

بررسی بروز عوارض جانبی داروهای خوراکی در درمان مبتلایان به بیماری مولتیپل اسکلروزیس عود کننده - بهبود یابنده در کلینیک امام خمینی (ره) همدان

مسعود قیاسیان^۱، نرگس لشکری^۲، مژده محمدی^۳، یونس محمدی^۴، میثم سلیمانی بدیع^۵، رضا محجوب^۶، سارا عطایی^{۲*}

گروه نورولوژی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران، گروه داروسازی بالینی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران، گروه داروشناسی و سم‌شناسی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران، مرکز تحقیقات عوامل اجتماعی مؤثر بر سلامت، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران، گروه بیوتکنولوژی دارویی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران، گروه فارماسیوتیکس، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

تاریخ وصول: ۱۴۰۲/۰۱/۰۲ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۹/۱۴

چکیده

زمینه و هدف:

مالتیپل اسکلروزیس یک اختلال سیستم ایمنی است که در ایران شیوع متوسطی دارد. با توجه به آن که پژوهش‌های مدونی در خصوص تعیین عوارض جانبی داروهای خوراکی مورد استفاده در این بیماری وجود ندارد، لذا هدف از این مطالعه تعیین و بررسی بروز عوارض جانبی داروهای خوراکی در درمان مبتلایان به بیماری مولتیپل اسکلروزیس عود کننده - بهبود یابنده در کلینیک امام خمینی (ره) همدان بود.

روش بررسی: در این مطالعه مشاهده‌ای آینده‌نگر که در سال‌های ۱۳۹۶-۱۳۹۷ انجام شد، جمعیت مورد مطالعه بیماران مبتلا به ام‌اس عودکننده-بهبودیابنده قطعی مراجعه کننده به بیمارستان امام خمینی (ره) بودند. ۳۰۰ بیمار به طور تصادفی ساده در سه گروه درمانی دریافت کننده فینگولیمود، دی‌متیل‌فومارات و تریفلونومید قرار گرفتند. پاسخ به درمان در ابتدای ماه اول، سوم، ششم، دوازدهم و بیست و چهارم پس از شروع درمان ارزیابی شد. در نهایت فراوانی عوارض جانبی برای هر گروه مشخص و داده‌های جمع‌آوری شده در هر گروه درمانی مقایسه شدند. داده‌ها جمع‌آوری شده با استفاده از آزمون‌های آماری آنالیز واریانس تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها: داده‌های حاصل از این مطالعه نشان داد که بیشترین عوارض بالینی شامل عوارض عصبی (۲۱/۸ درصد) و عوارض گوارشی (۱۵/۶ درصد) بود. بیشترین عوارض آزمایشگاهی شامل عوارض کبدی (۱۲/۹ درصد) و عوارض قلبی - عروقی (۱۰/۳ درصد) بود. همچنین کمترین عوارض بالینی شامل عوارض اسکلتی (۴/۶ درصد) و عوارض غدد درون ریز (۳ درصد) و کمترین عوارض آزمایشگاهی ادم ماکولا (۰/۶ درصد) بود.

نتیجه‌گیری: در این مطالعه داروی فینگولیمود بیشترین عوارض جانبی و داروی تریفلونومید کمترین عوارض جانبی را داشت. دی‌متیل‌فومارات به دلیل شدت عوارض بیشتر قطع شد و تریفلونومید بیشتر ادامه پیدا کرد.

واژه‌های کلیدی: مالتیپل اسکلروزیس، فینگولیمود، تریفلونومید، دی‌متیل‌فومارات، مطالعه بالینی، عوارض جانبی

*نویسنده مسئول: سارا عطایی، همدان، دانشگاه علوم پزشکی همدان، گروه داروسازی بالینی

Email: s.ataei@umsha.ac.ir

مقدمه

درصد از موارد را در شروع به خود اختصاص می‌دهد. در این نوع از ام‌اس، بیمار دوره‌هایی از عود و تشدید بیماری را به صورت تصادفی برای چندین سال تجربه می‌کند و در دوره‌های بهبودی بیماری پیشرفت نمی‌کند. هم‌چنین دوره‌هایی از بهبودی نسبی و یا کامل بیماری بدون پیشرفت بیماری دیده می‌شود و بیماران در بین حملات از نظر نورولوژیک پایدار هستند (۱۱). ام‌اس پیشرونده اولیه حدود ده درصد موارد را به خود اختصاص می‌دهد. این بیماران تجربه‌ای از حملات ندارند بلکه فقط یک سیر یکنواخت نزولی عملکردی را از زمان شروع بیماری تجربه می‌کنند (۱۲). ام‌اس پیشرونده ثانویه در ابتدا با RRMS شروع می‌شود، اما ناگهان پیشروی می‌کند یعنی پس از RRMS به دلایل نامعلومی تخریب آکسون رخ می‌دهد. در این نوع از بیماری، بیماران اولین دوره‌های عود و بهبودی را تجربه کرده و به تدریج با و یا بدون دوره‌های بهبودی، بیماری پیشرفت می‌کند (۱۳).^{۱)}

دامنه گسترده علایم و عوارض مولتیپل اسکلروزیس منعکس کننده ضایعات چند کانونی در CNS می‌باشد (راه‌های بینایی، ساقه مغز، مخچه و طناب نخاعی). میزان و شدت علایم در هر شخص در زمان خاص منعکس کننده وسعت ضایعات، محل آنها، شدت آسیب بافت و میزان ضایعه آنهاست. علایم این بیماری شامل؛ اختلالات بینایی، اختلال تعادل، اختلال حسی، مشکلات مثانه و اختلال در اجابت مزاج، افسردگی و

مالتیپل اسکلروزیس (ام‌اس) یک اختلال عصبی - التهابی و خودایمنی سیستم عصبی مرکزی است که سبب آسیب به غشای میلین و هم‌چنین آکسون‌ها می‌شود. هدایت عصبی در آکسون‌های میلینه به صورت جهشی است که شتاب هدایت را به طور قابل توجهی افزایش می‌دهد. در این بیماری حمله دستگاه ایمنی به میلین سبب برهنه شدن آکسون‌ها می‌شود که خود موجب کند شدن هدایت عصبی شده و در نتیجه نشانه‌های نورولوژیک بروز می‌یابند (۱۶). ام‌اس در زنان حدوداً دو برابر شایع‌تر از مردان است، سن شروع بیماری به طور تیپیک بین ۲۰ تا ۴۰ سال است، ولی بیماری می‌تواند در هر زمانی در طول زندگی ظاهر شود. به نظر می‌رسد هر چه از خط استوا دورتر شویم شیوع این بیماری بیشتر شده و با نزدیک شدن به خط استوا شیوع آن کاهش می‌یابد. با توجه به آمارهای منتشره از سوی انجمن ام‌اس ایران به نظر می‌رسد که ایران جز مناطق با شیوع متوسط برای این بیماری می‌باشد و طبق آمار این انجمن، بیش از ۹۷ هزار نفر بیمار مبتلا به این بیماری در ایران تخمین زده شده است (۱۰-۷).

روند بیماری مولتیپل اسکلروزیس غیر قابل پیش‌بینی می‌باشد که شامل؛ عود کننده بهبود یابنده (PRMS)^(۱)، پیشرونده اولیه (PPMS)^(۲) و پیشرونده ثانویه (SPMS)^(۳) می‌باشد.

ام‌اس عود کننده - بهبود یابنده شایع‌ترین نوع بیماری در زمان تشخیص بیماری می‌باشد و ۸۵

1- Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS)
2- Primary Progressive Multiple Sclerosis (PPMS)
3- Secondary Progressive Multiple Sclerosis (SPMS)

اختلال در حافظه، خستگی، اسپاسم عضلانی، اختلال خواب، اختلال جنسی و حساسیت به گرما می‌باشد (۱۴).

برای کنترل سیر بیماری در حال حاضر از دو گروه داروهای تزریقی و خوراکی استفاده می‌شود. داروهای خوراکی مورد استفاده در مولتیپل اسکلروزیس شامل؛ دی متیل فومارات، فینگولیمود و تری‌فلونامید است. داروهای تزریقی شامل؛ انواع اینترفرون‌ها، ناتالیزوماب، گلاتیرامر استات، ریتوکسی ماب و میتوکسانترون می‌باشند (۱۶ و ۱۵).

فینگولیمود آنالوگ اسفنگوزین ۱- فسفات است که یک لیزوفسفالوپید طبیعی است، باند شدن فینگولیمود با گیرنده اسفنگوزین ۱- فسفات باعث down-regulation گیرنده‌ها، به تأخیر انداختن خروج لنفوسیت‌ها از بافت‌های لنفاوی، جلوگیری از دوباره فعال شدن لنفوسیت‌ها و کاهش شمارش لنفوسیت‌های محیطی و در نتیجه کاهش حضور لنفوسیت‌ها در CNS و کاهش التهاب می‌شود (۱۷). مکانیسم متابولیت فعال دی‌متیل فومارات که مونومیل فومارات است به طور دقیق شناخته نشده است. اگر چه تا حدی اثر ضد التهابی و حفاظت سلولی و فعال نمودن مسیر هسته‌ای (nrf2)^(۱) مطرح شده است (۱۸). تری‌فلونامید در واقع یک عامل ایمنومودولاتوری است که مانع سنتز پیریمیدین و کاهش تعداد لنفوسیت‌های فعال در CNS می‌شود و در نهایت منجر به اثرات ضدالتهابی می‌گردد (۱۹).

انتخاب داروهای مناسب با کمترین عوارض در درمان این بیماری برای به حداقل رساندن عوارض

اهمیت بسیار بالایی دارد. به دلیل شیوع متوسط مالتیپل اسکلروزیس در ایران و اثرات جانبی زیاد داروهای خوراکی در این بیماران، انتخاب درمان مناسب، دنبال کردن و کنترل کردن اثرات جانبی این داروها باید با دقت انجام گیرد. با در نظر گرفتن این که در بسیاری از موارد پژوهش‌های مدون برای تعیین اثرات جانبی داروهای خوراکی مورد استفاده در درمان بیماران مالتیپل اسکلروزیس انجام نشده است، لذا هدف از این مطالعه تعیین و بررسی بروز عوارض جانبی داروهای خوراکی در درمان مبتلایان به بیماری مولتیپل اسکلروزیس عود کننده - بهبود یابنده در کلینیک امام خمینی (ره) همدان بود.^۲

روش بررسی

در این مطالعه مشاهده ای آینده نگر که بر روی ۳۰۰ نفر از بیماران مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس مراجعه کننده به کلینیک تخصصی امام خمینی همدان در فاصله زمانی ۱۳۹۶-۱۳۹۷ انجام و اطلاعات دموگرافیک بیماران بررسی و ثبت می‌شد. معیارهای ورود به مطالعه شامل مردان و زنان در بازه سنی ۱۵ تا ۶۰ سال با تشخیص پایه‌ای آزمایشگاهی یا کلینیکی ام‌اس عودکننده - بهبود یابنده بود. هم‌چنین افراد به گونه‌ای انتخاب می‌شدند که بیماری زمینه‌ای به-خصوص بیماری قلبی - عروقی، کبدی و دیابت نداشته باشند. هم‌چنین بیماران داروهای هم‌زمان دیگری که می‌توانستند عوارض مشابه با داروهای دیستروفی

1-Nuclear Factor Erythroid 2 Related Factor 2(NFE2RF2)

در طول شش ساعت اول پس از اولین دوز فینگولیمود برای شناسایی هر گونه کاهش ضربان قلب و یا طولانی شدن بازه ECG.

۲- مدی متیل فومارات: آزمایشات CBC شامل شمارش لنفوسیتها در ابتدای درمان و پس از آن هر سه ماه یکبار، آزمایشات عملکرد کبدی(ترنس آمیناز، آلکالین فسفاتاز، بیلی روبین) قبل از شروع درمان و در شش ماه اول دوره درمان و سپس در طول درمان، آزمایش ادرار(در صورت وجود پروتئینوری مشکوک)، نظارت بر نشانه‌ها از جمله علائم حساسیت بیش از حد، عفونت‌ها و یا لوکواسفالوپاتی مولتی فوکال هر ماه در طی شش ماه اول درمان و سپس یک بار در سال.^۳

۳- تری فلونومید: آزمایشات CBC در طی شش ماه آغازین و پس از آن به صورت دوره‌ای بر پایه علائم عفونت، کراتینین سرم، ترانس آمیناز سرم و بیلی روبین در طی ۰، ۳، ۶ و ۱۲ ماه، آزمایشات عملکرد کبدی(ترنس آمیناز، آلکالین فسفاتاز) قبل از شروع درمان(ظرف شش ماه) و سپس هر دو ماه، بررسی پوست هر شش ماه در طی شش ماه اول درمان و سپس یک بار در سال.

داده‌های جمع‌آوری شده با استفاده نرم‌افزار SPSS و آزمون‌های آماری آنالیز واریانس تجزیه و تحلیل شدند.

عضلانی دوشن(DMD)^(۱) داشته باشند، دریافت نمی‌کردند و مقیاس وضعیت ناتوانی گسترده(EDSS)^(۲) این بیماران بین ۰-۵ بود. توضیح این که EDSS معیاری برای سنجش میزان ناتوانی در اماس می‌باشد و از ۰-۱۰ درجه بندی می‌شود. صفر معادل معاینه عصبی طبیعی و ۱۰ معادل مرگ ناشی از اماس است. این معیارها در شروع درمان به وسیله یک نورولوژیست و داروساز ثبت می‌شدند، سپس عوارض مربوط به هر یک از داروها از بیمار پرسیده می‌شد و به وسیله پرسشنامه‌های مخصوص ثبت می‌گردید. عوارضی که نیازمند اطلاعات آزمایشگاهی بود و از نظر تخصصی برای بیمار قابل تشخیص نبود بر اساس اطلاعات پرونده‌ای یا آزمایشاتی که پزشک تعیین می‌کرد، مشخص می‌شد. ضمن آن که بیماران در بازه‌های زمانی مشخص(۰، ۳، ۶، ۱۲ و ۲۴ ماهه) از نظر بروز عوارض احتمالی مورد ارزیابی قرار گرفتند. معیارهای خروج از مطالعه شامل؛ عدم تمایل بیمار به ادامه همکاری، عدم امکان ادامه شرکت در مطالعه به هر دلیل دیگر نظیر مهاجرت به شهری دیگر و ابتلا به یک بیماری ناتوان کننده دیگر و فراموشی و به خاطر نداشتن اولین تظاهر در زمان ابتلا به بیماری بود.

همچنین پایش داروها؛ ۱- فینگولیمود: آزمایشات CBC شامل شمارش لنفوسیتها در ابتدای درمان و پس از آن هر سه ماه یکبار، آزمایشات عملکرد کبدی(ترنس آمیناز، آلکالین فسفاتاز) قبل از شروع درمان قبل از شروع درمان و در شش ماه اول دوره درمان و سپس در طول درمان و آزمایش ECG

1- Duchenne Muscular Dystrophy(DMD)
2- Expanded Disability Status Scale(EDSS)

یافته‌ها

در کل خفیف تا متوسط و در مواردی شدید بودند. فشارخون بالا در درمان با دی‌متیل فومارات و تری‌فلونامید رخ نداد، اما فلاشینگ با دی‌متیل فومارات در طی سه ماهه ابتدایی درمان ایجاد گردید، فلاشینگ در ۱۶ نفر از بیماران رخ داد.

در این مطالعه سطح آلانین آمینوترانسفراز بر اسپاراتات آمینوترانسفراز (ALT و AST) پس از درمان با فینگولیمود، تری‌فلونامید و دی‌متیل فومارات افزایش یافت. سطح ALT و AST در ۲۷ نفر از بیمارانی که فینگولیمود، دو نفر از بیمارانی که دی‌متیل فومارات و ده نفر از بیمارانی که تری‌فلونامید دریافت کردند افزایش یافت. اغلب این تغییرات در طی سه و شش ماهه ابتدایی درمان اتفاق افتادند، این واکنش‌ها در کل خفیف تا متوسط و در مواردی شدید بودند. این واکنش‌ها رایج ترین دلیل قطع درمان در این مطالعه بودند.

در این مطالعه لکوپنی با فینگولیمود، تری‌فلونامید و دی‌متیل فومارات ایجاد شد. این عارضه در سه نفر از بیماران با فینگولیمود، دو نفر از بیماران با دی‌متیل فومارات و شش نفر از بیماران با تری‌فلونامید اتفاق افتاد.

ادم ماکولا در دو نفر از بیمارانی که با فینگولیمود درمان شدند اتفاق افتاد (بین سه تا شش ماه ابتدایی درمان)، این واکنش‌ها شدید بودند. این عارضه با تری‌فلونامید و دی‌متیل فومارات دیده نشد. جدول ۱ توزیع درصد فراوانی عوارض آزمایشگاهی را نشان می‌دهد.

در نتایج حاصل از این مطالعه ۱۶۷ بیمار (۵۵ درصد) فینگولیمود، ۴۰ بیمار (۱۳ درصد) دی‌متیل فومارات و ۹۳ بیمار (۳۲ درصد) تری‌فلونامید مصرف کردند. در این مطالعه براساس تفکیک جنسیتی، ۱۹۸ نفر را زنان (۶۶ درصد) و ۱۰۲ نفر را مردان (۳۴ درصد) تشکیل می‌دادند. در مطالعه انجام شده بر اساس سن ابتلا به مولتیپل اسکلروزیس ۷۶ نفر (۲۵ درصد) با سن ابتلا ۱۵-۲۰ سال، ۱۵۰ نفر (۵۰ درصد) با سن ابتلا بین ۲۰-۴۰ سال و ۷۴ نفر (۲۵ درصد) با سن ابتلا بین ۴۰-۶۰ را تشکیل می‌دادند. در نتایج به دست آمده از این مطالعه ۲۷۰ نفر (۹۰ درصد) بدون سابقه خانوادگی بودند و ۳۰ نفر (۱۰ درصد) دارای سابقه خانوادگی بودند. در نتایج حاصل از این مطالعه ۱۵۰ نفر (۵۰ درصد) دیپلم داشتند و ۹۰ نفر (۳۰ درصد) بالای دیپلم و ۶۰ نفر (۲۰ درصد) زیر دیپلم بودند.

در مطالعه‌ای که انجام شد در ارتباط با عوارض آزمایشگاهی در ابتدای درمان تا سه ماه بعد از آن ۱۷۸ نفر (۵۹ درصد) دارای عوارض بودند، ۸۰ نفر (۲۶ درصد) از ۳ تا ۶ ماه بعد از درمان دچار عارضه گشتند و ۲۱ نفر (۸ درصد) از ۶ تا ۱۲ ماه بعد از درمان دچار عارضه گشتند و ۲۱ نفر (۸ درصد) از ۱۲ تا ۲۴ ماه بعد از درمان دارای عارضه بودند.

در بیمارانی که فینگولیمود دریافت کردند، در دو نفر از بیماران ضربان قلب و در ۱۳ نفر فشارخون افزایش یافت. بالا رفتن فشارخون و ضربان قلب در سه ماهه‌ی ابتدایی درمان اتفاق افتاد. این واکنش‌ها گذرا و

نفر از بیماران با فینگولیمود و در دو نفر از بیماران با تری فلونامید رخ داد (۱۲ تا ۲۴ ماه بعد از درمان). سردرد نیز در ۴۲ نفر با فینگولیمود و ۱۵ نفر با تری فلونامید رخ داد. این واکنش خفیف تا متوسط بود و در شش تا ۱۲ ماه بعد از درمان اتفاق افتاد. پاراستزیا نیز در پنج نفر از بیماران درمان شده با تری فلونامید در ۱۲ ماه بعد از درمان رخ داد و با دی متیل فومارات و فینگولیمود این عارضه دیده نشد.

ریزش مو با تری فلونامید و فینگولیمود دیده شد، این عارضه در ۳۲ نفر از بیماران تحت درمان با تری فلونامید و پنج نفر با فینگولیمود در ۳ تا ۲۴ ماه بعد از درمان اتفاق افتاد. بیشتر نمونه‌ها عموماً خفیف تا متوسط و در مواردی شدید بودند، ریزش مو در بیماران تحت درمان با دی متیل فومارات رخ نداد. راش عارضه متداول با دی متیل فومارات و فینگولیمود بود. این عارضه در سه نفر از بیماران تحت درمان با دی متیل فومارات و دو نفر با فینگولیمود در یک تا شش ماه از درمان اتفاق افتاد. راش در بیماران تحت درمان با تری فلونامید اتفاق نیفتاد.

کمر درد با تری فلونامید و فینگولیمود دیده شد، این عارضه در هفت نفر از بیماران تحت درمان با فینگولیمود و در هفت نفر با تری فلونامید در ۳ تا ۲۴ ماه بعد از درمان اتفاق افتاد. این واکنش عموماً خفیف تا متوسط و در مواردی شدید بود. این عارضه در بیماران تحت درمان با دی متیل فومارات رخ نداد.

تنگی نفس اثر جانبی بود که در ۱۵ نفر از بیماران درمان شده با فینگولیمود (در ۳ تا ۲۴ ماه بعد

در مطالعه حاضر از عوارض بالینی ۴۵ نفر (۱۵ درصد) از ابتدای درمان تا ۳ ماه بعد از آن دچار عارضه گشتند، ۱۷۴ نفر (۵۹ درصد) از ۳ تا ۶ ماه بعد از درمان دچار عارضه گشتند و ۴۰ نفر (۱۳ درصد) از ۶ تا ۱۲ ماه بعد از درمان دچار عارضه گشتند و ۴۱ نفر (۱۳ درصد) از ۱۲ تا ۲۴ ماه بعد از درمان دچار عارضه گشتند.

این عارضه با تری فلونامید در دو نفر از بیماران و با فینگولیمود در ۱۸ نفر و با دی متیل فومارات در ۱۰ بیمار اتفاق افتاد.

تهوع در ۱۰ نفر بیمار درمان شده با تری فلونامید، پنج نفر با دی متیل فومارات و ۲۲ نفر با فینگولیمود در سه تا شش ماه بعد از درمان اتفاق افتاد. ماهیت این واکنش‌ها متوسط بود. درد شکمی عارضه مکرری بود که تنها با دی متیل فومارات در ۳ تا ۱۲ ماه درمان دیده شد. این عارضه در هفت نفر از بیماران درمان شده با دی متیل فومارات اتفاق افتاد. بیشتر نمونه‌ها، عموماً خفیف تا متوسط بودند. این عوارض در بیماران تحت درمان با تری فلونامید و فینگولیمود رخ نداد. بی‌اشتهایی در سه نفر از بیماران تحت درمان با فینگولیمود در سه تا شش ماه اول درمان اتفاق افتاد. این عارضه با تری فلونامید و دی متیل فومارات اتفاق نیافتاد.

افسردگی در دو نفر از بیماران تحت درمان با فینگولیمود اتفاق افتاد (در ۶ ماهه ابتدایی درمان) و با تری فلونامید و دی متیل فومارات صورت نگرفت. بی‌خوابی یکی دیگر از عوارض عصبی بود که در پنج

از درمان) اتفاق افتاد، این پاسخ خفیف تا شدید بود و در درمان با تری فلونامید و دی متیل فومارات اتفاق نیفتاد.

افزایش وزن با فینگولیمود و دی متیل فومارات در این مطالعه مشاهده شد، به طوری که در هفت نفر از بیماران با فینگولیمود و یک نفر با دی متیل فومارات در سه تا شش ماه بعد از درمان اتفاق افتاد. این واکنش‌ها در موارد شدید عموماً خفیف بودند. کاهش وزن یک عارضه جانبی بود که در یک نفر از بیماران تحت درمان با دی متیل فومارات (شش ماه ابتدایی درمان) اتفاق افتاد. این پاسخ شدید بود و با تری فلونامید و فینگولیمود دیده نشد (جدول ۲).

در این مطالعه ۴۹ نفر (۱۶/۳ درصد) از بیمارانی که تری فلونامید مصرف می‌کردند و هم‌چنین ۴۷ نفر (۱۵/۶ درصد) از بیمارانی که فینگولیمود مصرف می‌کردند و چهار نفر (۱/۳ درصد) از بیمارانی که دی متیل فومارات مصرف می‌کردند دارای عوارض ملایم و خفیف بودند و دارو را ادامه دادند بدون این که به داروی جانبی دیگری احتیاج باشد.

در این مطالعه ۱۰ نفر (۳/۳ درصد) از بیمارانی که تری فلونامید مصرف می‌کردند، هم‌چنین ۵۵ نفر (۱۸/۳ درصد) از بیمارانی که فینگولیمود مصرف می‌کردند و ۲۲ نفر (۷/۳ درصد) از بیمارانی که دی متیل فومارات مصرف می‌کردند دارای عوارض شدید بودند و دارو به وسیله پزشک قطع شد.

در این مطالعه ۳۰ نفر (۱۰ درصد) از بیمارانی که تری فلونامید مصرف می‌کردند، هم‌چنین ۶۵ نفر (۲۱/۷ درصد) از بیمارانی که فینگولیمود مصرف می‌کردند و ۳۰ نفر (۱۰ درصد) از بیمارانی که دی متیل فومارات مصرف می‌کردند دارای عوارض متوسط بودند و با داروی جانبی در کنار داروی اصلی درمان ادامه پیدا کرد.

در این مطالعه ۲۲۰ نفر (۷۳/۳ درصد) از بیماران دارای درجه ناتوانی (EDSS) بین ۱-۳ بودند و ۸۰ نفر (۲۶/۷ درصد) دارای درجه ناتوانی بین ۳-۵ بودند.

جدول ۱: توزیع درصد فراوانی کلیه عوارض آزمایشگاهی در استفاده از داروهای فینگولیمود، تری فلونامید و دی متیل فومارات

عوارض قلبی - عروقی	عوارض کبدی	عوارض هماتولوژی - آنکولوژیک	عوارض ادم
افزایش ضربان قلب	افزایش آلائین آمینوترانسفراز بر آسپاراتات آمینوترانسفراز	لکوپنی	ادم ماکولا
۰/۶	۹	۱	۰/۶
۴/۳	۳/۳	۲	-
-	۵/۳	۰/۶	-

جدول ۲: توزیع درصد فراوانی عوارض بالینی در استفاده از داروهای فینگولیمود، تری فلونامید و دی متیل فومارات

عقودت	عوارض گوارشی			عوارض عصبی			عوارض پوستی		عوارض عضلانی-اسکلتی		عوارض تنفسی		عوارض غدد درون ریز و متابولیک	
	تهوع	درد شکمی	بی اشتها	سر درد	بی خوابی	افسردگی	پاراستزی	ریزش مو	راش پوستی	کمر درد	تنگی نفس	افزایش وزن	کاهش وزن	
فینگولیمود	۷/۳	-	۱	۱۴	۱/۶	۰/۶	-	۱/۶	۰/۶	۲/۳	۵	۲/۳	-	
تری فلونامید	۳/۳۳	-	-	۵	۰/۶	-	۱/۶	-	-	۲/۳	-	-	-	
دی متیل فومارات	۳/۳۳	۱/۶	-	-	-	-	-	۱	-	-	-	۰/۳	۰/۳	

بحث

با توجه به عوارض جانبی نسبتاً زیاد داروهای خوراکی در بیماران مبتلا به مالتیپل اسکلروزیس، انتخاب درمان مناسب، دنبال کردن و کنترل کردن اثرات جانبی این داروها باید با دقت انجام گیرد. با توجه به این که پژوهش‌های مدون برای تعیین اثرات جانبی داروهای خوراکی مورد استفاده در درمان بیماران مالتیپل اسکلروزیس انجام نشده است، لذا هدف از این مطالعه تعیین و بررسی بروز عوارض جانبی داروهای خوراکی در درمان مبتلایان به بیماری مولتیپل اسکلروزیس عود کننده - بهبود یابنده در کلینیک امام خمینی(ره) همدان بود. از جمله عوارض آزمایشگاهی، بیشترین عوارض قلبی - عروقی با دی متیل فومارات (فلاشینگ) و بعد با فینگولیمود دیده شد. در عوارض کبدی بیشترین عارضه با فینگولیمود و کمترین عارضه با دی متیل فومارات دیده شد. در عوارض هماتولوژیک و آنکلوژیک بیشترین عارضه با تری فلونامید و کمترین عارضه با دی متیل فومارات مشاهده گردید. عارضه ادم ماکولا تنها با فینگولیمود دیده شد. در عوارض بالینی، عفونت بیشتر با فینگولیمود دیده شد، سپس دی متیل فومارات و با تری فلونامید کمتر از بقیه دیده

شد. در عوارض پوستی بیشترین عارضه با تری-فلونامید و کمترین عارضه با دی متیل فومارات مشاهده گردید. همین طور در عوارض عصبی بیشترین عارضه با فینگولیمود و سپس با تری-فلونامید دیده شد و با دی متیل فومارات دیده نشد. در عوارض گوارشی بیشترین عارضه با فینگولیمود و کمترین عارضه با تری فلونامید دیده شد، همچنین عارضه تنفسی فقط با فینگولیمود دیده شد. در عوارض عضلانی و اسکلتی بیشترین عارضه با فینگولیمود و کمترین عارضه با تری فلونامید دیده شد. همچنین در عوارض غدد درون ریز و متابولیک بیشترین عارضه با فینگولیمود و کمترین عارضه با دی متیل فومارات دیده شد و با تری فلونامید این عارضه مشاهده نشد.

همان طور که گفته شد بیشترین عوارض قلبی-عروقی با دی متیل فومارات (فلاشینگ) و بعد با فینگولیمود دیده شد. در مطالعه آبدار و همکاران اثرات قلبی - عروقی فینگولیمود بر روی ۳۴۵ بیمار انجام گرفت، این گروه به این نتیجه دست یافتند که افزایش فشارخون و بلوک درجه ۱ و ۲ بطنی دهلیزی از عوارض مهم و شایع این داروست و این عارضه در ابتدای شروع درمان مخصوصاً در شش ساعت اول

شد. در مطالعه پل اوکانر و همکاران تحت عنوان ایمنی طولانی مدت و اثر بخشی تری فلونامید که بر روی ۷۴۲ بیمار به مدت نه سال ادامه یافت، محققان به این نتیجه رسیدند که تری فلونامید با دوز ۷ و ۱۴ میلی‌گرم باعث افزایش آنزیم‌های کبدی و ریزش مو می‌شود. در این مطالعه از ۷۴۲ بیمار، ۴۶۸ بیمار وارد مطالعه شدند و تقریباً ۱۱ درصد از بیماران به دلیل بروز عوارض درمان را متوقف کردند و ۳ مرگ و میر ناشی از عوارض تری فلونامید وجود داشت (۱۱). در نتایج حاصل از مطالعه حاضر نیز ۳/۳ درصد از افراد دریافت کننده داروی تری فلونامید دچار افزایش آنزیم‌های کبدی و ۱/۶ درصد از افراد دچار ریزش مو شدند. در مطالعه حاضر نیز در اثر مصرف تری فلونامید ۳/۳ درصد از بیماران دچار اختلال در آنزیم‌های کبدی شدند، اما هیچ کدام از بیماران عارضه نوروپاتی محیطی نداشتند.

در مطالعه ژانگ و همکاران تحت عنوان دی متیل فومارات برای مولتیپل اسکلروزیس از دی‌متیل فومارات به عنوان جلوگیری از بدتر شدن ناتوانی و بهبود کیفیت زندگی استفاده شد. عوارض جانبی شامل عوارض گوارشی مانند؛ درد شکمی، تهوع و اسهال بود و همچنین عوارض جانبی ناگوار مانند لنفوپنی و لکوپنی مشاهده شد. در این مطالعه دی‌متیل فومارات ۲۴۰ میلی‌گرم دو بار در روز استفاده می‌شد و از ۲۶۶۷ بیمار ۱۲۲۱ نفر وارد مطالعه شدند (۲۲). در نتایج به دست آمده از مطالعه حاضر حدود چهار درصد از افراد با مصرف داروی دی‌متیل فومارات

درمان رخ داد (۲۰). همچنین در مطالعه جان کام و همکاران تحت عنوان اثرات قلبی و عروقی فینگولیمود به مدت هفت سال عوارض فینگولیمود ۰/۵ و ۱/۲۵ میلی‌گرم بر روی ۳۲۰۴ بیمار مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس (مرحله عود کننده - بهبود یافته) مورد مطالعه قرار گرفت و در نهایت به این نتیجه دست یافتند که افزایش فشارخون و بلوک درجه ۱ و ۲ بطنی - دهلیزی از عوارض مهم و شایع این داروست و نسبت به پلاسبو بسیار بیشتر است (۲۱). در مطالعه حاضر نیز هشت درصد از بیماران دچار افزایش فشارخون شدند که در بعضی از بیماران دارو ادامه پیدا کرد و در بعضی دیگر طبق گفته پزشک مربوطه در همان زمان بررسی در بیمارستان قطع شد و در بعضی دیگر این عارضه با دارو برطرف گردید. همچنین در مطالعه تیودور فیلیپس و همکاران با عنوان مدیریت گرگرفتگی و رویدادهای گوارشی دی‌متیل فومارات به مدت ۶۷۱ روز، ۱۸۴ بیمار مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس (مرحله عود کننده - بهبود یافته) که داروی دی‌متیل فومارات ۲۴۰ میلی‌گرم را به صورت دوبار در روز مصرف می‌کردند را به صورت پرسشنامه‌ای مورد پیگیری قرار دادند که از این تعداد ۸۴ نفر دچار فلاشینگ شدید و ۹۶ نفر دچار اسهال شدند (۱۵). در مطالعه حاضر نیز ۵/۳ درصد از افراد در اثر استفاده از دی‌متیل فومارات مبتلا به فلاشینگ شدند.

همچنین در عوارض کبدی بیشترین عارضه با فینگولیمود و کمترین عارضه با دی‌متیل فومارات دیده

پیشنهاد می‌گردد پژوهش‌های بیشتری در مراکز مختلف درمانی و در ارتباط با بیماران بیشتری صورت گیرد تا امکان نتیجه‌گیری بهتر فراهم گردد.

نتیجه‌گیری

در طی مطالعه انجام شده، میزان بروز عوارض جانبی داروهای خوراکی ساخت ایران در کنترل سیر مبتلایان به بیماری مولتیپل اسکلروزیس مورد بررسی قرار گرفت. در این مطالعه داروی فینگولیمود بیشترین عوارض جانبی و داروی تری‌فلونامید کمترین عوارض جانبی را داشت. دی‌متیل فومارات به دلیل شدت عوارض بیشتر قطع شد و تری‌فلونامید بیشتر ادامه پیدا کرد. با توجه به این که در رابطه با داروهای ساخت داخل کشور بررسی عوارض جانبی داروهای خوراکی مورد استفاده در ام‌اس انجام نشده بود، نتایج این مطالعه می‌تواند در ارتباط با عوارض پیش روی بیماران در استفاده از داروهای خوراکی مورد استفاده در ام‌اس راهگشا باشد.

تقدیر و تشکر

این مقاله بر گرفته از پایان نامه مقطع دکترای حرفه‌ای رشته داروسازی با کد اخلاق IR.UMSHA.REC.1397.518 از دانشگاه علوم پزشکی همدان می‌باشد، که با حمایت مالی این دانشگاه انجام شد.

دچار عوارض گوارشی و ۰/۶ درصد از افراد دچار لنفوپنی شدند.

توراکا و همکاران در مطالعه کیس ریپورت تحت عنوان آیا فینگولیمود در مولتیپل اسکلروزیس باعث ادم ماکولا می‌شود؟ از فینگولیمود برای جلوگیری از حملات حاد و سرکوب کننده سیستم ایمنی در خانم ۳۴ ساله استفاده نمودند. بیمار بعد از یک سال با کاهش دید در چشم چپ مراجعه کرد که پس از معاینه چشم تشخیص ادم ماکولا در چشم چپ داده شد و بلافاصله دارو قطع گردید (۲۳). همچنین آکیاما و همکاران تحت عنوان ادم ماکولای ناشی از فینگولیمود به این نتیجه رسیدند که ادم ماکولا یکی از عوارض مهم و نسبتاً نادر فینگولیمود است (۲۴). در نتایج حاصل از مطالعه حاضر نیز ۰/۶ درصد از افراد، مبتلا به چنین عارضه‌ای شدند.

لینکر و همکاران در مطالعه‌ای کوهورت تحت عنوان دی‌متیل فومارات برای درمان مولتیپل اسکلروزیس: مکانیسم عمل، اثربخشی و عوارض که در سال ۲۰۱۳ انجام شد و از دی‌متیل فومارات ۲۴۰ میلی‌گرم دو بار در روز به عنوان کاهش میزان عود مجدد مولتیپل اسکلروزیس استفاده می‌کرد، عوارضی مانند سوزش معده را شناسایی نمودند (۲۵). در نتایج حاصل از مطالعه حاضر نیز چهار درصد از افرادی که داروی دی‌متیل فومارات دریافت می‌کردند دچار عوارض گوارشی شدند.

از محدودیت‌های این طرح تعداد افراد مورد مطالعه و انجام پژوهش تنها در یک مرکز بود، لذا

REFERENCES

1. Jones AP, Kermod AG, Lucas RM, Carroll WM, Nolan D, Hart P. Circulating immune cells in multiple sclerosis. *Clinical & Experimental Immunology* 2017; 187(2): 193-203.
2. Farhadifard G, Haddadi R, Sanemar K, Farhadifard H, Mohammadi M. Protective effects of propolis on behavioral and stress oxidative changes in cuprizone-induced demyelination model. *Current Drug Therapy* 2024; 19(2): 226-32.
3. Ariafar S, Makhdoomi S, Mohammadi M. Arsenic and Tau Phosphorylation: a Mechanistic Review. *Biological Trace Element Research* 2023; 22: 1-3.
4. Makhdoomi S, Ariafar S, Mirzaei F, Mohammadi M. Aluminum neurotoxicity and autophagy: a mechanistic view. *Neurological Research* 2023; 45(3): 216-25.
5. Ghiasian M, Rashidizad SA, Mohammadi M, Mohammadi Y, Ataei S. Comparison of the Total Side effects of injectable disease-modifying drugs for the first-line treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Avicenna Journal of Pharmaceutical Research* 2022; 3(1): 32-6.
6. Tabatabaei SA, Ariafar S, Mohammadi M. Toxic Environmental Factors and Multiple Sclerosis. A Mechanistic View 2022; 3(1): 45-54.
7. Iranmanesh S, Tirgari B, Tofighi M, Forouzi MA. Spiritual wellbeing and perceived uncertainty in patients with multiple sclerosis in south-east Iran. *International Journal of Palliative Nursing* 2014; 20(10): 483-92.
8. Taraghi Z, Ilali E, Abedini M, Zarvani A, Khoshnama I, Mohammadpour R, et al. Quality of life among multiple sclerosis patients. *Iran Journal of Nursing* 2007; 20(50): 51-9.
9. Currie R. Spasticity: a common symptom of multiple sclerosis. *Nursing Standard*(through 2013). 2001; 15(33): 47.
10. Shiri V, Emami M, Shiri E. Investigating the relationship between selective attention and cognitive flexibility with balance in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Archives of Rehabilitation*. 2018;18(4):296-305.
11. O'Connor P, Comi G, Freedman M, Miller A, Kappos L, Bouchard J, et al. the MRI-AC in Houston, Texas. Long-term safety and efficacy of teriflunomide: nine-year follow-up of the randomized TEMSO study. *Neurology* 2016; 86(10): 920-30.
12. Bomprezzi R. Dimethyl fumarate in the treatment of relapsing–remitting multiple sclerosis: an overview. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders* 2015; 8(1): 20-30.
13. Rosenkranz T, Novas M, Terborg C. PML in a patient with lymphocytopenia treated with dimethyl fumarate. *New England Journal of Medicine* 2015; 372(15): 1476-8.
14. Nicholas J, Boster A, Wu N, Yeh WS, Fay M, Kendter J, et al. Comparison of disease-modifying therapies for the management of multiple sclerosis: analysis of healthcare resource utilization and relapse rates from US insurance claims data. *Pharmaco Economics-Open* 2018; 2(1): 31-41.
15. Phillips JT, Hutchinson M, Fox R, Gold R, Havrdova E. Managing flushing and gastrointestinal events associated with delayed-release dimethyl fumarate: experiences of an international panel. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2014; 3(4): 513-9.
16. Arvin AM, Wolinsky JS, Kappos L, Morris MI, Reder AT, Tornatore C, et al. Varicella-zoster virus infections in patients treated with fingolimod: risk assessment and consensus recommendations for management. *JAMA Neurology* 2015; 72(1): 31-9.
17. Solaro C, Gamberini G, Masuccio FG. Depression in multiple sclerosis: epidemiology, aetiology, diagnosis and treatment. *CNS Drugs* 2018; 32(2): 117-33.
18. Soelberg Sorensen P. Safety concerns and risk management of multiple sclerosis therapies. *Acta Neurologica Scandinavica* 2017; 136(3): 168-86.
19. Shear NH. *Litt's Drug Eruption & Reaction Manual*: CRC Press; 2017; 390-5.
20. Abdar M, Ebrahimifar P, Etemadifar M. The outbreak fingolimod cardiovascular side effects in relapsing-remitting multiple sclerosis patient: A longitudinal study in an Iranian population. *ARYA Atherosclerosis* 2016; 12(6): 274.
21. Camm J, Hla T, Bakshi R, Brinkmann V. Cardiac and vascular effects of fingolimod: mechanistic basis and clinical implications. *American Heart Journal* 2014; 168(5): 632-44.

- 22.Zhang Z, Zeng C, Peng B. Adsorption properties of magnetic carbon nanotubes for patulin removal from aqueous solution systems. *Food Control* 2019; 102: 1-10.
- 23.Turaka K, Bryan JS. Does fingolimod in multiple sclerosis patients cause macular edema? *Journal of Neurology* 2012; 259(2): 386-8.
- 24.Akiyama H, Suzuki Y, Hara D, Shinohara K, Ogura H, Akamatsu M, et al. Improvement of macular edema without discontinuation of fingolimod in a patient with multiple sclerosis: A case report. *Medicine* 2016; 95(29): e4180.
- 25.Linker RA, Gold R. Dimethyl fumarate for treatment of multiple sclerosis: mechanism of action, effectiveness, and side effects. *Current Neurology and Neuroscience Reports* 2013; 13(11): 1-7.

Assessment of Total Side Effects of Oral Agents for the Treatment of Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis Patients in Imam Khomeini Clinic in Hamadan

Ghiasian M¹, Lashkari N², Mohammadi M³, Mohammadi Y⁴, Soleimani M⁵, Mahjub R⁶, Ataei S^{2*}

¹Department of Neurology, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran, ²Department of Clinical Pharmacy, School of Pharmacy, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran, ³Department of Pharmacology & Toxicology, School of Pharmacy, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran, ⁴Social Determinants of Health Research Center, School of Public Health, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran, ⁵Department of Pharmaceutical Biotechnology, School of Pharmacy, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran, ⁶Department of Pharmaceutics and Pharmaceutical Biotechnology, School of Pharmacy, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

Received: 22 Mar 2023 Accepted: 05 Des 2023

Abstract

Background & aim: Three oral drugs, including fingolimod, dimethyl fumarate, and teriflunomide, which are clinically approved for the therapy of relapsing–remitting multiple sclerosis (RRMS) were reviewed in this work. The present study aimed to recognize the side effects of the oral drugs in RRMS patients who were consulted in neurology clinic in west of Iran.

Methods: The study population of the present prospective observational study conducted in 2016–2017 were patients with relapsing-remitting MS referred to Imam Khomeini Hospital (RA). Three hundred patients with RRMS were randomly assigned to three treatment groups. The first group received fingolimod, the second group received dimethyl fumarate, and the third group received teriflunomide. The response to treatment assessed at 1, 3, 6, 12, and 24 months after the start of treatment. Eventually, the frequency of adverse effects characterized for each group and the collected data compared in each treatment group. The collected data were analyzed using ANOVA statistical tests.

Results: The findings of the present study revealed that the most common clinical complications were neurological (21.8%) and gastrointestinal complications (15.6%). The most common laboratory complications were liver (12.9%) and cardiovascular complications (10.3%). Moreover, the lowest clinical complications were musculoskeletal (4.6%) and endocrine complications (3%) and lowest laboratory complications were macular edema (0.6%).

Conclusion: In the present study, fingolimod had the most side effects and teriflunomide had the least side effects. Dimethyl fumarate was stopped due to the severity of side effects and teriflunomide was continued.

Keywords: Multiple sclerosis, Fingolimod, Teriflunomid, Dimethyl Fumarate, Clinical research, Adverse effects

*Corresponding author: Ataei S, Department of Clinical Pharmacy, School of pharmacy, Hamadan, Iran.
Email: s.ataei@umsha.ac.ir

Please cite this article as follows: Ghiasian M, Lashkari N, Mohammadi M, Mohammadi Y, Soleimani M, Mahjub R, Ataei S. Assessment of Total Side Effects of Oral Agents for the Treatment of Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis Patients in Imam Khomeini Clinic in Hamadan. *Armaghane-danesh* 2024; 29(1): 112-124.