

ارزیابی اثر و عوارض دارویی فینگولیمود در پیگیری ۳ ساله بیماران مبتلا به فرم راجعه مالتیپل اسکلروزیس

نازنین رزایان^۱، معصومه معرف^۱، منصور رضایی^۲

^۱گروه نورولوژی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران، ^۲گروه آمار، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران

تاریخ وصول: ۱۳۹۷/۰۱/۱۸ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۷/۱۰/۲۹

شماره ثبت در مرکز کارآزمایی های بالینی ایران: IRCT2017.51.8323N15

چکیده

زمینه و هدف: فینگولیمود اولین داروی خوراکی در درمان مالتیپل اسکلروزیس (RRMS) فرم راجعه عود کننده می باشد که در سال ۱۳۹۲ در ایران تأیید و باعث تحمل بهتر بیماران به درمان شده است. هدف از انجام این مطالعه بررسی اثربخشی و عوارض دارویی فینگولیمود در پیگیری ۳ ساله بیماران مبتلا به فرم راجعه مالتیپل اسکلروزیس بود.

روش بررسی: مطالعه حاضر از نوع کارآزمایی بالینی می باشد، جامعه مطالعه آن شامل ۲۸ بیمار مبتلا به بیماری RRMS مراجعه کننده به کلینیک بیمارستان امام رضا(ع) کرمانشاه بود. بیماران مورد مطالعه روزانه یک کپسول خوراکی فینگولیمود را به مدت ۳۶ ماه مصرف نمودند و در دوره های ۳ ماهه به مدت ۳۶ ماه پس از شروع فینگولیمود از نظر عود، پیشرفت ناتوانی و عوارض احتمالی دارو بررسی و پیگیری شدند، پس از دوره ۳۶ ماه اطلاعات ۲۸ بیمار آنالیز شد و ۷ نفر (۲ نفر عارضه دارویی، ۱ نفر به علت مهاجرت و ۴ نفر به دلیل پیشرفت ناتوانی) از مطالعه خارج شدند. پرسشنامه EDSS برای بیماران در هر دوره مراقبت تکمیل گردید. داده ها با استفاده از آزمون های آماری کولو موگروف اسمیرنوف، کای دو و آنالیز واریانس تجزیه و تحلیل شدند.

یافته ها: میانگین سنی ۲۲/۶۷±۷/۲۱ و میانگین مدت ابتلا ۶/۸۹±۲/۴۷ سال بود. میانگین دفعات عود مالتیپل اسکلروزیس در قبل از مداخله ۱/۹۴±۱/۲۸ و در سال اول بعد از مداخله به ۰/۳۷±۰/۶۸، در سال دوم ۰/۵±۰/۶۳ و در سال سوم ۰/۳۲±۰/۴۷ کاهش یافت. ۸۸/۹ بیماران پیشرفت ناتوانی نداشتند، ۷۵ درصد بدون عود بودند و ۵۸/۲ درصد ضایعات جدید یا بزرگ شدن ساین ضایعات در ام آر آی تی دو را نداشتند. فراوانی ضایعات GAD بعد از مداخله به طور معنی داری کاهش یافته بود (p=۰/۰۳). گلبول های سفید در بیماران روند کاهشی داشت (p=۰/۰۰۱) و دو نفر از بیماران به علت لکوپنی و افزایش آنزیم های کبدی قطع درمان شدند و در سایر بیماران عارضه شدید مشاهده نشد.

نتیجه گیری: فینگولیمود یک جایگزین مناسب برای درمان مالتیپل اسکلروزیس راجعه عود کننده می باشد. علاوه بر اثربخشی بالا، عوارض نسبتاً قابل قبول وارد مطالعه با حجم نمونه بیشتر برای ارزیابی آگاهانه تر مزایا و خطرات این دارو برای عود بیماری ضروری است.

واژه های کلیدی: فینگولیمود، مالتیپل اسکلروزیس راجعه، عوارض، ناتوانی

* نویسنده مسئول: معصومه معرف، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمانشاه، گروه نورولوژی

Email: dr_mmoaref@yahoo.com

مقدمه

موجود از جمله ناتالیزوماب فینگولیمود اثر بخشی یکسانی نشان داده است (۶). در ایران فرم بیوسیمیلار فینگولیمود به نام فینگولید آر^(۲) به وسیله شرکت اسوه عرضه شده است و در بیماران دچار فرم راجعه عود کننده مالتیپل اسکلروزیس^(۳) که به درمان‌های خط اول DMT پاسخ مناسبی ندادند توصیه می‌شود، اما تا کنون مطالعه بلندمدت جهت بررسی اثربخشی آن انجام نشده است. عوارض جانبی گزارش شده فینگولیمود در پژوهش‌های گذشته کمتر مورد بررسی قرار گرفته، اما عوارض گ—زارش شده شامل برادیکاردی و بلوک دهلیزی بطنی در هنگام مصرف اولین دوز دارو، ادم ماکولای، افزایش آنزیم‌های کبدی و افزایش فشارخون خفیف می‌باشند (۸ و ۷، ۴، ۳).

با توجه به این که اثربخشی و عوارض این دارو در نژادهای مختلف بررسی نشده و همچنین تا کنون مطالعه طولانی مدت به بررسی اثربخشی فرم بیوسیمیلار دارو که در ایران عرضه شده است نپرداخته است، انجام پژوهش‌هایی در این زمینه ضروری به نظر می‌رسد. به ویژه بررسی تفاوت‌های نژادی در منطقه کرمانشاه که از یکدستی نژادی بیشتری برخوردار است در این زمینه کمک کننده خواهد بود. هدف از انجام این مطالعه تعیین و بررسی اثر و عوارض دارویی فینگولیمود در پیگیری ۳ ساله بیماران مبتلا به فرم راجعه مالتیپل اسکلروزیس بود.

مالتیپل اسکلروزیس (MS) که یک بیماری التهابی سیستم اعصاب مرکزی است، شایع‌ترین بیماری نروولوژیکی می‌باشد که باعث ناتوانی در افراد جوان می‌شود (۱). سندرم‌های شایع علایم آغاز بیماری شامل؛ نوریت اپتیک، میلیت عرضی، آتاکسی و سندرم‌های ساقه مغز (سرگیجه، دیزآرتریو دیپلوی) می‌باشد. هرچند هیچ درمان قطعی شناخته شده‌ای برای MS وجود ندارد، فواید اصلی درمان‌های موجود جلوگیری از عودهای جدید، بازگرداندن عملکرد پس از یک عود جدید و جلوگیری از ناتوانی است. داروهای متعدد تغییر دهنده سیر بیماری (disease modifying treatment_ DMT) که به وسیله سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA) جهت درمان MS تأیید شده‌اند که در کاهش فرکانس عودها یا تاخیر انداختن در پیشرفت ناتوانی مؤثر هستند (۲). داروهای تأیید شده در درمان بیماری مالتیپل اسکلروزیس شامل داروهای خوراکی و تزریقی (اینترفرون‌ها؛ گلاتیامر استات و دارویی‌های ایمنوساپرسیو) می‌باشد

فینگولیمود اولین داروی DMT در درمان RRMS می‌باشد که به شکل خوراکی موجود بوده و باعث تحمل بهتر بیماران به درمان شده است. اثربخشی آن در تریال‌های فاز ۲ و ۳ به خوبی نشان داده شده است. حتی در مطالعه ترنسفورم^(۱) دیده شد که اثر فینگولیمود خوراکی در کاهش فرکانس عود سالیانه ۵۲ درصد بیشتر از بتا اینترفرون تزریقی است (۵-۳). همچنین در مقایسه با سایر داروهای DMT خط دوم

1-Transform
2-Fingolid R
3-RRMS

روش بررسی

مطالعه حاضر از نوع کارآزمایی بالینی (قبل و بعد) می‌باشد. جامعه مطالعه آن ۵۹ بیمار مبتلا به RRMS^(۱) مراجعه کننده به کلینیک بیمارستان امام رضا(ع) کرمانشاه بود که پس از انتخاب بیماران بر اساس معیار ورود و خروج از مطالعه، تعداد ۲۸ بیمار مورد بررسی قرار گرفتند.

از همه بیماران رضایت نامه کتبی آگاهانه دریافت گردید. این مطالعه کارآزمایی به وسیله کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه با کد اخلاق KUMS.REC.1395.753 مورد تأیید قرار گرفت.

معیارهای ورود به مطالعه شامل ابتلا به فرم راجعه MS (RRMS) بر اساس معیارهای پولمن ۲۰۱۱ (۹)؛ سن ۱۸ تا ۴۵ سال، نمره EDSS بین ۰ تا ۵/۵، حداقل یک عود در یک سال گذشته با وجود درمان با انواع خط اول DMT، حداقل دو عود در دو سال گذشته با وجود درمان با انواع خط اول DMT، عدم وجود عود در ۳۰ روز قبل از شروع درمان با فینگولیمود، تست بارداری منفی در زنان سنین باروری و سابقه واکسیناسیون علیه ویروس واریسلا زوستر (varicella zoster virus- VZV) یا مثبت بودن آنتی‌بادی ضد VZV در آزمایش خون.

معیارهای خروج از مطالعه نیز شامل: انواع primary progressive یا secondary progressive بیماری MS، سابقه بیماری‌های مزمن سیستمیک به جز MS (بیماری‌های ریوی، کبدی، کلیوی)، سابقه بدخیمی یا ابتلا به بدخیمی در حال حاضر، وجود ادم

ماکولا در زمان شروع مطالعه، عفونت فعال حاد یا مزمن باکتریال، وایرال یا قارچی، درمان با کورتیکواستروئید وریدی در عرض ۳۰ روز قبل از شروع فینگولیمود، سابقه درمان با سیکلوفسفامید یا میتوکسانترون در هر زمان، سابقه درمان با ایمونوگلوبین یا آنتی‌بادی‌های مونوکلونال در ۶ ماه اخیر، سابقه درمان با آزاتیوپرین یا متوتروکسات در ۶ ماه اخیر، شیردهی و بارداری، تزریق واکسن زنده تخفیف حدت یافته در ۲ ماه اخیر، سابقه MI، unstable angina، TIA یا CVA در ۶ ماه اخیر، سابقه بستری به علت decompensated heart failure در شش ماه اخیر، نارسایی قلبی کلاس ۳ و ۴ انجمن قلب کانادا، وجود سابقه بلوک قلبی دهلیزی بطنی درجه دوم نوع موبیتز یا بلوک درجه سوم هدایت دهلیزی بطنی یا سندرم سینوس بیمار (sick sinus syndrome) به جز این که جهت بیمار pacemaker کارآمد تعبیه شده باشد، Q-T interval تصحیح شده بیش از ۵۰۰ میلی‌ثانیه در نوار قلب زمان شروع مطالعه، مصرف داروهای آنتی‌آریتمی کلاس a-1 (کوئینیدین و پروکائین آمید) و کلاس ۳ (آمیودارون)، AST و ALT بالاتر از دو برابر حد فوقانی نرمال، ALP بالاتر از ۱/۵ برابر حد فوقانی نرمال، بیلیروبین کامل یا مستقیم بالاتر از حد فوقانی نرمال، کراتینین بالای ۱/۷ میلی‌گرم در دسی‌لیتر، گلبول سفید خون زیر ۳۵۰۰ عدد در میلی‌متر مکعب، شمارش لنفوسیتی زیر ۸۰۰ عدد در

1-Relapsing-Remitting MS (RRMS)

کشیده همراه با تب یا عفونت نبوده و حداقل ۰/۵ نمره EDSS را افزایش دهد یا با حداقل ۱ نمره افزایش در ۲ زیر گروه سیستم عملکردی EDSS یا حداقل دو نمره افزایش در یک زیر گروه عملکردی EDSS به جز قسمت روده و مثانه و عملکرد شناختی مغزی همراه باشد، ارزیابی EDSS هر ۳ ماه یکبار انجام گردید.

پیشرفت ناتوانی یا disability progression به این شکل تعریف گردید. که یک نمره افزایش در EDSS بدون وجود عود جدید در هنگام ارزیابی تا ۳ ماه بعد نیز ادامه داشته باشد. پرسشنامه EDSS بر اساس معاینه‌های دقیق نرولوژیک و شرح حال دقیق اخذ شده از بیمار تکمیل شده و به هر بیمار نمره‌ای بین ۰ تا ۱۰ تعلق می‌گیرد. نمرات بیشتر نشان دهنده پیشرفت بیماری و باقیماندن ناتوانی بیشتر برای بیمار است.

بررسی چشم پزشکی از نظر ادم ماکولا در ماه سوم انجام شد. همچنین طی مطالعه در صورت بروز هر گونه علائم بینایی بیمار به وسیله دستیار تخصصی محقق به متخصص چشم همکار طرح ارجاع گردید.

در صورت بروز علایمی دال بر مشکلات کبدی یا کلیوی یا تنفسی ارزیابی لازم به وسیله دستیار تخصصی انجام و نتایج همه ارزیابی‌ها طی ویزیت‌های مکرر در پرونده بیماران ثبت می‌گردید.

در هر بار مراجعه معیارهای بالینی مورد نیاز برای مصرف فینگولیمود و موارد منع مصرف آن بررسی شده و در صورت نیاز با اطلاع به پزشک

میلی‌متر مکعب، و وجود یووئیت بیماران که شرایط ورود به مطالعه را داشتند جهت شروع درمان در بیمارستان بستری و مدت ۶ ساعت پس از دریافت کپسول فینگولیمود نیم میلی‌گرم تحت مانیتورینگ هر یک ساعت فشارخون و ضربان قلب قرار گرفته و در صورت عدم بروز عوارض (برادیکاردی و افت فشارخون) پس از ۶ ساعت ترخیص و ادامه درمان به صورت سرپایی روزانه یک کپسول خوراکی ۰/۵ میلی‌گرمی فینگولیمود را به مدت ۳۶ ماه مصرف نمودند. در هنگام شروع اولین دوز دارو، بیماران حداقل برای ۶ ساعت بستری شده و دستیار تخصصی بر بالین بیمار حضور داشته و نتایج نوار قلب، ضربان قلب و فشارخون ثبت شده بیمار قبل و پس از شروع اولین کپسول فینگولیمود را در پرسشنامه ثبت نمود.

جمع آوری داده‌ها با معاینه کامل بالینی به وسیله دستیار تخصصی شامل؛ معاینات سیستمیک، تعداد ضربان قلب، فشارخون و معاینات کامل نرولوژیک در هر بار ویزیت بیمار تکمیل گردید. بیماران هر سه ماه یکبار به مدت ۲ سال پس از شروع مصرف فینگولیمود ویزیت شده و از نظر عود بیماری، عوارض احتمالی دارو و ایمنی دارو، ضربان قلب و فشارخون بیماران در هر یک از ویزیت‌ها اندازه‌گیری شده و در پرسشنامه ثبت گردید. عود بیماری به این شکل تعریف گردید: علایم جدید نرولوژیک یا تشدید علایم نرولوژیک که حداقل ۳۰ روز با عود قبلی فاصله داشته، حداقل ۲۴ ساعت طول

معالجه، بیمار از مطالعه خارج می‌گردید. در مورد عفونت‌ها، در صورتی که عفونت‌ها مرتبط با ضعف ایمنی شامل؛ بثورات هرپسی، وایرمی‌سیستمیک، سل و عفونت‌های فرصت‌طلب، نیاز به قطع فینگولیمود بوده، پس از اطلاع به پزشک معالجه، بیمار از مطالعه خارج شده و به متخصص بیماری‌های عفونی ارجاع می‌گردید.

داده‌های جمع‌آوری شده با استفاده از نرم‌افزار SPSS و آزمون‌های آماری کولوموگروف - اسمیرنوف، کای دو، همبستگی و آنالیز واریانس تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها

میانگین سن بیماران مولتیپل اسکلروزیس مورد مطالعه $31/7 \pm 32/67$ با دامنه (۲۲-۴۸) سال بود، میانگین مدت ابتلا $37/3 \pm 6/89$ با دامنه (۱-۱۴) سال بود.

میانگین عود بیماری در دو سال قبل از شروع مداخله $2/09 \pm 2/57$ با دامنه (۰-۸) بار، در یک سال قبل $1/25 \pm 2/07$ دامنه (۱-۶)، در سال اول تا سوم به ترتیب $7/0 \pm 4/0$ ، $64/0 \pm 51/0$ و $47/0 \pm 32/0$ بود (جدول ۱).

میانگین نمره ناتوانی EDSS در شروع درمان $1/26 \pm 3/16$ در ابتدای سال دوم $1/32 \pm 2/96$ و در ابتدای سال سوم $1/33 \pm 2/96$ بود (نمودار ۱). بر اساس آزمون آنالیز واریانس داده‌های تکرار شونده نمره ناتوانی EDSS در مدت مطالعه تفاوت معنی‌دار آماری را نشان می‌دهد ($p=0/0001$).

بین سن بیماران مورد مطالعه با نمره EDSS در مدت سه سال همبستگی مثبت معنی‌دار وجود دارد.

با توجه به آزمون همبستگی پیرسون، بین نمره ناتوانی EDSS در مدت سه ساله مطالعه با سن همبستگی مثبت و معنی‌دار آماری دارد ($p=0/033$)، اما با مدت ابتلا همبستگی نداشت ($p=0/0227$). همچنین بین نمره ناتوانی EDSS با ضایعاتی که در ام آر آی سکانس تی دو^(۱)، افزایش سیگنال داشتند، در قبل و سال سوم همبستگی نداشت، اما با ضایعاتی که به دنبال تزریق ماده حاجب اینهنس^(۲) شده‌اند، در سال سوم همبستگی مثبت و معنی‌دار مشاهده شد (جدول ۲). بر اساس آزمون آنالیز واریانس داده‌های تکرار شونده میانگین تعداد گلوبول‌های سفید و تعداد لنفوسیت‌ها در مدت ۳۶ ماهه مطالعه تفاوت معنی‌دار آماری مشاهده شد ($p=0/0001$) (نمودار ۲ و ۳).

سطح آنزیم‌های کبدی ALT, AST در شروع مطالعه $19/71 \pm 4/99$ و $19/71 \pm 8/55$ در سال سوم به ترتیب $6/9 \pm 23/39$ و $11/51 \pm 27/64$ افزایش یافتند (جدول ۳).

در طی سه سال مطالعه فقط ۲ عارضه شدید ($7/14$ درصد) و منجر به قطع درمان شد. که یک بیمار به علت حملات پانیک در ماه اول بعد از شروع درمان یک بیمار به علت لوکوپنی و یک نفر به علت افزایش آنزیم‌های کبدی قطع درمان شدند. شایع‌ترین عارضه عفونت تنفسی فوقانی ($3/30$ درصد). هیچ

1-T2 hypersignal lesions
2-GAD enhancing lesions

موردی از عفونت‌های شدید(عفونت هرپسی و PML) و بدخیمی پوست و ادم ماکولا مشاهده نشد(جدول ۴).

جدول ۱: توزیع فراوانی و میانگین عود در زمان‌های مختلف در بیماران مورد مطالعه

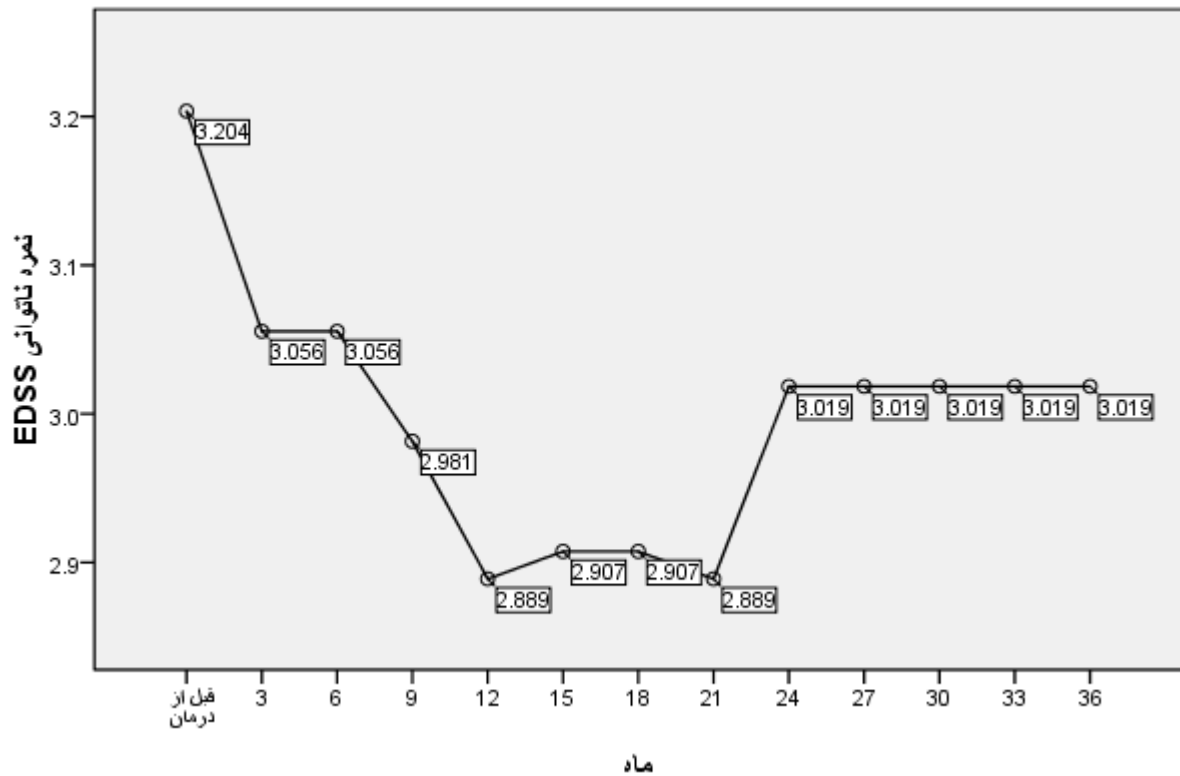
تعداد عود	دو سال قبل از شروع مداخله تعداد(درصد)	یک سال قبل از شروع مداخله تعداد(درصد)	سال اول شروع مداخله تعداد(درصد)	سال دوم بعد از مداخله تعداد(درصد)	سال سوم بعد از مداخله تعداد(درصد)
۰	۴(۱۴/۳)	۰	۲۱(۷۵)	۱۵(۵۲/۶)	۱۹(۶۷/۹)
۱	۶(۲۱/۴)	۱۳(۴۶/۴)	۶(۲۱/۴)	۱۰(۳۵/۷)	۹(۳۲/۱)
۲	۶(۲۱/۴)	۷(۲۵)	۰	۲(۷/۱)	۰
۳	۵(۱۷/۹)	۴(۱۴/۳)	۱(۳/۶)	۰	۰
۴	۲(۷/۱)	۲(۷/۱)	۰	۰	۰
۵	۱(۳/۶)	۱(۳/۶)	۰	۰	۰
۶	۳(۱۰/۷)	۱(۳/۶)	۰	۰	۰
۸	۱(۳/۶)	۰	۰	۰	۰
میانگین	۲/۵۷ ± ۲/۰۹	۲/۰۷ ± ۱/۳۵	۰/۳۲ ± ۰/۶۶	۰/۵۱ ± ۰/۶۴	۰/۳۲ ± ۰/۴۷

جدول ۲: همبستگی بین متغیرهای کمی با نمره EDSS در مدت مطالعه

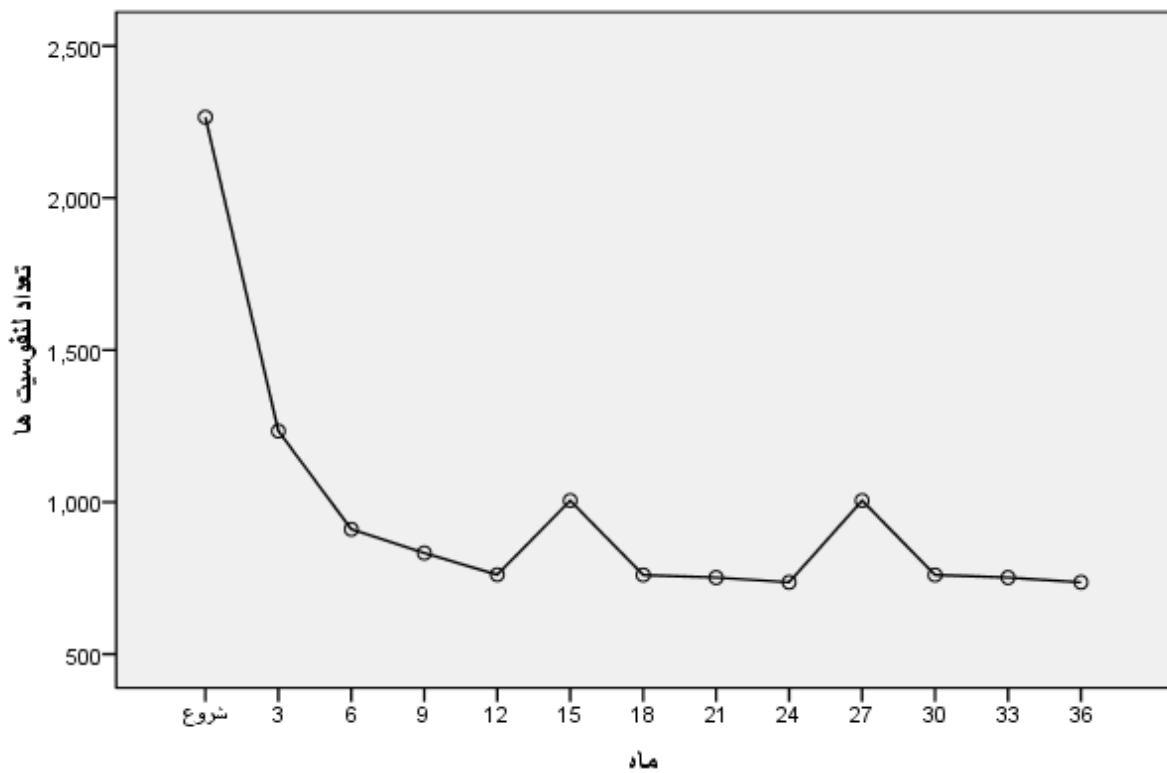
نمره ناتوانی	سن	مدت ابتلا	GAD شروع مطالعه	GAD سال سوم	T2 شروع مطالعه	T2 سال سوم
EDSS.0	۰/۴۵	۰/۱۸	۰/۲۳	۰/۶۳	۰/۲۱	۰/۳۵
EDSS.3	۰/۴۶	۰/۲۵	۰/۲۴	۰/۰۰۱	۰/۲۷	۰/۰۱
EDSS.6	۰/۴۶	۰/۰۰۱	۰/۲۸	۰/۶۱	۰/۲۹	۰/۴۵
EDSS.9	۰/۳۹	۰/۳۰	۰/۳۱	۰/۶۰	۰/۲۳	۰/۴۱
EDSS.12	۰/۴۲	۰/۳۸	۰/۲۸	۰/۶۰	۰/۲۴	۰/۴۲
EDSS.15	۰/۴۶	۰/۳۳	۰/۳۱	۰/۶۲	۰/۲۲	۰/۴۲
EDSS.18	۰/۴۶	۰/۳۳	۰/۳۱	۰/۶۲	۰/۲۲	۰/۴۱
EDSS.21	۰/۴۶	۰/۳۳	۰/۳۲	۰/۶۳	۰/۲۱	۰/۳۹
EDSS.24	۰/۴۰	۰/۲۵	۰/۳۶	۰/۷۱	۰/۲۰	۰/۴۰
EDSS.27	۰/۴۹	۰/۳۰	۰/۳۴	۰/۷۱	۰/۱۹	۰/۳۹
EDSS.30	۰/۴۹	۰/۳۰	۰/۳۴	۰/۷۱	۰/۱۹	۰/۳۹
EDSS.33	۰/۴۹	۰/۳۰	۰/۳۴	۰/۷۱	۰/۱۹	۰/۳۹
EDSS.36	۰/۴۰	۰/۲۵	۰/۳۶	۰/۷۱	۰/۲۰	۰/۴۰
سطح معنی‌داری	۰/۰۲	۰/۱۸	۰/۰۶	۰/۰۰۱	۰/۳۰	۰/۰۳

جدول ۳: میانگین سطح آنزیم‌های کبدی بیماران مورد مطالعه

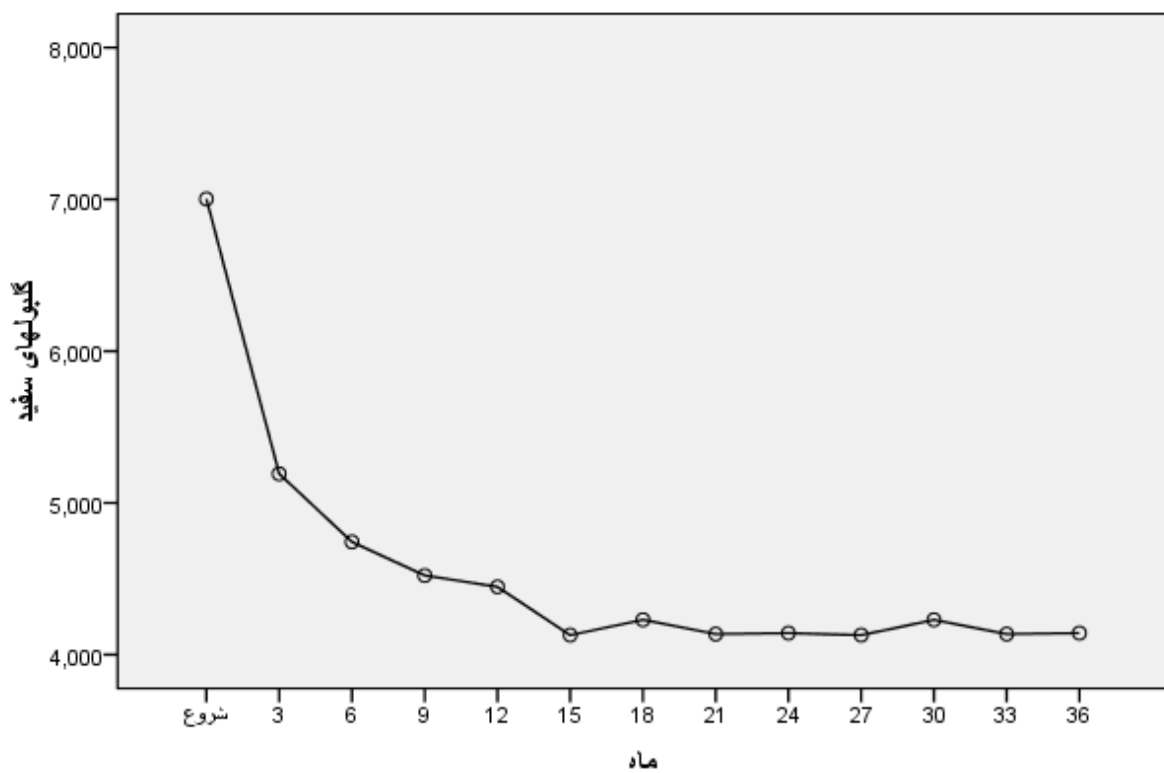
ماه شروع درمان	AST		ALT	
	میانگین	انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار
	۴/۹۹	۱۹/۵۱	۸/۵۵	۱۹/۷۱
۳	۱۲/۹۷	۲۶/۸۹	۱۸/۰۷	۲۹/۱۴
۶	۶/۸۸	۲۳/۸۲	۱۴/۷۱	۲۷/۳۳
۹	۶/۶۵	۲۴/۶۹	۱۲/۹۹	۲۸/۶۰
۱۲	۶/۹۰	۲۳/۳۹	۱۱/۵۱	۲۷/۶۴
۱۵	۱۳/۰۶	۲۷/۵۳	۱۸/۲۳	۲۹/۵۳
۱۸	۶/۸۸	۲۳/۸۲	۱۴/۷۱	۲۷/۳۳
۲۱	۶/۸۸	۲۶/۸۲	۱۴/۲۲	۳۰/۲۱
۲۴	۱۰/۶۴	۲۵/۳۵	۱۵/۶۴	۳۰/۶۰
۲۷	۱۲/۹۷	۲۶/۸۹	۱۸/۰۷	۲۹/۱۴
۳۰	۹/۲۱	۲۵/۲۱	۱۵/۱۸	۲۸/۳۶
۳۳	۱۱/۱۳	۲۶/۴۴	۱۴/۲۲	۳۰/۲۱
۳۶	۶/۹۰	۲۳/۳۹	۱۱/۵۱	۲۷/۶۴



نمودار ۱: میانگین نمره ناتوانی EDSS در مدت مداخله در بیماران مورد مطالعه



نمودار ۲: میانگین تعداد لنفوسیت‌ها در مدت مداخله در بیماران مورد مطالعه



نمودار ۳: میانگین تعداد گلبول‌های سفید در مدت سه سال در بیماران مورد مطالعه

بحث

فینگولیمود اولین داروی خوراکی در درمان فرم راجعه عود کننده مولتیپل اسکلروزیز (RRMS) می باشد که در سال ۱۳۹۲ در ایران تایید و باعث تحمل بهتر بیماران به درمان شده است، هدف از انجام این مطالعه تعیین و بررسی اثر و عوارض دارویی فینگولیمود در پیگیری ۳ ساله بیماران مبتلا به فرم راجعه مالتیپل اسکلروزیس بود.

در بیماران مطالعه حاضر میانگین عود بیماری مولتیپل اسکلروزیس در سال قبل از مطالعه ۱/۹۴ (حداقل ۴/۴ درصد بیماران یک عود داشته اند) در حالی که یک سال بعد از مطالعه ۷۵ درصد و سال دوم ۵۳/۶ درصد و سال سوم ۶۷/۹ درصد بیماران بدون عود بودند. در پژوهش های مختلف کاهش موارد عود سالانه گزارش شده است (۹-۱۱ و ۴، ۳).

در این بررسی تعداد ضایعات T2 نسبتاً بالا است. رادو و همکاران نشان دادند که فنکلیمود منجر به کاهش سریع و پایدار در فعالیت های ضایعات التهابی شده و ضایعات T2 در دوره پیگیری ۲ ساله کاهش یافته بود. این نتایج، همراه با کاهش قابل توجهی در میزان عود و پیشرفت ناتوانی قبلاً گزارش شده، از تأثیر مثبت در تکامل درازمدت بیماری حمایت می کند (۱۰). در مطالعه دیگر نیز ضایعات جدید یا بزرگتر در اندازه های T2 به طور معنی داری در مقایسه با اینترفرون بتا A1 کمتر بود (۱۲). در مطالعه دیگر میانگین ضایعات T2 در ابتدای مطالعه ۲۵/۴ و در پایان سال سوم ۲۸/۷ می باشد. ۵۸/۲ درصد بیماران

new or enlarge T2 new or enlarge T2 enhancement و میانگین enhancement GAD lesions در ابتدای مطالعه ۱/۹ و در پایان مطالعه ۰/۷ بود (۷۵/۸ درصد) بیماران بدون enhancement GAD lesions بودند. در یک مطالعه سه ساله در دانشگاه duta wacana اندونزی ۲۵-۷۴ درصد بیماران ضایعه جدید T2 نداشتند (۱۳).

در این مطالعه نمره ناتوانی EDSS در سال اول مداخله، روند نزولی و در پیگیری بعدی روند افزایش داشت (روند سینوسی)، اما در مطالعه مشابه در پیشرفت ناتوانی تفاوت مشاهده نشد (۴). میانگین EDSS پایه در این مطالعه ۳/۱۶ بود و در پایان سال اول ۲/۸۳ کاهش داشت که بیشتر از پژوهش های دیگر است و در پایان سال سوم میانگین EDSS به ۲/۹۶ رسید. در سال دوم به دنبال بروز موارد پیشرونده EDSS روند افزایش یابنده داشت و یک دلیل دیگر برای افزایش EDSS سال اول می تواند این موضوع باشد که اکثر بیماران (بیش از ۸۰ درصد بیماران) مطالعه حاضر یک حمله قبل از شروع درمان با فینگولیمود داشتند.

۱۱/۱ درصد بیماران حاضر دچار پیشرفت ناتوانی شدند، که میانگین EDSS آنها ۲/۸ بود (۳ نفر با سندرم بالینی پاراپارزی و یک نفر آتاکسی) و ۸۷/۹ درصد هیچ گونه پیشرفت ناتوانی نداشتند. در مطالعه سه ساله زیکا و همکاران ۹۳ درصد بیماران بدون پیشرفت ناتوانی بودند و میانگین EDSS آنها ۲/۴ بوده است (۱۱).

یافته‌های پژوهش‌های بالینی نشان می‌دهد تعداد کمی از بیماران (در حدود ۱ درصد) پس از دریافت دوز اول ضربان قلب آنها افزایش می‌یابد (۱۴).

در مطالعه حاضر طی دوره مراقبت قلبی پس از اولین دوز دارو همه بیماران دچار درجاتی از افت ضربان قلب شدند. حداکثر افت در ساعت پنجم دیده شد و از ساعت ششم سیر رو به افزایش داشت (میانگین افت ضربان قلب ۱۲/۳)، اما موردی از بلوک قلبی آریتمی و افزایش QT مشاهده نشد. اثرات قلبی - عروقی فینگولیمود شامل کاهش سرعت ضربان قلب و بلوک هدایت اترو و تتریکولار در زمان دریافت دوز اول است (۳). توصیه‌های اولیه برای بیمارانی که در معرض خطر بالینی برادری‌کاردی یا بلوک قلب، یا طولانی شدن فاصله QT هستند، به مدت یک شب با ECG مداوم در یک مرکز پزشکی مراقبت شوند (۱۵).

در مطالعه حاضر میانگین ضربان قلب افراد مورد مطالعه در مدت یک‌ساله پیگیری بیماران به طور معنی‌داری افزایش یافته بود از ۸۰/۹ به ۸۲/۳ ضربان در دقیقه.

در این مطالعه میانگین تعداد لنفوسیت‌ها و گلبول‌های سفید در پایان سال سوم کاهش یافته بود. در یک مطالعه، فینگولیمود منجر به کاهش لنفوسیت‌های گردش خون در حدود ۷۰ درصد شده بود (۳). کاهش قابل توجهی در میزان شمارش لنفوسیت‌های خون محیطی، پیامد فینگولیمود می‌باشد (۱۶). در مطالعه فرانسوی نیز لنفوسیت‌های محیطی ۷۰ درصد کاهش یافته، اما این اثر برگشت‌پذیر بوده و تعداد آن در بیشتر بیماران به ۸۰ درصد مقادیر قبل از درمان در مدت ۱۲ هفته می‌رسد (۱۷).

میانگین سطح آنزیم ALT و AST کبدی بعد از تجویز فینگولیمود افزایش خفیف داشت (میانگین سال سوم، $AST=23/39$ ، $ALT=27/64$). در پژوهش‌های مختلف نیز سطح آنزیم‌های کبدی افزایش یافته و معمولاً پس از قطع فینگولیمود کاهش یافته بودند که با مطالعه حاضر هم‌خوانی دارند (۱۸ و ۹، ۴). فقط در یکی از بیماران افزایش به میزان بیش از ۵ برابر نرمال رخ داد که منجر به قطع درمان شد.

یک مانع عمده برای پزشکان برای تجویز فینگولیمود از نظر تاریخی، الزامات در دادن اولین دوز دارو است، قبل از این که بیماران بتوانند درمان با فینگولیمود را شروع کنند، باید ارزیابی‌های اولیه را انجام داد و مراقبت حداقل در ۶ ساعت بعد از اولین دوز لازم است. این الزامات می‌تواند برای هماهنگی در میان تخصص‌های مختلف مراقبت‌های بهداشتی و کلینیک آنها چالش برانگیز باشد و بنابراین ممکن است تجویز فینگولیمود در بیماران مبتلا به RRMS محدود شود (۱۹). اخیراً تجویز دوز اولیه در خانه معرفی شده است که شامل آزمایش اولیه در یک محیط غیر بالینی در خانه بیمار است.

در این بررسی (۶۳/۷ درصد) دچار عوارض شدند، شایع‌ترین عارضه عفونت‌های تنفسی فوقانی URI (۳۰/۳ درصد) بود. سه بیمار دچار عارضه شدید شدند که منجر به قطع دارو شد (یک بیمار به علت حملات پانیک، یک بیمار به علت لوکوپنی و یک نفر به

می‌کند، به نظر می‌رسد شروع زودتر دارو به حصول نتایج بهتر درمانی کمک می‌کند، گرچه لازم است بیماران از نظر عوارض دراز مدت هم‌چنان پیگیری شوند.

نداشتن گروه کنترل و عدم همکاری بیماران برای مراجعات منظم و احتمال عدم پیگیری آنها تا اتمام مطالعه از محدودیت‌های این پژوهش می‌باشد، لذا پیشنهاد می‌شود تحقیقاتی با داشتن گروه کنترل و حجم بیشتر نمونه انجام شود زیرا داشتن گروه کنترل و حجم بیشتر نمونه برای ارزیابی آگاهانه تر از مزایا و خطرات این دارو برای عود بیماری ضروری است. در مورد محدودیت دوم می‌توان گفت این مشکل با آگاهی بخشی کامل به بیماران در مورد اهمیت ویزیت‌های بعدی پس از شروع دارو و اهمیت بررسی ایجاد عوارض احتمالی و ادامه بیشتر نمونه‌گیری حل می‌شود.

نتیجه‌گیری

فینگولیمود یک جایگزین مناسب برای درمان RRMS می‌باشد، علاوه بر اثربخشی بالا عوارض نسبتاً قابل قبول دارد. با توجه به نتایج مطالعه توصیه به شروع درمان با فینگولیمود برای بیمارانی که پاسخ مناسب به داروهای خط اول نداده‌اند در نظر گرفته شود. انتخاب دقیق بیماران با توجه به EDSS پایه و سندرم بالینی اولیه سودمند بودن دارو را تضمین می‌کند. به نظر می‌رسد شروع زودتر دارو به حصول

علت افزایش آنزیم‌های کبدی قطع درمان شدند) و هیچ موردی از ادم ماکولا، BCC، عفونت‌های شدید(هرپس سیمپلکس) و PML مشاهده نشد و هیچ‌گونه عارضه منجر به فوت در بیماران مطالعه حاضر مشاهده نشد. در مطالعه کاپوس شیوع عفونت در بیماران گروه‌های مورد مطالعه، به استثنای عفونت‌های دستگاه تنفسی در مقایسه با دارونما کمتر بود(۲). در مطالعه سادیا و همکاران فراوانی عفونت ۶۶ درصد بود(۲۰). در مطالعه دیگر عوارض جانبی در میان بیماران دریافت کننده فینگولیمود عبارت بودند از: عفونت‌های ویروسی غیرفعال، برادی کاردی و بلوک اتریوتتریکولار، فشارخون، ادم ماکولا، سرطان پوست و افزایش سطح آنزیم کبدی(۴). در بررسی سینگرو همکاران ادم ماکولا و عفونت‌های جدی به ندرت اتفاق افتاده بود(۱۲). بنابراین بیمارانی که فینگولیمود مصرف می‌کنند ممکن است حفظ بسیاری از جنبه‌های عملکرد سیستم ایمنی شامل؛ تعداد کل لنفوسیت‌ها، ظرفیت فعال‌سازی لنفوسیت‌ها در گره‌های لنفاوی و بافت‌ها، ظرفیت تولید آنتی‌بادی‌ها و پاسخ‌های ایمنی ذاتی را داشته باشند. با این حال، فینگولیمود ممکن است با افزایش خطر ابتلا به عفونت‌های خاص، به ویژه عفونت‌های ویروسی مرتبط باشد(۴).

شروع درمان با فینگولیمود برای بیمارانی که پاسخ مناسب به داروهای خط اول نداده‌اند توصیه می‌شود انتخاب دقیق بیماران با توجه به EDSS پایه و سندرم بالینی اولیه سودمند بودن دارو را تضمین

نتایج بهتر درمانی کمک می کند، گرچه که لازم است بیماران از نظر عوارض دراز مدت همچنان پیگیری شوند.

تقدیر و تشکر

این مقاله برگرفته از پایان نامه دوره تخصصی رشته نورولوژی دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه با کد اخلاق KUMS.REC.1395.753 می باشد، که با حمایت مالی معاونت محترم تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه انجام شد.

REFERENCES

1. Agashivala N, Wu N, Abouzaid S, Wu Y, Kim E, Boulanger L, et al. Compliance to fingolimod and other diseasemodifying treatments in multiple sclerosis patients, a retrospective cohort study. *BMC Neurology* 2013; 13: 138-47.
2. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362: 387-401.
3. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Khatri BO, Montalban X, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362(5): 402-15.
4. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Izquierdo G, Khatri B. Fingolimod versus intramuscular interferon in patient subgroups from Transforms. *J Neurol* 2013; 260: 2023-32.
5. Braune S, Lang M, Bergmann A. NTC Study Group. Second line use of Fingolimod is as effective as Natalizumab in a German out-patient RRMS-cohort. *J Neurol* 2013; 15: 40.
6. Singer BA. Initiating oral fingolimod treatment in patients with multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord* 2013; 6(4): 269-75.
7. Ferraro D, De Biasi S, Vitetta F, Simone AM, Federzoni L. Recurrent varicella following steroids and fingolimod in a multiple sclerosis patient. *J Neuroimmune Pharmacol* 2013; 8: 1059-61.
8. Fingolimod Hydrochloride. The American Society of Health-System Pharmacists. Retrieved Aug 9, 2015.
9. Kappos L, Antel J, Comi G. Oral fingolimod (FTY720) for relapsing multiple sclerosis. *N Engl Journal Med* 2006; 355: 1124-40.
10. Radue EW, O'Connor P, Polman CH, Hohlfeld R, Calabresi P, Selmaj K, et al. Impact of fingolimod therapy on magnetic resonance imaging outcomes in patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2012; 69(10): 1259-69.
11. Zecca C, Rothb S, Findling O, Perriard G, Bachmann V, Plesse ML, et al. Czaplinski real-life long-term effectiveness of fingolimod in Swiss patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2018; 25(5): 762-7.
12. Singer B, Ross AP, Tobias K. Oral fingolimod for the treatment of patients with relapsing forms of multiple sclerosis. *Int J Clin Pract* 2011; 65(8): 887-95.
13. Pinzon R, Sanyasi RD. Critical appraisal of effectiveness of oral fingolimod on relapsing multiple sclerosis. *Jurnal Farmasi Sains Dan Komunitas* 2017; 14(2): 120-6.
14. Khatri BO. Fingolimod in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: long-term experience and an update on the clinical evidence. *Ther Adv Neurol Disord* 2016; 9(2): 130-47.
15. DiMarco J, O'Connor P, Cohen J, Reder A, Zhang-Auberson L, Tang D, et al. First dose effects of fingolimod: pooled safety data from three phase 3 studies. *Mult Scler Relat Disord* 2014; 3: 629-38.
16. Kalincik T, Horakova D, Spelman T, Jokubaitis V, Trojano M, Lugaresi A, et al. Switch to natalizumab versus fingolimod in active relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2015; 77: 425-35.
17. Francis G, Kappos L, O'Connor P, Collins W, Tang D, Mercier F, et al. Temporal profile of lymphocyte counts and relationship with infections with fingolimod therapy. *Mult Scler* 2014; 20: 471-80.
18. Agashivala N, Kim E. Cost-effectiveness of early initiation of fingolimod versus delayed initiation after 1 year of intramuscular interferon beta-1a in patients with multiple sclerosis. *J Clinthera* 2012; 34(7): 1583-90.
19. Food and Drug Administration (2015) Gilenya (fingolimod) prescribing information. Available at: BO Khatri <http://tan.sagepub.com> 145 <https://www.pharma.us.novartis.com/product/pi/pdf/gilenya.pdf> (accessed 13 January 2016).
20. Saida T, Itoyama Y, Kikuchi S, Hao Q, Kurosawa T, Ueda K, et al. Long-term efficacy and safety of fingolimod in Japanese patients with relapsing multiple sclerosis: 3-year results of the phase 2 extension study. *BMC Neurol* 2017; 17(1): 17.

Evaluation of the Effect and Drug Side Effects of Fingolimod in the 3-Year Follow-up of Patients with Recurrent Form of Multiple Sclerosis (RRMS)

Razazian N¹, Maaref M^{1*}, Rezaei M²

¹Department of Neurology, Kermanshah University of Medical Sciences and Health Services, Kermanshah, Iran, ²Statistics Group, Kermanshah University of Medical Sciences and Health Services, Kermanshah, Iran

Received: 08 May 2019

Accepted: 19 Jan 2020

Registration number in Iran Clinical Trials Center: IRCT2017.51.8323N15

Abstract:

Background & aim: Fingolimod was the first oral drug in the treatment of multiple sclerosis in its recurrent form, which was approved in 2013 in Iran and has made patients better tolerant to treatment. The aim of the present study was to evaluate the efficacy and pharmacological side effects of Fingolimod in the follow-up of 3-year-old patients with multiple sclerosis.

Methods: The present study was a clinical trial. The study population included 28 patients with RRMS disease referred to the clinic of Imam Reza (AS) Hospital in Kermanshah. The patients took one oral capsule of Fingolimod daily for 36 months, and in the three-month period for 36 months after the onset of Fingolimod in terms of recurrence, progression of disability, and possible side effects of the drug were examined and they were followed up. After a period of 36 months, 28 patients were analyzed and 7 (2 due to medication, 1 due to immigration and 4 due to disability) were dropped out of the study. The EDSS questionnaire was completed for patients in each care period. Data were analyzed using Colomogram Smirnov, Kay Do and Variance analysis statistics.

Results: The mean age was 23.67 ± 7.31 and the mean duration of the disease was 6.89 ± 3.47 years. The mean frequency of recurrence of MS before the intervention was 1.94 ± 1.28 and in the first year after the intervention, it was 0.37 ± 0.68 , in the second year 0.5 ± 0.63 and in the third year it was reduced 0.32 ± 0.47 . 88.9% patients had not progress in EDSS, 75% had no recurrence and 58.2% had no new lesions or an increase in the size of the lesions on MRI II. The frequency of GAD lesions was significantly reduced after the intervention ($p=0.03$). White blood cells had a decreasing trend in patients ($p=0.0001$) and two patients were discontinued due to leukopenia and increased liver enzymes, and no severe complication was reported in other patients.

Conclusion: Fingolimod was a suitable alternative for the treatment of RRMS. In addition to the high efficacy, relatively acceptable side effects of the study with a larger sample size are essential for a more informed assessment of the benefits and risks of this drug for recurrence.

Keywords: Fingolimod, Multiple Sclerosis Reference, Complications, Disability

Corresponding author: Maaref M, Department of Neurology, Kermanshah University of Medical Sciences and Health Services, Kermanshah, Iran.
Email: dr_mmoaref@yahoo.com

Please cite this article as follows:

Razazian N, Maaref M, Rezaei M. Evaluation of the Effect and Drug Side Effects of Fingolimod in the 3-Year Follow-up of Patients with Recurrent Form of Multiple Sclerosis (RRMS). *Armaghane-danesh* 2020; 25(2): 148-161.