و میانگین بروز بیماری ۵/۲ به ازای هر ۱۰۰ هزار نفر جمعیت می باشد. طی سه دهه ی اخیر شیوع ام اس در کشور ما و به خصوص در مناطق شهری رو به افزایش بوده و مناطق بسیاری در کشور از شیوع متوسط تا بالا برخوردار می باشند. اهمیت کنترل بیماری، درگیری جوانان و شیوع متوسط تا بالا، لزوم یکسان سازی راهکارهای تشخیصی و درمانی را در کشور چند برابر نموده و موجب صرفه جویی در هزینه های درمانی بیماران می گردد.

بر اساس تقسیم بندی سال ۱۹۹۶ بیماری ام اس به چند دسته تقسیم می شود: CIS یا حمله ایزوله بالینی مغز که منطبق بر بیماری میلین زدا بوده و ناشی از درگیری یکی از نواحی عصب اپتیک، نخاع، ساقه مغز یا نیمکره های مغز باشد و این بیماران ریسک تبدیل شدن به ام اس را دارند. شایعترین فرم بیماری ام اس با درصد شیوع ۸/۸۷ درصد در شروع بیماری از نوع عود کننده و بهبود یابنده (RRMS) می باشد در مرتبه بعدی فرم پیشرونده ثانویه (SPMS)، سپس فرم پیشرونده اولیه (PPMS) و در نهایت فرم پیشرونده و عود کننده (PRMS) می باشد اما براساس نقش فعالیت بیماری در MRI (ویرایش ۲۰۱۳) بیماری ام اس به دو دسته عود کننده و پیش رونده تقسیم میگردد که هر کدام از این موارد به دو گروه فعال و غیر فعال تقسیم بندی می گردد. فرم فعال بیماری بر اساس عود یافته بالینی یا ظهور پلاک جدید در MRI تعریف میگردد. لذا یک بیمار پیشرونده می تواند بر اساس یافته بالینی و MRI به دو فرم فعال و غیر فعال تقسیم گردد.

**(\*) عود یا حمله :** به آن دسته از حوادث جدید نورولوژیک اطلاق می گردد که حداقل به مدت ۲۴ ساعت پایدار بوده و پزشک آن را در معاینه ثابت نماید. لازم به ذکر است این حوادث نباید در هنگام بروز تب یا عفونت ایجاد شده باشند و منشأ این حملات باید صرفاً وجود پلاک های دمیالینیتیو باشد.

## اقدامات تشخیصی بیماری ام اس

### علائم بالینی و شک به بیماری :

بر اساس ضایعات دمیالینیتیو و پلاک در مسیر اعصاب حسی و حرکتی، علائم بیماری بروز کرده و پیشرفت نموده و شک به تشخیص را بر می انگیزد. علائم عبارتند از:

- ۱- اختلالات حسی: کرختی و بی حسی اندام و سوزش موضعی در اندام ها
- ۲- اختلالات حرکتی: اختلال بلع و تکلم، ضعف و خستگی یا اسپاسم عضلانی فلج اندام به صورت یک یا دو طرفه
- ۳- اختلالات بینایی: تاری دید، نقص میدان بینایی، دوبینی و نیستاگموس (علائم بالینی غالباً به صورت یک طرفه بوده و در ۶۰ درصد موارد بروز می کند)
- ۴- اختلالات منچچه ای: عدم تعادل و لرزش چشم و اندام ها، سرگیجه
- ۵- درگیری سیستم ادراری: اختلال دفع ادرار، درجاتی از ناتوانی جنسی
- ۶- علائم روحی روانی، اختلالات شناختی و افسردگی

## اقدامات یا پروسیجرهای ضروری جهت درمان بیماری:

### • ارزیابی قبل از شروع درمان:

- ۱- انجام Brain MRI به عنوان خط اولیه و اصلی تشخیص در تمامی بیماران CIS یا بیماران مشکوک به ام اس و تعیین وجود و پراکندگی پلاک و درگیری سیستم اعصاب مرکزی .
- ۲- رد سایر علل احتمالی که میتواند توجه گر علائم بالینی و یافته های رادیولوژیک بیماری باشد .
- ۳- انجام آزمایشات تشخیصی از قبیل:  
CBC , ALT , AST , BUN , Cr , TSH , ESR , CRP , ANA , 25 OH ViT D3 , Serum Level B 12
- ۴- چک سطح سرمی آنتی بادی ضد NMO در زمان شک به بیماری نورومیلیت اوپتیکا
- ۵- رد سایر تشخیص های افتراقی با در نظر گرفتن توزیع جغرافیایی بیماری نظیر بررسی بیماران ام اس نوع پیشرونده از نظر وجود عفونت ویروسی HTLV1
- ۶- انجام Spinal MRI به عنوان بررسی پایه و بیماران با یا بدون شرح حال علائم میلیت عرضی - بیماران بالای ۴۰ سال که مشکوک بوده لیکن پلاک واضحی در MRI ندارند.
- ۷- انجام MRI نخاع گردنی به همراه یک Brain MRI در مبتلایان به میلیت Transverse
- ۸- انجام MRI اربیتال در موارد شدید نوریت اوپتیک با پاسخ نامناسب به کورتون یا موارد NMO
- ۹- بررسی CSF جهت تأیید تشخیص یا رد سایر علل ، اما به طور روتین انجام نمی شود .
- ۱۰- استفاده از آزمون پتانسیل برانگیخته ( Evoke Potential ) فقط در موارد خاص تشخیصی ( اثبات وجود یا عدم وجود درگیری عصب اپتیک و افتراق آن از سایر علل سایکوژنیک ) که با بالین و MRI به تشخیص نرسیده باشد . به طور روتین از آزمون فوق استفاده نمی شود .

### • ارزیابی حین انجام درمان دارویی:

بیماران CIS (حمله ایزوله بالینی) از نظر ریسک تبدیل شدن به ام اس بر اساس یافته های موجود در MRI مغز به سه دسته بیماران با ریسک پایین، متوسط و بالا تقسیم میشوند. در کلیه موارد با ریسک بالا و متوسط می توان درمان دارویی را شروع نمود و جهت تشخیص زودرس بایستی MRI مغز در فواصل هر ۳ تا ۶ ماه و در بیماران با ریسک پایین هر ۶-۱۲ ماه تکرار گردد . چنانچه بیمار CIS طی ۳ سال هیچ فعالیتی از نظر بالینی و یا در MRI نداشته باشد ، پیگیری بعد از ۳ سال توصیه نمی گردد مگر اینکه بیمار علامت جدید بالینی پیدا کند . در بیماران CIS تنها ترکیبات اینترفرون و گلاتیرامر استات برای درمان مورد تأیید می باشد .

### الف - تعریف موارد با ریسک بالا:

- ۱- وجود علائم بالینی مشخص بیماری
- ۲- دارا بودن معیارهای کامل Barkhof در MS MRI (معیارها شامل : وجود ضایعه دمیلینیتیو در ناحیه اینفراتنتوریال مغز و وجود ضایعه در ناحیه ژوکستا کورتیکال)
- ۳- وجود ضایعه در ناحیه پری و نتریکولار
- ۴- وجود ۹ ضایعه در T2 - Weighted MRI

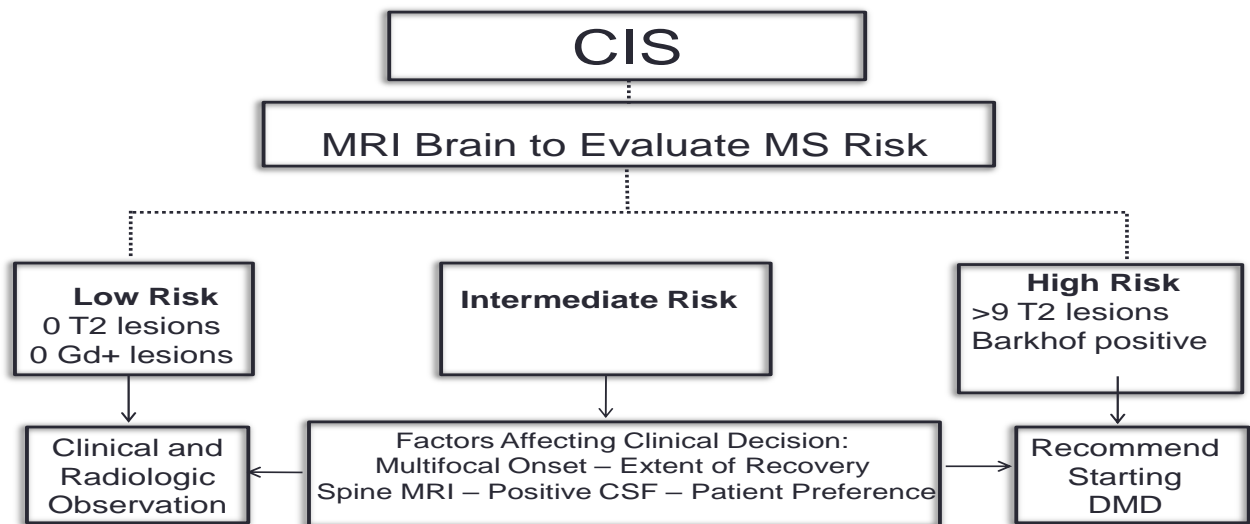
### ب - تعریف موارد با ریسک متوسط:

- ۱- وجود تعدد ضایعات که حدود ۱/۲ آن پری و نتریکولار باشد
- ۲- تعداد ضایعات
- ۳- شدت حمله

- ۴- میزان بهبود از حمله
- ۵- وجود ضایعات مولتی فوکال در شروع بیماری
- ۶- تاریخچه خانوادگی مثبت
- ۷- وجود ضایعات طناب نخاعی
- در موارد با ریسک متوسط، شروع درمان باید قویا مورد توجه قرار گیرد.

### ج - تعریف بیماران با ریسک پایین :

بیماران CIS که علائم بالینی ضایعات دمیالینیتیو را دارند اما Brain MRI در آنها طبیعی است و شروع درمان توصیه نمی گردد.



### بیماران ام اس از نظر شروع درمان به دو دسته تقسیم می شوند :

الف : Non Aggressive

ب : Aggressive : به بیمارانی گفته می شود که در طی یک سال اخیر دو حمله واضح بالینی را تجربه نموده اند و دارای MRI فعال هستند .

بیماران Aggressive در تعاریف جدید می توانند به دو دسته Highly Active یا Rapidly Evolving Aggressive تقسیم شوند.

Rapidly Evolving Aggressive به بیمارانی اطلاق می گردد که طی یکسال اخیر حداقل دو حمله ناتوان کننده بدون برگشت کامل علائم داشته و در MRI حداقل یک پلاک GD ویا افزایش واضح ضایعات T2 داشته باشند .

- داروهای مورد تأیید جهت درمان ام اس به دو گروه خط اول ( First Line ) شامل ترکیبات اینترفرون بتا ، گلاتیرامر استات ، تری فلونامید و دی متیل فومارات و داروهای خط دوم ( Second Line ) شامل فینگولیمود ، ناتالیزوماب و اکرلیزوماب تقسیم میگردند ( لازم به ذکر است در بیماران RRMS از نوع Rapidly Evolving Aggressive یا Highly Active از داروهای

خط دوم میتوان به عنوان داروی خط اول استفاده کرد). داروهای خط سوم شامل آلمتوزوماب و داروهای غیر مصوب FDA مانند ریتوکسیماب می باشد. در هنگام شروع درمان رعایت نکات زیر توصیه می گردد:

الف: در بیماران Non Aggressive یکی از درمان های خط اول شروع گردد.

ب: در بیماران Aggressive در همان آغاز می توان بر اساس شرایط Risk Stratification و شرایط بالینی بیمار از داروهای خط دوم شامل فینگولیمود، ناتالیزوماب و اکریلوزوماب استفاده گردد.

**تبصره:** در بیماران Non – Aggressive داروی فینگولیمود می تواند به عنوان خط اول در بیمارانی که ترس از سوزن ( Needle Phobia) دارند یا منع مصرف داروهای دیگر خط اول دارند یا ترجیح خود بیمار باشد و یا در صورت صلاحدید و تجویز متخصصین مغز و اعصاب شروع شود.

### درمان حمله حاد ام اس:

۱- در صورتی که بیمار مبتلا به ام اس (از هر نوع یا تیپ بیماری) دچار **\*حمله حاد** شود در صورت نداشتن کنترااندیکاسون، به مدت ۳ تا ۱۰ روز تحت درمان با پالس تراپی به صورت تزریق آمپول متیل پردنیزولون با دوز یک گرم قرار میگیرد. در صورت عدم پاسخ بیمار این پروتکل پس از ۲ هفته بر اساس نظر پزشک قابل تکرار می باشد.

۲- در صورت عدم پاسخ بیمار به پالس تراپی بر اساس نظر پزشک، جهت بیمار پلاسما فرزیس انجام می پذیرد با دوز ۱-۲ لیتر روزانه با جایگزین آلبومین ۲۰ درصد. در بیمارانی که به هر دلیلی درمان به صورت پالس کورتون ممنوعیت داشته باشد برای وی مستقیماً از پلاسما فرزیس (۵-۱۵ روز) و در صورت عدم امکان برحسب نظر پزشک IVIG (با دوز ۲ گرم / کیلو / روز به مدت ۵ روز) تجویز میگردد.

• کنترااندیکاسیون های پالس تراپی:

الف: حساسیت دارویی به متیل پردنیزولون

ب: سابقه بیماری آوسکولار نکروزیس سر استخوان فمور

ج: تشدید علائمی چون مشکلات قلبی عروقی یا بروز خونریزی گوارشی به دنبال تجویز پالس متیل

• کنترااندیکاسون های پلاسما فرزیس:

الف: نارسایی قلبی عروقی

ب: اختلالات انعقادی

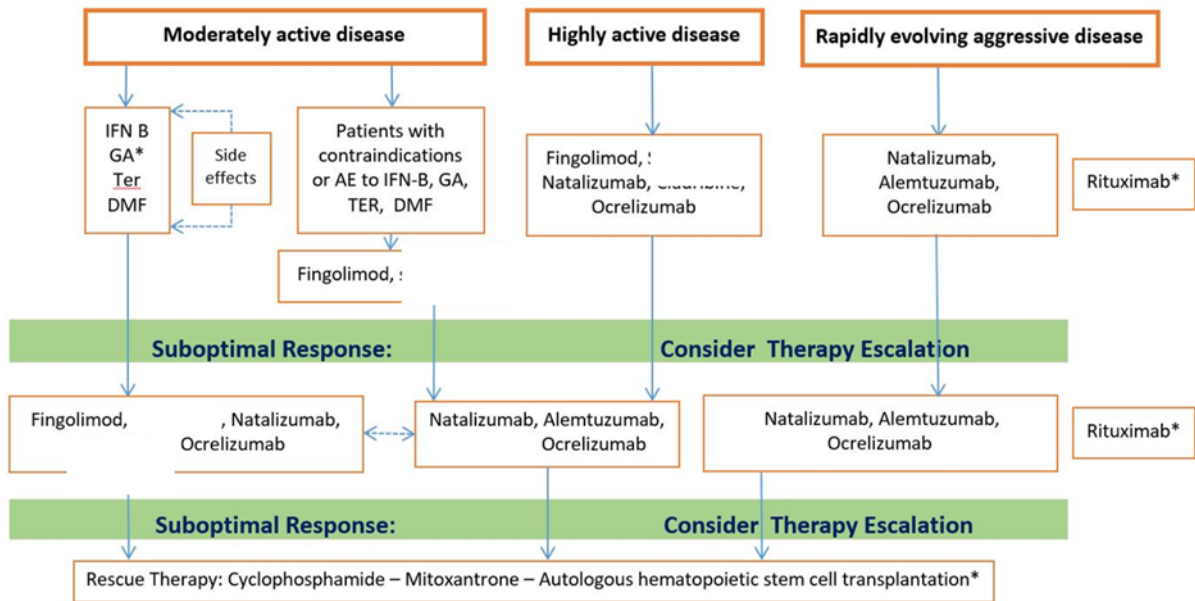
**مهم:** جهت انجام پلاسما فرزیس در بیماران ام اس، بستری در بیمارستان الزامی است اما بیماران ام اس کاندید پالس تراپی میتوانند در بیمارستان و یا در مرکز درمانی مجهز و تحت نظر پزشک، اقدام به دریافت دارو نمایند.

### درمان با داروهای تغییر دهنده سیر بیماری:

- در کلیه بیماران RRMS با EDSS (ضریب ناتوانی بیماران) کمتر از ۶

- در صورت تغییر سیر بیماری به SPMS تا EDSS کمتر از ۶ دارو قابل ادامه می باشد

- در بیماران PPMS هیچ یک از دارو های خط اول و دوم قابل استفاده نبوده و در شرایط خاص با دستور پزشک داروی ریتوکسیماب قابل تجویز می باشد.



\*Off label use

### معیارهای عدم پاسخ و تغییر خطوط دارویی :

پس از شروع درمان توصیه می گردد ۶ تا ۱۲ ماه بعد MRI مجدد انجام گردد . وجود یکی از نشانه های زیر بیانگر عدم پاسخ به درمان و تغییر درمان ( Switching ) می باشد :

- ۱- بیمارانی که حین مصرف دارو دچار عود بالینی همراه با افزایش پلاک در MRI شوند .
- ۲- بیمارانی که بدون افزایش پلاک ، حمله شدید بالینی داشته باشند .
- ۳- بیمارانی که حداقل سه ضایعه جدید در MRI داشته باشند .

**تبصره:** در بیمارانی که از داروی خط اول استفاده می نمایند و به علت عارضه دارو یا فعالیت مختصر بالینی و MRI ، دارو را می توان از یک خط اول به داروی دیگری از خط اول تغییر داد . در بیمارانی که از داروی خط اول استفاده نموده اما به علت اثر بخشی ناکافی یکی از سه معیار فوق را شامل می شود ، دارو باید از خط اول بر اساس Risk Stratification به خط دوم تغییر یابد .

### پیشگیری و کنترل عوارض جانبی :

مهمترین عوارض جانبی درمان بیماری عبارتند از آلرژی و حساسیت دارویی و راه پیشگیری از بروز چنین عوارضی شامل قطع دارو و اطلاع به پزشک معالج و تصمیمی برای تغییر نوع داروی مصرفی ، بستری موقت در زمان بروز آلرژی نسبت به داروهای تزریقی و حمایت از راه های تنفسی و استفاده از داروهای آنتی هیستامین و کورتون ، جهت رفع علائم می باشد .

## اندیکاسیون انجام MRI در بیماران مبتلا به MS

در صورت شک به بیماری MS بر اساس شکایات بیمار و معاینات بالینی، انجام MRI برای بیمار ضروری است. در صورتی که علائم در حیطه مغزی باشد MRI مغز انجام می شود ولی اگر عارضه نخاعی نیز بتواند توجه کننده باشد MRI نخاع (سرویکال، دورسال و/ یا لومبر) نیز انجام می شود. در صورت وجود پلاک در بررسی اولیه و تقویت شک بالینی لازم است بیمار در همان مرحله اول MRI مغز و نخاع سرویکال، دورسال و لومبر با و بدون تزریق را داشته باشد.

## اندیکاسیون درخواست مقاطع اختصاصی MRI

علاوه بر سکانسهای معمول T1-Weighted Image، T2-Weighted Image توصیه به درخواست سکانسها و مقاطع زیر به صورت اختصاصی نیز می شود:

- در صورتی که علائم در حیطه مغزی باشد MRI مغز انجام می شود ولی اگر عارضه نخاعی نیز بتواند توجه کننده باشد MRI نخاع (سرویکال، دورسال و/ یا لومبر) نیز انجام می شود.
- در صورت وجود پلاک در بررسی اولیه و تقویت شک بالینی لازم است بیمار در همان مرحله اول MRI مغز و نخاع سرویکال، دورسال و لومبر با و بدون تزریق را داشته باشد.
- در MRI مغز تصاویر FLAIR و ترجیحا DWI و در MRI نخاع، تصاویر STIR ضروری است
- لازم است فاصله بین مقاطع در تصاویر کمتر از ۳ میلیمتر باشد.
- در صورت وجود نوریت اپتیک آتیپیک لازم است Ant visual pathway MRI با و بدون تزریق با تصاویر Fat suppression انجام شود.
- در انجام MRI با تزریق لازم است تصاویر حدود ۷ دقیقه بعد از تزریق ماده حاجب تهیه شوند.

## اندیکاسیون تکرار و تعداد منطقی تکرار MRI

در موارد CIS ممکن است در موارد با ریسک بالا بعد از ۶-۳ ماه لازم است MRI مغز با و بدون تزریق انجام شود. در صورت فقدان عارضه جدید بر حسب شرایط بیمار هر ۶-۲۴ ماه تا ۳ سال لازم است MRI مغز با و بدون تزریق تکرار شود. در صورت شروع دارو برای ارزیابی تاثیر آن بعد از ۹-۶ ماه لازم است MRI مغز با و بدون تزریق تکرار شود. در پیگیری بیمار مبتلا به Relapsing MS لازم است هر ۲-۱ سال یکبار MRI مغز با و بدون تزریق تکرار شود. در بیمار مبتلا به Progressive MS نیز ممکن است لازم باشد هر ۲ سال یکبار مغز با و بدون تزریق تکرار شود. در صورت بروز عود لازم است MRI مغز و / یا نخاع با و بدون تزریق جهت رد علل دیگر و تصمیم گیری برای ادامه درمان انجام شود.

در بیمار تحت درمان با داروی ناتالیزوماب در صورت مثبت بودن JCV لازم است با توجه به اندکس آنتی بادی هر ۶-۳ ماه یکبار MRI مغزی بدون تزریق با تصاویر FLAIR و DWI انجام شود. در مواردی که پروتکل استاندارد برای انجام MRI رعایت نشده باشد نیز تکرار MRI ضروری است.



**افراد صاحب صلاحیت جهت تجویز (Order) خدمت مربوطه و استاندارد تجویز:**

متخصص بیماریهای مغز و اعصاب

**ویژگی های ارائه کننده اصلی صاحب صلاحیت جهت ارائه خدمت مربوطه:**

متخصص بیماریهای مغز و اعصاب

**تجهیزات پزشکی سرمایه ای به ازای هر خدمت:**

ندارد

**داروها، مواد و لوازم مصرفی پزشکی جهت ارائه هر خدمت:**

براساس استانداردهای راهنمای تجویز دارو

**استانداردهای ثبت :**

فرم ثبت مشخصات بیماران در سامانه ام اس بیماران خاص

فرم کمیته دانشگاهی بیماران ام اس

## فرم ثبت مشخصات بیماران ام اس

کدملی:

نام:

نام خانوادگی:

نام پدر:

جنسیت:

سال تولد:

شهر محل تولد:

تابعیت:

تحصیلات:

نوع بیمه:

سال تشخیص بیماری:

نوع بیماری:

نوع دارو:

تعداد مصرف در سال:

پزشک معالج:

دانشگاه دریافت دارو:

تاریخ مراجعه:

استان محل سکونت:

شهر/شهرستان محل سکونت:

آدرس محل سکونت:

تلفن:

کارشناس:

وضعیت بیمار:

سال بهبودی:

سال فوت:



بسمه تعالی

فرم راهنمای تجویز اینترفرون بتا ۱ - B (تزریق زیر جلدی) در بیماران مبتلا به MS

نام دارو	کاربرد خدمت	تجویز کننده صاحب صلاحیت	شرط تجویز		محل ارائه خدمت	تواتر خدمتی	مدت زمان ارائه	اقدامات قبل از ارائه خدمت	توصیه ها و شرایط تجویز	توضیحات
			اندیکاسیون	کنترل اندیکاسیون						
اینترفرون بتا ۱ - B فرم تزریق زیر جلدی	سرپایی	نورولوژیست	خط اول دارویی در بیمار مبتلا به ام اس عود کننده بهبود یابنده (RRMS) و بیماران CIS (حمله ایزوله بالینی) و ادامه دارو در صورت تغییر سیر بیماری به Secondary Progressive با دستور پزشک معالج	حساسیت به دارو	توسط بیمار در منزل، درمانگاه، بیمارستان	یک روز در میان به صورت تزریق زیرجلدی	بر حسب دستور پزشک به صورت نامحدود تا زمان عدم اثربخشی و تغییر خط درمان	چک CBC و تست های عملکرد کبدی (LFT) و TFT	CBC و LFT به صورت یک ماه پس از شروع درمان و سپس به صورت دوره ای بر حسب نیاز	* CIS : حمله ایزوله بالینی مغز که منطبق بر بیماری میلین زدا بوده و ناشی از درگیری یکی از نواحی عصبی است و این بیماران ریسک تبدیل شدن به MS را دارند.  * RRMS : شایعترین تیپ بیماری MS است که بر اساس یافته های بالینی و تفسیر نتایج MRI یا CSF توسط نورولوژیست تأیید می شود.

- تاریخ اعتبار این راهنما از زمان ابلاغ به مدت ۳ سال می باشد و بعد از اتمام مهلت زمانی میبایست ویرایش صورت پذیرد.

فرم راهنمای تجویز تری فلونماید (تبازیو) در بیماران مبتلا به MS

نام دارو	کاربرد خدمت	تجویز کننده صاحب صلاحیت	شرط تجویز		تواتر خدمتی	مدت زمان ارائه	توصیه های قبل و بعد از تجویز	توضیحات
			اندیکاسیون	کنترا اندیکاسیون				
تری فلونماید (تبازیو)	سرپایی	نورولوژیست	خط اول درمان در بیمار مبتلا به ام اس عود کننده بهبود یابنده (RRMS) و ادامه دارو در صورت تغییر سیر بیماری به Secondary Progressive با دستور پزشک معالج	- حساسیت به دارو - تصمیم به بارداری - مشکلات شدید کبدی - عدم مصرف کنترااسپشن مناسب در سن باروری - مصرف همزمان داروی لفلونامااید جهت روماتیسم مفصلی	روزانه یک عدد قرص ۱۴ میلی گرمی	بر اساس صلاحدید پزشک تا زمان پاسخ کبدی به ۳ برابر میزان طبیعی افزایش یافت دارو قطع و اگر به میزان ۲ - ۳ برابر میزان طبیعی برسد LFT به صورت هفتگی چک شود.	* حتماً تستهای عملکرد کبدی یک نوبت قبل از تجویز دارو سپس در ۶ ماه اول بعد از تجویز به صورت ماهیانه چک شود و بعد از ۶ ماه هر ۲ ماه یک بار چک شود چنانچه میزان آنزیم های کبدی به ۳ برابر میزان طبیعی افزایش یافت دارو قطع و اگر به میزان ۲ - ۳ برابر میزان طبیعی برسد LFT به صورت هفتگی چک شود. * در صورت بروز عوارضی مانند درد معده، تهوع و استفراغ، کاهش اشتها، تیره شدن ادرار و یا زردی پوست و ملتحمه به پزشک اطلاع داده شود. * در صورت وقوع بارداری باید سریعاً دارو قطع شده و به پزشک اطلاع داده شود. * تست پوستی PPD قبل از شروع درمان انجام شود.	الف: دارو ممکن است تا ۲ سال در خون باقی بماند بنابراین در طول این مدت علاوه بر عوارض حتماً روش پیشگیری از بارداری مناسب وجود داشته و بیمار از مصرف داروهایی که سبب تداخل در تری فلونماید می شود پرهیز نماید. ب: RRMS: شایعترین نوع بیماری MS است که بر اساس یافته های بالینی و تفسیر نتایج MRI یا CSF توسط نورولوژیست تأیید می شود. ج: در دوره های ویزیت بیمار حتماً فشار خون بیمار کنترل گردد د: از آنجایی که دارو تا ۲ سال در خون باقی می ماند چنانچه بیمار باردار گردد یا به هر دلیلی افزایش ترانس آمینازهای کبدی پیدا کند باید از شارکول یا کلتیرامین برای پاکسازی دارو استفاده گردد.

• تاریخ اعتبار این راهنما از زمان ابلاغ به مدت ۳ سال می باشد و بعد از اتمام مهلت زمانی میبایست ویرایش صورت پذیرد.

بسمه تعالی

فرم راهنمای تجویز اینترفرون بتا ۱ - آ (تزریق زیر جلدی) در بیماران مبتلا به MS

نام دارو	کاربرد خدمت	تجویز کننده صاحب صلاحیت	شرط تجویز		محل ارائه خدمت	تواتر خدمتی	مدت زمان ارائه	اقدامات قبل از ارائه خدمت	توصیه ها و شرایط تجویز	توضیحات
			اندیکاسیون	کنترا اندیکاسیون						
اینترفرون بتا ۱ - آ فرم تزریق زیر جلدی	سرپایی	نورولوژیست	خط اول دارویی در بیمار مبتلا به ام اس عود کننده بهبود یافته (RRMS) و بیماران CIS (حمله ایزوله بالینی)	حساسیت به دارو	درمانگاه بیمارستان منزل	هفته ای سه بار تزریق زیر جلدی	بر حسب صلاحدید پزشک تا زمان پاسخ به دارو یا بروز عوارض دارویی و تغییر خط درمانی	چک CBC و تست های عملکرد کبدی (LFT) و TFT	CBC و LFT بصورت یک ماه پس از شروع درمان سپس به صورت دوره ای بر حسب نیاز	* CIS : حمله ایزوله بالینی مغز که منطبق بر بیماری میلین زدا بوده و ناشی از درگیری یکی از نواحی عصبی است و این بیماران ریسک تبدیل شدن به MS را دارند.  *RRMS: شایعترین تیپ بیماری MS است که بر اساس یافته های بالینی و تفسیر نتایج MRI یا CSF توسط نورولوژیست تأیید می شود.

- تاریخ اعتبار این راهنما از زمان ابلاغ به مدت ۳ سال می باشد و بعد از اتمام مهلت زمانی میبایست ویرایش صورت پذیرد.

بسمه تعالی

فرم راهنمای تجویز اینترفرون بتا ۱-آ (تزریق عضلانی) در بیماران مبتلا به MS

نام دارو	کاربرد خدمت	تجویز کننده صاحب صلاحیت	شرط تجویز		محل ارائه خدمت	تواتر خدمتی	مدت زمان ارائه	اقدامات قبل از ارائه خدمت	توصیه ها و شرایط تجویز	توضیحات
			اندیکاسیون	کنترا اندیکاسیون						
اینترفرون بتا ۱-آ فرم تزریق عضلانی	سرپایی	نورولوژیست	خط اول دارویی در بیمار مبتلا به ام اس عود کننده بهبود یابنده (RRMS) و بیماران CIS (حمله ایزوله بالینی)	حساسیت به دارو	درمانگاه، بیمارستان	یک بار در هفته تزریق عضلانی	بر حسب صلاحدید پزشک تا زمان پاسخ به دارو یا بروز عوارض دارویی و تغییر خط درمانی	چک CBC و تست های عملکرد کبدی TFT و LFT	CBC و LFT بصورت یک ماه پس از شروع درمان سپس به صورت دوره ای بر حسب نیاز - چک TFT یک بار قبل از شروع دارو سپس تکرار بر حسب نیاز هر ۶ ماه	* CIS : حمله ایزوله بالینی مغز که منطبق بر بیماری میلین زدا بوده و ناشی از درگیری یکی از نواحی عصبی است و این بیماران ریسک تبدیل شدن به MS را دارند .  * RRMS : شایعترین تیپ بیماری MS است که بر اساس یافته های بالینی و تفسیر نتایج MRI یا CSF توسط نورولوژیست تأیید می شود .

- تاریخ اعتبار این راهنما از زمان ابلاغ به مدت ۳ سال می باشد و بعد از اتمام مهلت زمانی میبایست ویرایش صورت پذیرد.

بسمه تعالی

فرم راهنمای تجویز دی متیل فومارات در بیماران مبتلا به MS

ملاحظات	توصیه ها و شرایط تجویز	اقدامات قبل از ارائه خدمت	مدت زمان ارائه	تواتر خدمتی	شرط تجویز		تجویز کننده صاحب صلاحیت	کاربرد خدمت	نام دارو
					کنترل اندیکاسیون	اندیکاسیون			
	<p>- دارو ابتدا با دوز ۱۲۰ میلی گرم دو بار در روز شروع سپس بتدریج تا دوز ۲۴۰ میلی گرم دوبار در روز افزایش می یابد.</p> <p>- چک منظم CBC، تستهای عملکرد کبدی در فواصل هر ۳ ماه و تعیین سطح لنفوسیت</p>	<p>۱- چک CBC و تستهای عملکرد کبدی</p> <p>۲- تست بارداری</p>	<p>بر حسب دستور پزشک به صورت نامحدود تا زمان عدم اثر بخشی و تغییر خط درمان</p>	<p>کپسول خوراکی ۱۲۰ میلیگرم ، بنا به تجویز پزشک در ۲ هفته تا یک ماه اول.</p> <p>سپس درمان کپسول ۲۴۰ میلیگرم، ۲ بار در روز.</p>	<p>کنترل اندیکاسیون</p>	<p>اندیکاسیون</p> <p>خط اول دارویی در بیمار مبتلا به ام اس عود کننده بهبود یابنده (RRMS)</p>	<p>نورولوژیست</p>	<p>سرپایی</p>	<p>دی متیل فومارات</p>

- اعتبار این راهنما از زمان ابلاغ به مدت ۳ سال می باشد و بعد از اتمام مهلت زمانی میبایست ویرایش صورت پذیرد.



بسمه تعالی

فرم راهنمای تجویز ریتوکسیماب در بیماران مبتلا به MS

نام دارو	کاربرد خدمت	تجویز کننده صاحب صلاحیت	شرط تجویز		محل ارائه خدمت	تواتر خدمتی	مدت زمان ارائه	توصیه های قبل و بعد از تجویز
			اندیکاسیون	کنترل اندیکاسیون				
ریتوکسیماب	بر اساس میزان داروی تزریقی و چندمین نوبت تزریق و مشکلات مدیکال بیمار و نیز بر اساس نظر پزشک دریافت دارو ممکن است به شکل بستری یا سرپایی باشد.	نورولوژیست	MS Aggressive - ۱ ۲- خط سوم درمان در بیماری ام اس ۳- progressive with relaps که از نظر بالینی یا MRI فعال محسوب می گردند. ۴- PPMS همراه با شواهد فعالیت بیماری چه به صورت حمله و چه به صورت فعالیت در MRI ۵- در صورتی که بیمار به هر دلیلی نتواند درمان با داروی ناتالیزوماب را ادامه دهد ۶- در صورتی که بیمار به هر دلیلی نتواند درمان با داروی خط دوم را به علت افزایش ریسک عوارض جانبی ادامه دهد یا درمان خط دوم دچار شکست شود. ۷- در بیماران NMO	حساسیت به دارو	بر اساس شرایط بیمار در بخش بستری	در بیماران نیازمند دارو با تشخیص MS بار اول با دوز ۵۰۰ تا ۱۰۰۰ میلی گرم تجویز سپس دو هفته بعد تکرار سپس هر ۶-۳ ماه ادامه می یابد.	در سال اول بنا بر اندیکاسیون شروع دارو به تعداد ۴ بار سپس سال های بعد تا زمان قطع دارو به هر دلیل سالی ۲-۴ بار	جهت شروع درمان دارویی قبل از تزریق بار اول آزمایشات ذیل انجام شود: CBC Diff -ALT, AST - VZV Ab (Ig) - HIV HCVAAb/HBC Ab, HBS و Ag و HCG $\beta$ سرمی برای خانم ها * در هر بار قبل از تزریق یا هنگام عود و با صلاحدید پزشک آزمایشات ذیل انجام شود: HBS آنتی ژن - HBC آنتی بادی - CBC- CD 20, CD 19 و تستهای عملکرد کبدی و HCG $\beta$ سرمی برای خانم ها * یک ماه پس از هر بار تزریق باید آزمایشات ذیل انجام شود: CBC - تستهای عملکرد کبدی

• تاریخ اعتبار این راهنما از زمان ابلاغ به مدت ۳ سال می باشد و بعد از اتمام مهلت زمانی میبایست ویرایش صورت پذیرد.

بسمه تعالی

فرم راهنمای تجویز فینگولیمود در بیماران مبتلا به MS

نام دارو	کاربرد خدمت	تجویز کننده صاحب صلاحیت	شرط تجویز		محل ارائه خدمت	تواتر خدمتی	مدت زمان ارائه	اقدامات قبل از ارائه خدمت	توصیه ها و شرایط تجویز	توضیحات
			اندیکاسیون	کنترل اندیکاسیون						
فینگولیمود	اولین دوز دارو بصورت بستری یا بیمارستانی یا تحت نظر در کلینیک و سایر دوزها سرپایی تجویز می گردد.	نورولوژیست	۱- حساسیت به دارو ۲- سابقه ادم ماکولا ۳- وجود عفونت فعال ۴- وجود آسیب کبدی ۵- بیماری های قلبی براساس پروتکل های تجویز دارو ۶- VZV Ab منفی	۱- دوز اول دارو در درمانگاه یا بیمارستان و بقیه دوزها به شکل سرپایی در منزل قابل استفاده می باشد.	روزی یک عدد به صورت کپسول نیم میلیگرمی	بر حسب دستور پزشک به صورت نامحدود تا زمان عدم اثر بخشی و تغییر خط درمان	۱- انجام آزمایشات CBC ، تستهای عملکرد کبدی، بتا HCG سرم و VZV IGG ۲- مشاوره چشم پزشکی و در صورت نیاز انجام OCT ۳- مشاوره قلب و گرفتن نوار قلب ۴- تجویز واکسن آبله مرغان در صورت منفی بودن تیتر VZV IGG	۱- انجام CBC و تستهای عملکرد کبدی به صورت ماهانه سپس هر ۳ ماه تا زمان درمان با دارو ۲- مشاوره چشم پزشکی ۳ ماه پس از تجویز دارو و در صورت بروز شکایت چشمی	*RRMS : شایعترین تیپ بیماری MS است که بر اساس یافته های بالینی و تفسیر نتایج MRI یا CSF توسط نورولوژیست تأیید می شود . * در بیماران دیابتی و با سابقه یووئیت چشمی هر ۳ ماه یک بار باید معاینه چشم انجام شود.	

- تاریخ اعتبار این راهنما از زمان ابلاغ به مدت ۳ سال می باشد و بعد از اتمام مهلت زمانی میبایست ویرایش صورت پذیرد.

بسمه تعالی

فرم راهنمای تجویز گلاتیرامر استات در بیماران مبتلا به MS

نام دارو	کاربرد خدمت	تجویز کننده صاحب صلاحیت	شرط تجویز		تواتر خدمتی	مدت زمان ارائه	توضیحات
			اندیکاسیون	کنترل اندیکاسیون			
گلاتیرامر استات	سرپایی	نورولوژیست	خط اول دارویی در بیماران مبتلا به ام اس تیپ عود کننده - بهبود یابنده و بیماران (RRMS) حمله ایزوله بالینی (CIS)	حساسیت به دارو	هفته ای سه بار به صورت تزریق زیر جلدی	بر حسب صلاحدید پزشک تا زمان پاسخ به دارو یا پیدایش عوارض دارویی یا تغییر خط درمان دارو	RRMS: شایعترین تیپ بیماری MS است که بر اساس یافته های بالینی و تفسیر نتایج MRI یا CSF توسط نورولوژیست تأیید می شود.  CIS: حمله ایزوله بالینی مغز که منطبق بر بیماری میلین زدا بوده و ناشی از درگیری یکی از نواحی عصبی بوده و این بیماران ریسک تبدیل شدن به MS را دارند.

- تاریخ اعتبار این راهنما از زمان ابلاغ به مدت ۳ سال می باشد و بعد از اتمام مهلت زمانی میبایست ویرایش صورت پذیرد.

بسمه تعالی

فرم راهنمای تجویز میتوکسانترون در بیماران مبتلا به MS

نام دارو	کاربرد خدمت	تجویز کننده صاحب صلاحیت	شرط تجویز		محل ارائه خدمت	تواتر خدمتی	مدت زمان ارائه	اقدامات قبل از ارائه خدمت	ملاحظات
			اندیکاسیون	کنترا اندیکاسیون					
میتوکسانترون	بستری	نورولوژیست	۱-خط سوم دارویی در بیمار مبتلا به ام اس عود کننده بهبود یابنده (RRMS) ۲-خط دوم درمانی در بیمار مبتلا به ام اس عود کننده بهبود یابنده aggressive ۳-ام اس پیشرونده ثانویه	۱-وجود مشکلات قلبی (بخصوص در موارد نارسایی مزمن قلبی) ۲-وجود عفونت فعال ۳-وجود آسیب کبدی ۴-بیماری خونی همزمان	بیمارستان درمانگاه	به صورت تزریقی هر سه ماه یکبار به میزان ۲۰ میلی گرم حداکثر در ۷ دوز به مدت ۲ تا ۳ سال	حداکثر ۷ دوز	۱-چک CBC و تستهای عملکرد کبدی ۲-انجام اکوکاردیوگرافی قبل از هر بار تزریق	*RRMS: شایعترین تیپ بیماری MS است که بر اساس یافته های بالینی و تفسیر نتایج MRI یا CSF توسط نورولوژیست تأیید می شود *PRMS: نوعی از MS که بیماری به صورت پیشرونده شروع شده و در سیر بیماری از آغاز حملات عود مشاهده می شود.

- تاریخ اعتبار این راهنما از زمان ابلاغ به مدت ۳ سال می باشد و بعد از اتمام مهلت زمانی میبایست ویرایش صورت پذیرد.

بسمه تعالی

فرم راهنمای تجویز ناتالیزوماب در بیماران مبتلا به MS

نام دارو	کاربرد خدمت	تجویز کننده صاحب صلاحیت	شرط تجویز		محل ارائه خدمت	تواتر خدمتی	مدت زمان ارائه	اقدامات قبل از ارائه خدمت	توصیه ها و شرایط تجویز	ملاحظات
			اندیکاسیون	کنترل اندیکاسیون						
ناتالیزوماب	سرپایی	نورولوژیست	بعنوان خط دوم درمانی در بیماران ام اس نوع عود کننده بهبود یابنده (RRMS)	حساسیت به دارو	درمانگاه بیمارستان	هر ۱-۲ ماه یک بار تزریق گردد	مدت زمان ارائه	۱- اقدامات قبل از ارائه خدمت	۱- در دو سال اول سالی یکبار MRI مغز با و بدون تزریق با نمای DW و سپس در صورتی که تست JCV منفی باشد بر اساس تشخیص پزشک معالج هر شش ماه تا یکسال تکرار MRI و در صورت مثبت بودن تست با صلاحدید پزشک هر ۳ تا ۶ ماه یک بار باید MRI انجام شود. ۲- چک آنزیمهای کبدی و CBC ۳- هر شش ماه آنتی بادی JCV چک شود. (در صورت آماده نبودن آزمایش دارو درمانی با دستور پزشک قابل ادامه است) ۳- دو ماه بعد از تزریق اول باید آنزیم کبدی و CBC چک شود.	ملاحظات

- تاریخ اعتبار این راهنما از زمان ابلاغ به مدت ۳ سال می باشد و بعد از اتمام مهلت زمانی میبایست ویرایش صورت پذیرد.

بسمه تعالی

فرم تدوین راهنمای تجویز اکریلوزوماب

نام دارو	کاربرد خدمت	تجویز کننده صاحب صلاحیت	شرط تجویز		محل ارائه خدمت	تواتر خدمتی	مدت زمان ارائه	اقدامات قبل از ارائه خدمت	توصیه ها و شرایط تجویز	ملاحظات
			اندیکاسیون	کنترا اندیکاسیون						
اکریلوزوماب	بستری سرپایی	نورولوژیست	۱. درمان خط اول در بیماران ام اس نوع عود کننده بهبود یافته ( RRMS ) از نوع Highly active یا rapid evolving	حساسیت به دارو	درمانگاه / بیمارستان	تزریق اولین دوز ۳۰۰ میلی گرم مجدداً به فاصله دو هفته بعد ۳۰۰ میلی گرم و سپس هر شش ماه ۶۰۰ میلی گرم	بر حسب دستور پزشک به صورت نامحدود تا زمان عدم اثر بخشی و تغییر خط درمان	جهت شروع درمان دارویی قبل از تزریق بار اول باید فقط آزمایشات ذیل انجام شود: CBC Diff - ALT, AST - VZV Ab - HBs Ag , HCV و HBc Ab HIV - Ab بتا HCG سرمی برای خانم ها- PPD,	MRI سالیانه	RRMS **: شایعترین تیپ بیماری ام اس است که بر اساس یافته های بالینی و تفسیر نتایج MRI یا CSF توسط نورولوژیست تأیید می شود تعریف highly active RRMS: Relapse frequency in the previous year ( $\geq 2$ relapses) or Relapse severity (pyramidal/cerebellar systems involvement) or Incomplete recovery from relapses or- Multiple Gadolinium enhancing lesions

<p>rapid evolving تعریف :RRMS</p> <p>the early accumulation of disability along with high relapse frequency and highly active disease on MRI</p>						<p>شرط زیر را داشته باشند:</p> <p>* سن زیر ۵۰ سال یا بیماری فعال ( دارای پلاک enhancing در MRI ۳. خط دوم درمان در بیماران RRMS</p> <p>* تجویز دارو باید به تأیید کمیته های ام اس دانشگاهی برسد</p>		
--	--	--	--	--	--	--	--	--

**\*\* تبصره :** بیمارانی که تحت درمان با ریتوکسیماب بوده و عود یا پیشرفت بیماری نداشته و یا دچار عوارض ناشی از ریتوکسیماب نشده اند نباید به داروی

اکرلیزوماب تغییر یابند. ضمناً تغییر ریتوکسیماب به اکرلیزوماب نیز در صورت هر کدام از اندیکاسیون های مزبور باید به تأیید کمیته های دانشگاهی برسد.

- **اقدامات مورد نیاز قبل از تجویز تست :**
- جهت شروع درمان دارویی قبل از تزریق بار اول باید فقط آزمایشات ذیل انجام شود:
- **PPD - CBC Diff - VZV Ab - AST, ALT, HBc Ab, HBs Ag, HIVAb و HCV Ab - بتا HCG** سرمی برای خانم ها،
- **توصیه ها :**
- ۱- انجام **MRI** سالیانه مغز و نخاع
- ۲- تجویز دارو نیاز به تأیید و مجوز کمیته ام اس دانشگاهی دارد .
- تاریخ اعتبار این راهنما از زمان ابلاغ به مدت ۳ سال می باشد و بعد از اتمام مهلت زمانی میبایست ویرایش صورت پذیرد.



### فرم راهنمای تجویز آلمتوزوماب

نام دارو	کاربرد خدمت	تجویز کننده صاحب صلاحیت	شرط تجویز		محل ارائه خدمت	نواتر خدمتی تعداد دفعات/فواصل انجام	مدت زمان ارائه	اقدامات قبل از ارائه خدمت	توصیه ها و شرایط تجویز	ملاحظات
			اندیکاسیون	کنترل اندیکاسیون						
آلمتوزوماب	بستری/ سرپایی	نورولوژیست	*۱.درمان نگاهدارنده خط سوم در بیماران ام اس نوع عود کننده بهبود یابنده (RRMS) فعال از نظر بالینی و تصویر برداری با EDSS کمتر از 5.5 که به خط دوم درمان پاسخ نداده اند.	حساسیت دارویی	بیمارستان / مراکز تزریق کلینیک های جامع بیماران ام اس	تزریق ۱۲ میلیگرم روزانه برای ۵ روز متوالی در سال اول سپس ۱۲ میلی گرم روزانه برای ۳ روز در سال دوم	بر حسب دستور و صلاحدید پزشک تا زمان اثر بخشی دارو	جهت شروع درمان دارویی قبل از تزریق بار اول باید فقط آزمایشات ذیل انجام شود : CBC Diff - ALT, AST - VZV Ab - HBc Ab HBs Ag , HIVAb و HCV Ab - بتا HCG سرمی برای خانم ها-	MRI سالیانه مغز و نخاع با و بدون تزریق	RRMS* : شایعترین تیپ بیماری ام اس است که بر اساس یافته های بالینی و تفسیر نتایج MRI یا CSF توسط نورولوژیست تأیید می شود . **تجویز دارو نیاز به تأیید و مجوز کمیته کشوری دارد .

- **اقدامات مورد نیاز قبل از تجویز تست :**
- جهت شروع درمان دارویی قبل از تزریق بار اول باید فقط آزمایشات ذیل انجام شود :
- **HCV Ab و HIVAb ,HBs Ag ,HBc Ab ،CBC Diff -ALT, AST - VZV Ab** - بتا **HCG** سرمی برای خانم ها
- **توصیه ها :**
- -۱ انجام **MRI** سالیانه مغز و نخاع
- -۲ تجویز دارو نیاز به تأیید و مجوز کمیته ام اس کشوری دارد .
- تاریخ اعتبار این راهنما از زمان ابلاغ به مدت ۳ سال می باشد و بعد از اتمام مهلت زمانی میبایست ویرایش صورت پذیرد.

1. Adelman, G., S.G. Rane, and K.F. Villa, *The cost burden of multiple sclerosis in the United States: a systematic review of the literature*. Journal of medical economics, 2013. 16(5): p. 639-647.
2. Heydarpour, P., et al., *Multiple sclerosis epidemiology in Middle East and North Africa: a systematic review and meta-analysis*. Neuroepidemiology, 2015. 44(4): p. 232-244.
3. Melcon, M.O., J. Correale, and C.M. Melcon, *Is it time for a new global classification of multiple sclerosis?* Journal of the neurological sciences, 2014. 344(1): p. 171-181.
4. Etemadifar, M., et al., *Estimated prevalence and incidence of multiple sclerosis in Iran*. European neurology, 2014. 72(5-6): p. 370-374.
5. Izadi, S., et al., *Significant increase in the prevalence of multiple sclerosis in iran in 2011*. Iranian journal of medical sciences, 2014. 39(2): p. 152.
6. Heydarpour, P., et al., *Multiple sclerosis in Tehran, Iran: a joinpoint trend analysis*. Multiple Sclerosis Journal, 2013: p. 1352458513494496.
7. Sahraian, M.A., et al., *Multiple Sclerosis in Iran: A Demographic Study of 8,000 Patients and Changes over Time*. European Neurology, 2010. 64(6): p. 331-336.
8. Etemadifar, M., et al., *Multiple sclerosis in Isfahan, Iran: an update*. Multiple Sclerosis Journal, 2014. 20(8): p. 1145-1147.
9. Etemadifar, M. and A.-H. Maghzi, *Sharp increase in the incidence and prevalence of multiple sclerosis in Isfahan, Iran*. Multiple Sclerosis Journal, 2011. 17(8): p. 1022-1027.
10. Saadatnia, M., M. Etemadifar, and A.H. Maghzi, *Multiple sclerosis in Isfahan, Iran*. International review of neurobiology, 2007. 79: p. 357-375.
11. Etemadifar, M., et al., *Prevalence of multiple sclerosis in Isfahan, Iran*. Neuroepidemiology, 2006. 27(1): p. 39-44.
12. Ghandehari, K., et al., *Prevalence of multiple sclerosis in north east of Iran*. Multiple Sclerosis, 2010. 16(12): p. 1525-1526.
13. Hashemilar, M., et al., *Multiple sclerosis in East Azerbaijan, North West Iran*. Neurology Asia, 2011. 16(2): p. 127-131.
14. Eskandarieh, S., et al., *Multiple sclerosis epidemiology in East Asia, South East Asia and South Asia: a systematic review*. Neuroepidemiology, 2016. 46(3): p. 209-221.
15. Etemadifar, M., et al., *Epidemiology of multiple sclerosis in Iran: a systematic review*. European neurology, 2013. 70(5-6): p. 356-363.
16. Jajvandian, R., et al., *Prevalence of multiple sclerosis in North Khorasan province, northern Iran*. Multiple Sclerosis Journal, 2011. 17: p. S84-S85.
17. Sharafaddinzadeh, N., et al., *The influence of ethnicity on the characteristics of multiple sclerosis: A local population study between Persians and Arabs*. Clinical Neurology and Neurosurgery, 2013. 115(8): p. 1271-1275.
18. Rezaali, S., et al., *Epidemiology of multiple sclerosis in Qom: Demographic study in Iran*. Iranian journal of neurology, 2013. 12(4): p. 136.
19. Ebrahimi, H.A. and B. Sedighi, *Prevalence of multiple sclerosis and environmental factors in Kerman province, Iran*. Neurology Asia, 2013. 18(4): p. 385-389.
20. Galea, I., N. Ward-Abel, and C. Heesen, *Relapse in multiple sclerosis*. bmj, 2015. 350: p. h1765.
21. Okuda, D., et al., *Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis The radiologically isolated syndrome*. Neurology, 2009. 72(9): p. 800-805.

22. Comi, G., *Clinically isolated syndrome: the rationale for early treatment*. Nature Reviews. Neurology, 2008. 4(5): p. 234.
23. McDonald, W.I., et al., *Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis*. Annals of neurology, 2001. 50(1): p. 121-127.
24. Polman, C.H., et al., *Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria"*. Annals of neurology, 2005. 58(6): p. 840-846.
25. Polman, C.H., et al., *Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria*. Annals of neurology, 2011. 69(2): p. 292-302.
26. Swanton, J.K., et al., *MRI criteria for multiple sclerosis in patients presenting with clinically isolated syndromes: a multicentre retrospective study*. The Lancet Neurology, 2007. 6(8): p. 677-686.
27. Lublin, F.D. and S.C. Reingold, *Defining the clinical course of multiple sclerosis results of an international survey*. Neurology, 1996. 46(4): p. 907-911.
28. Lublin, F.D., et al., *Defining the clinical course of multiple sclerosis The 2013 revisions*. Neurology, 2014. 83(3): p. 278-286.
29. Traboulsee, A., et al., *Revised recommendations of the consortium of MS centers task force for a standardized MRI protocol and clinical guidelines for the diagnosis and follow-up of multiple sclerosis*. American Journal of Neuroradiology, 2016. 37(3): p. 394-401.
30. Oliver, B.J., E. Kohli, and L.H. Kasper, *Interferon therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis of the comparative trials*. Journal of the neurological sciences, 2011. 302(1): p. 96-105.
31. Giovannoni, G., E. Southam, and E. Waubant, *Systematic review of disease-modifying therapies to assess unmet needs in multiple sclerosis: tolerability and adherence*. Multiple Sclerosis Journal, 2012. 18(7): p. 932-946.
32. Calabresi, P.A., et al., *Pegylated interferon beta-1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): a randomised, phase 3, double-blind study*. The Lancet Neurology, 2014. 13(7): p. 657-665.
33. Ziemssen, T. and W. Schrempf, *Glatiramer acetate: mechanisms of action in multiple sclerosis*. International review of neurobiology, 2007. 79: p. 537-570.
34. Khan, O., et al., *Three times weekly glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis*. Annals of neurology, 2013. 73(6): p. 705-713.
35. Boster, A.L., et al., *Glatiramer acetate: long-term safety and efficacy in relapsing-remitting multiple sclerosis*. Expert review of neurotherapeutics, 2015. 15(6): p. 575-586.
36. Confavreux, C., et al., *Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial*. The Lancet Neurology, 2014. 13(3): p. 247-256.
37. O'connor, P., et al., *Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis*. New England Journal of Medicine, 2011. 365(14): p. 1293-1303.
38. Miller, A.E., *Teriflunomide: a once-daily oral medication for the treatment of relapsing forms of multiple sclerosis*. Clinical therapeutics, 2015. 37(10): p. 2366-2380.
39. Gold, R., R. Linker, and M. Stangel, *Fumaric acid and its esters: an emerging treatment for multiple sclerosis with antioxidative mechanism of action*. Clinical Immunology, 2012. 142(1): p. 44-48.
40. Gold, R., et al., *Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis*. New England Journal of Medicine, 2012. 367(12): p. 1098-1107.

41. Fox, R.J., et al., *Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis*. New England Journal of Medicine, 2012. 367(12): p. 1087-1097.
42. Linker, R.A. and A. Haghikia, *Dimethyl fumarate in multiple sclerosis: latest developments, evidence and place in therapy*. Therapeutic advances in chronic disease, 2016. 7(4): p. 198-207.
43. Chun, J. and H.-P. Hartung, *Mechanism of action of oral fingolimod (FTY720) in multiple sclerosis*. Clinical neuropharmacology, 2010. 33(2): p. 91.
44. Kappos, L., et al., *A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis*. New England Journal of Medicine, 2010. 362(5): p. 387-401.
45. Cohen, J.A., et al., *Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis*. New England Journal of Medicine, 2010. 362(5): p. 402-415.
46. Hutchinson, M., et al., *The efficacy of natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis: subgroup analyses of AFFIRM and SENTINEL*. Journal of neurology, 2009. 256(3): p. 405-415.
47. Cohen, J.A., et al., *Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial*. The Lancet, 2012. 380(9856): p. 1819-1828.
48. Jones, D.E. and M.D. Goldman, *Alemtuzumab for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: a review of its clinical pharmacology, efficacy and safety*. Expert review of clinical immunology, 2014. 10(10): p. 1281-1291.
49. Gold, R., et al., *Daclizumab high-yield process in relapsing-remitting multiple sclerosis (SELECT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial*. The Lancet, 2013. 381(9884): p. 2167-2175.
50. Tuohy, O., et al., *Alemtuzumab treatment of multiple sclerosis: long-term safety and efficacy*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2015. 86(2): p. 208-215.
51. Milo, R., *The efficacy and safety of daclizumab and its potential role in the treatment of multiple sclerosis*. Therapeutic advances in neurological disorders, 2014. 7(1): p. 7-21.
52. Hauser, S.L., et al., *Ocrelizumab versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis*. New England Journal of Medicine, 2017. 376(3): p. 221-234.
53. Montalban, X., et al., *Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis*. New England Journal of Medicine, 2017. 376(3): p. 209-220.

- تاریخ اعتبار این راهنما از زمان ابلاغ به مدت ۳ سال می باشد و بعد از اتمام مهلت زمانی میبایست ویرایش صورت پذیرد.