مقاله مروری
مجله دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان
دوره ۱۷، فروردین ۱۳۹۷، ۷۴-۶۳

مروری بر فینگولیمد؛ اولین داروی خوراکی برای مالتیپل‌اسکلروزیس

پریناز امیری‌مقدم[۱]، مهدی علی‌مردان‌زاده[۲]، صالحه صبوری[۴،۳]

دریافت مقاله: ۹۶/۸/۶ ارسال مقاله به نویسنده جهت اصلاح: ۹۶/۹/۵ دریافت اصلاحیه از نویسنده: ۹۶/۱۰/۱۹ پذیرش مقاله: ۹۶/۱۱/۲۸

چکیده

مالتیپل‌اسکلروزیس (MS) یک بیماری خودایمنی عصبی پیشرونده است که معمولاً شروع آن اواخر دهه سوم و سال‌های اول دهه چهارم زندگی فرد است. پاتوژنز این بیماری، از بین رفتن غلاف میلین سلول‌های عصبی در سیستم اعصاب مرکزی (CNS) و به دنبال آن، از بین رفتن سلول‌های عصبی است. کنترل این بیماری توسط دسته‌ای از داروها صورت می‌گیرد که عمدتاً تعدیل‌کننده سیستم ایمنی هستند. فینگولیمد اولین داروی خوراکی تأیید شده برای کنترل فرم عودکننده و بهبود یابنده بیماری است. این دارو از یک متابولیت قارچی مشتق شده و استفاده از آن سابقه‌ای طولانی در طب سنتی چین داشته است. مکانیسم اثر دارو از طریق اثرات آنتاگونیستی عملکردی بر روی گیرنده های اسفنگوزین ۱ فسفات است که لنفوسیت‌ها را در گره‌های لنفاوی به دام انداخته و موجب کاهش تعداد در گردش آنها در CNS می‌گردد. کارآیی فینگولیمد در مقایسه با پلاسبو و درمان‌های خط اول تزریقی مانند اینترفرون‌ها در کارآزمایی‌های بالینی به اثبات رسیده است. عوارض جانبی شایع این دارو خفیف بوده و به میزان بالایی توسط بیماران قابل تحمل است. فینگولیمد بر اساس عبور از جفت و اثرات تراتوژنیسیته در بررسی‌های بارداری در حیوانات در دسته C قرار دارد و به علت ترشح در شیر، شیردهی توسط مصرف‌کنندگان آن توصیه نمی‌شود. با توجه به مصرف خوراکی فینگولیمد و عوارض خفیف آن، این دارو می‌تواند در درمان MS مفید باشد. البته با توجه به عوارض نادر اما جدی مانند عفونت های ویروسی سیستمیک، ادم ماکولای چشم و عوارض قلبی، لازم است شرایط بالینی و مشکلات زمینه‌ای بیمار توسط پزشک کاملاً بررسی شود.

واژه‌های کلیدی: مالتیپل‌اسکلروزیس عودکننده و بهبود یابنده، فینگولیمد، تنظیم کننده‌های گیرنده اسفنگوزین ۱ فسفات

۱- دانشجوی داروسازی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران
۲- دستیار اعصاب و روان، بیمارستان شهید بهشتی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران
۳- (نویسنده مسئول) استادیار بیوتکنولوژی دارویی، مرکز تحقیقات داروهای گیاهی و سنتی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران
۴- استادیار بیوتکنولوژی دارویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران
تلفن: ۳۱۳۲۵۰۱۷-۰۳۴، دورنگار: ۳۱۳۲۵۰۰۳-۰۳۴، پست الکترونیک: ssabouri@kmu.ac.ir

مقدمه

مالتیپل‌اسکلروزیس (MS)، شایع‌ترین بیماری التهابی خودایمنی سیستم عصبی مرکزی (CNS) است که در بالغین جوان و میان سال دیده می‌شود [۱]. شیوع بیماری در زنان بیش از مردان بوده و عواملی چون ژنتیک و فاکتورهای محیطی نظیر آلودگی و عفونت‌های میکروبی و ویروسی در ابتلای به آن مؤثرند [۳-۲]. علایم بیماری زمانی شروع می‌شوند که غلاف میلین سلول‌های عصبی مغز و نخاع آسیب دیده و تخریب شوند. تخریب نورونی موجب اختلال در ارتباط بین بخش‌های مختلف سیستم عصبی شده که علایم فیزیکی، ذهنی و یا حتی اختلالات روانی بروز می‌کند [۲].

علایم فیزیکی بیماری، ناتوان‌کننده و شامل مشکلات حرکتی، بینایی، هماهنگی و تعادل، اختلال شناختی، خستگی و درد می‌باشد [۴-۳]. اکثر بیماران، به فرم عودکننده و بهبود یابنده (relapsing-remitting) مالتیپل اسکلروزیس (RRMS) مبتلا هستند. فرم دیگر بیماری، پیشرونده اولیه (primary progressive) نام دارد. دو فرم دیگر به نام‌های فرم پیشرونده ثانویه (secondary progressive) و فرم پیشرونده- بازگشتی (progressive relapsing) شناخته می‌شوند. اهمیت این طبقه‌بندی و تشخیص فرم بیماری به این دلیل است که داروهای مورد استفاده، تنها در فرم عودکننده و بهبودیابنده مؤثر هستند و برای انواع پیشرونده بیماری، تا امروز درمانی وجود نداشته و تنها داروی مورد استفاده، میتوکسانترون بوده که به دلیل عوارض جانبی، با احتیاط مصرف می‌شود [۲]. اما اخیراً داروی اکرلی زوماب که در درمان فرم پیشرونده اولیه MS مؤثر بوده، مجوز FDA را دریافت کرده است [۶-۵].

درمان

در حال حاضر هیچ درمان قطعی برای این بیماری وجود ندارد و داروهای مورد استفاده موجب بهبود علامات و جلوگیری از پیشرفت بیماری می‌شوند [۲]. هم اکنون ۱۲ دارو در درمان فرم عودکننده و بهبود یابنده بیماری، مورد استفاده قرار می‌گیرند که سه دارو به صورت خوراکی و بقیه به صورت تزریقی مصرف می‌شوند (جدول ۱). با توجه به خطرات تزریق و نیز راحت تر بودن روش خوراکی داروها خصوصاً برای بیماری‌های مزمن، همواره سعی بر استفاده بیشتر از داروهای غیر تزریقی بوده و رضایت بیماران مبتلا به MS نیز در استفاده از داروهای خوراکی بیشتر بوده است به ویژه درصورتی که مصرف دارو تنها یک بار در روز باشد [۸-۷].

یکی از داروهایی که به دلیل مصرف خوراکی مورد توجه قرار گرفته و در سال ۲۰۱۰ مجوز سازمان غذا و داروی آمریکا را به عنوان خط اول درمان MS دریافت کرد، فینگولیمد است [۹].

جدول ۱- داروهای دارای تأیید FDA برای درمان فرم عودکننده و بهبود یابنده مالتیپل اسکلروزیس (RRMS)

نام دارو	راه تجویز	فرکانس تجویز	دسته بارداری
Interferon β1b	SC	یک روز در میان	C
Interferon β1a	IM, SC	بسته به نوع فرمولاسیون از یک روز در میان تا یک بار در هفته	C
Peginterferon β1a	SC	هر دو هفته یکبار	C
Glatiramer acetate	SC	یک روز در میان	B
Mitoxantrone	IV	هر سه ماه یکبار	D
Natalizumab	IV	هر چهار هفته	C
Alemtuzumab	IV	ماه اول پنج روز متوالی، سپس سه روز متوالی در دوازدهمین ماه	C
Daclizumab	SC	یک بار در ماه (۱۵۰ میلی‌گرم)	Not Assigned (بر اساس مطالعات حیوانی ممکن است سبب آسیب به جنین شود)
Ocrelizumab	IV	اولین بار یک ویال (۳۰۰ میلی‌گرم)، دو هفته بعد یک ویال دیگر و سپس هر شش ماه دو ویال	Not Assigned (بر اساس مطالعات حیوانی ممکن است سبب آسیب به جنین شود)
Fingolimod	PO	روزانه	C
Teriflunomid	PO	روزانه	X
Dimethyl fumarate	PO	روزانه دو نوبت	C

خوراکی :PO تزریق داخل وریدی :IV تزریق زیر جلدی :SC تزریق عضلانی :IM

فینگولیمد؛ منشأ، کشف و ساختار شیمیایی

فینگولیمد (Fingolimod)، برگرفته از دو کلمه "اسفنگوزین" و "ایمنومودولاتور"، مولکول مشتق شده از آنتی‌بیوتیکی جدا شده از قارچ *Isaria sinclairii* به نام میریوسین (myriocin, ISP-1) است. این قارچ از دیرباز در طب سنتی چینی کاربرد داشته و از آن به عنوان یکی از عناصر اصلی ترکیب "جوانی همیشگی" یاد شده است. بررسی‌های اولیه روی میریوسین، اثرات سرکوب‌کننده ایمنی و مهار رد پیوند آن را نشان داد. تغییرات ساختاری اعمال شده در ساختار آن منجر به تولید ترکیب FTY720 (فینگولیمد) شد که ترکیبی با خصوصیات فیزیکوشیمیایی برتر، اثرات سمی‌کمتر و اثرات سرکوبگر ایمنی بیشتر بود [۱۰]. پس از آن، مولکول FTY720 در سال ۱۹۹۷ به شرکت دارویی Novartis فروخته شد تا مورد تحقیق و بررسی بیشتر قرار گیرد. تحقیقات اولیه بر استفاده از این ترکیب به عنوان داروی کمکی ضد رد پیوند به همراه سیکلوسپورین متمرکز بود، هر چند مشخص شد که نه تنها اثرگذاری کافی برای کاهش دوز سیکلوسپورین را ندارد بلکه سمیت آن از مایکوفنولات موفتیل نیز بیشتر است [۱۱]. اما در بررسی‌های بعدی دیده شد که استفاده از FTY720 در مدل حیوانی MS، موجب بهبود سریع و مؤثر بیماری، تغییرات بیان ژن‌های تولیدکننده میلین و واسطه‌های التهابی و کاهش تعداد لنفوسیت‌های در گردش شد [۱۲-۱۱].

مکانیسم عمل

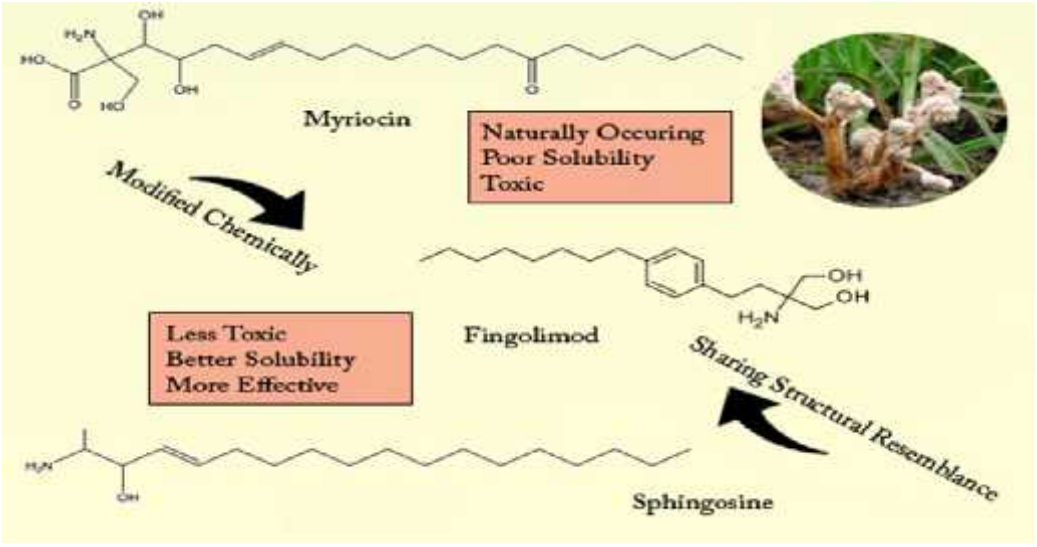
شباهت ساختاری فینگولیمد به مولکول اسفنگوزین (شکل ۱)، توجه محققین را به مسیرهای متابولیسمی مشترک جلب کرد و مشخص شد فینگولیمد پیش دارویی

است که برای انجام فعالیت فارموکولوژیکی نیاز به تبدیل به فرم فسفریله خود توسط آنزیم اسفنگوکیناز ۲ دارد [۱۳، ۱۱]. این ترکیب، آگونیست غیر انتخابی چهار گیرنده از پنج گیرنده شناخته شده اسفنگوزین ۱ فسفات (S1P)، یعنی $S1P_1$، $S1P_3$، $S1P_4$ و $S1P_5$ است.

اگرچه، این ترکیب فعال به عنوان آنتاگونیست عملکردی این گیرنده‌ها نیز عمل می‌کند به طوری که گیرنده‌های اتصال یافته به ترکیب، به طور برگشت ناپذیر به داخل رفته و به جای اینکه دوباره به سطح سلول برگردند (همانند آنچه که در اتصال به لیگاندهای S1P اتفاق می‌افتد)، تخریب می‌شوند [۹]. گیرنده‌های $S1P_1$ برای مهاجرت لنفوسیت‌ها از محل غدد لنفاوی و عبور از خلال سدهای اندوتلیالی و ورود به بافت‌های محیطی ضروری‌اند. تماس طولانی مدت فینگولیمد با گیرنده‌های سطح سلول منجر به کاهش بیان گیرنده‌ها و کاهش تعداد آنها در سطح سلول‌های ایمنی شده و این سلول‌ها در بافت‌های لنفاوی به دام می‌افتند [۱۵-۱۴]. اطلاعات بیشتر در ارتباط با این رسپتورها به طور خلاصه در جدول ۲ قابل مشاهده است.

جدول ۲- ویژگی‌ها و عملکردهای گیرنده‌های اسفنگوزین ۱

نوع گیرنده	محل بیان	نقش‌های بیولوژیک احتمالی
$S1P_1$	سلول‌های عصبی، ایمنی، اندوتلیال، ماهیچه‌ای صاف و قلبی	رشد عصبی، رگ‌زایی، کنترل حرکت سلول‌های ایمنی، مؤثر بر عملکرد سدهای اندوتلیال و انقباض عضلانی
$S1P_2$	گستردگی فراوان مثلاً سلول‌های قلب و عروق	کنترل تحریک‌پذیری عصبی، مؤثر بر سیستم شنوایی و تعادلی، کنترل تون عروق
$S1P_3$	سلول‌های قلبی، کلیه، ریه، طحال روده، دیافراگم و بافت‌های حاوی غضروف	کنترل سرعت انقباض قلب، کنترل تون عروق، دخیل در احساس درد
$S1P_4$	سلول‌های ایمنی (لکوسیت‌ها)، سلول‌های ماهیچه صاف راه هوایی	تنظیم سایتوکاین‌های ترشحی لنفوسیت T
$S1P_5$	سلول‌های عصبی (الیگودندروسیت‌ها) و سلول‌های ایمنی	تنظیم عملکرد الیگودندروسیت‌ها، کنترل مهاجرت سلول‌های ایمنی



شکل ۱- مقایسه ساختار شیمیایی میریوسین، فینگولیمد و اسفنگوزین. میریوسین، متابولیت قارچی است که فینگولیمد پس از یک سری تغییرات شیمیایی از آن تهیه شد. این دو مولکول شباهت ساختاری با اسفنگوزین دارند.

برای عبور لنفوسیت‌ها از سدهای اندوتلیال، حضور گیرنده‌های دیگری نیز اهمیت دارد. یکی از این گیرنده‌ها CCR7 است. بعد از مواجهه سلول‌های T با محرک آنتی ژنی قوی، گیرنده CCR7 در سطح سلول‌ها بیان نمی‌شود و منجر به پدید آمدن سلول‌های T خاطره‌ای مؤثر (T_{EM} یا effector memory T cells) می‌شود که سریعاً به محل‌های دچار التهاب مهاجرت می‌کنند. ولی در برخورد با محرک‌های ضعیف، مثلاً در مواجهه با آنتی ژن‌های خودی یا تحریک کوتاه مدت، این گیرنده در سطح سلول بیان شده و سلول‌های T خاطره‌ای مرکزی (T_{CM} یا central memory T cells) را ایجاد می‌کند که در نواحی مربوط به سلول‌های T در بافت‌های لنفاوی ثانویه ساکن شده و پس از مواجهه مجدد با محرک، به T_{EM} تبدیل شده و وارد گردش خون می‌شوند. فینگولیمد قادر به محبوس‌سازی دسته دوم بوده و از آنجایی که ۹۰ درصد لنفوسیت‌های درگردش مایع مغزی نخاعی از نوع $CCR7^+$ هستند، اثرات درمانی دارو در سیستم اعصاب مرکزی قابل مشاهده است [۱۶-۱۴].

گیرنده $S1P_1$ از القا کننده‌های مسیر Akt-mTOR نیز می‌باشد. فعالیت این مسیر سلولی منجر به افزایش تمایز و عملکرد سلول‌های T کمکی ۱ (Th1) و سرکوب تمایز و عملکرد سلول‌های T تنظیمی(Treg) می‌گردد. سلول‌های Th1 با تولید اینترفرون گاما، ایمنی سلولی را میانجیگری کرده و فعالیت ماکروفاژها برای حذف پاتوژن‌ها را افزایش می‌دهند. اما سلول‌های Treg سایتوکین‌های مهارکننده ایمنی نظیر TGFβ تولید می‌کنند که عامل تحمل نسبت به آنتی‌ژن‌های خودی است. ثابت شده که فینگولیمد با اثر تنظیمی روی گیرنده‌های $S1P_1$ منجر به کاهش تعداد سلول‌های Th1 و افزایش تعداد سلول‌های Treg از طریق مسیر Akt-mTOR و به دنبال آن، کاهش ترشح اینترفرون گاما در مدل حیوانی EAE می‌شود [۱۷].

فاکتور ۱ سلول T (TCF-1)، فاکتور نسخه‌برداری است که در تمایز سلول‌های T نقش بسزایی دارد. موش‌هایی که فاقد ژن این فاکتور هستند بیشتر در خطر ابتلا به انسفالومیلیت خودایمنی قرار دارند. همچنین، این فاکتور در مبتلایان به MS میزان بیان کمتری دارد. سلول‌های $CD4^+$ که در معرض FTY720 قرار می‌گیرند (سلول‌های مبتلایان و افراد سالم)، TCF-1 را به میزان بیشتری بیان می‌کنند و این فاکتور با اثر تنظیمی خود منجر به کاهش بیان اینترفرون گاما و گرانزیم B، یکی از مارکرهای پاتوژنیک در MS و انسفالومیلیت خودایمنی، می‌شود [۱۸].

فینگولیمد موجب کاهش تعداد سلول‌های B خاطره‌ای در گردش نیز می‌شود و میزان بیان مولکول‌های سطحی جهت ارائه آنتی ژن را کاهش داده اما مولکول‌های سطحی کمک القایی سلول‌های T را افزایش می‌دهد [۱۹]. در مطالعه دیگری نیز ثابت شد که تعداد سلول‌های B خاطره‌ای در گردش در مجاورت با فینگولیمد کاهش یافته و میزان TNF-β حاصل از ترشح این سلول‌ها، کاهش و اینترلوکین ۱۰ مترشحه از دیگر سلول‌های B افزایش می‌یابد. بیان مولکول سطحی کمک القایی CD80 نیز در سطح لنفوسیت‌های B افزایش می‌یابد [۲۰].

کارآزمایی‌های بالینی جهت بررسی کارآیی فینگولیمد

اولین مطالعه بالینی فازII برای FTY720 در سال ۲۰۰۶ بر روی فرم عودکننده و بهبود یابنده MS انجام شد. در این مطالعه، دو دوره شش ماهه مقایسه‌ای با بررسی تعداد ضایعات مشاهده شده در MRI و علائم بالینی و تعداد دوره‌های بازگشت بیماری بین دو گروه

مصرف‌کننده فینگولیمد (یک گروه ۱/۲۵ و گروه دیگر ۵ میلی‌گرم) و گروه دریافت کننده دارونما (روزانه یک نوبت) انجام شد. نتایج، حاکی از کاهش ضایعات عصبی در ابتدای دوره و کاهش سرعت بازگشت حملات در هر دو گروه مصرف کننده فینگولیمد بود [۲۱]. بعد از آن، برتری فینگولیمد در کاهش عوارض ناشی از بیماری MS در دو مطالعه بالینی دو سویه کور منجر به تأیید مصرف فینگولیمد برای کنترل این بیماری در ایالات متحده، اتحادیه اروپا و چند کشور دیگر به عنوان اولین داروی خوراکی MS با نام تجاری Gilenya در ۲۰۱۱-۲۰۱۰ شد [۱۶]. مطالعه FREEDOMS به مدت دو سال و روی ۱۲۷۲ بیمار انجام گرفت. در این بررسی، بیماران در سه گروه قرار داده شدند و ۰/۵ میلی‌گرم یا ۱/۲۵ میلی‌گرم فینگولیمد و یا پلاسبو دریافت کردند. در هر دو گروه دریافت کننده فینگولیمد، عود حملات، ناتوانی بیماران، ضایعات مغزی و آتروفی مغز کاهش یافته بود [۲۲]. مطالعه TRANSFORMS نیز بر روی ۱۲۹۲ بیمار انجام گرفت و بیماران به مدت یک سال، فینگولیمد ۰/۵ یا ۱/۲۵ میلی‌گرم و یا درمان خط اول MS یعنی اینترفرون بتا ۱-آ (Avonex®) را دریافت کردند. هر دو گروه مصرف‌کننده فینگولیمد، کاهش عود حملات، ضایعات مغزی کمتر و آتروفی کمتر مغز را نشان دادند [۲۳]. در مقاله مروری ساختارمندی که در سال ۲۰۱۶ صورت گرفت، پس از بررسی ۶ مطالعه که در سال‌های ۲۰۰۶ تا ۲۰۱۴ صورت گرفته بودند، فینگولیمد به عنوان دارویی مؤثر در پیشگیری از فعالیت بیماری MS تأیید شد اما اثرات آن در جلوگیری از بدتر شدن ناتوانی مشخص نیست. بر اساس آنالیز نتایج این مطالعات، به نظر می‌رسد فینگولیمد در پیشگیری از عود بیماری، بهتر از اینترفرون بتا ۱آ عمل می‌کند اما احتمال قطع مصرف آن خصوصاً در یک ماه اول، بیشتر است [۲۴].

ایمنی و عوارض ناخواسته

مصرف خوراکی و یک بار در روز فینگولیمد توسط بیماران به خوبی تحمل می‌شود. عوارض معمول فینگولیمد سردرد و خستگی است که بیشتر از داروهای رایج با فرم‌های تزریقی در مصرف‌کنندگان این دارو گزارش می‌شود. ناخوشی و ناراحتی‌های گوارشی از دیگر عوارض شایع فینگولیمد هستند. هر چند این علائم معمولاً پایدارند و درصدی از بیماران به این علت مصرف دارو را قطع می‌کنند، اما میزان رضایت و کیفیت زندگی مصرف‌کنندگان، بیشتر از داروهای تزریقی مانند اینترفرون‌ها و گلاتیرامر استات گزارش شده است [۱۱].

از دیگر عوارض این دارو می‌توان به برادی‌کاردی و بلوک درجه II دهلیزی بطنی (AVB) اشاره کرد که در درصد کمی از بیماران بروز می‌کند و میزان علامت‌دار شدن بیمار در جمعیت‌های مورد مطالعه، زیر یک درصد است. این برادی‌کاردی گذرا بوده و خود محدود شونده است [۲۵]. لازم به ذکر است که دو سال پس از تأیید فینگولیمد و ورود آن به بازار، مرگ یک بیمار به فاصله ۲۴ ساعت پس از شروع این دارو گزارش شد، اما از آنجایی که بیمار از قبل مشکل قلبی داشت مشخص نشد که این اتفاق تا چه حد به مصرف فینگولیمد مربوط بوده است. با این وجود، از آن پس توصیه شد که در اولین دوز دارو، تا شش ساعت پایش ضربان قلب و فشارخون برای بیمار انجام شود و برای بیماران با مشکلات قلبی، زمان پایش تا ۲۴ ساعت باشد [۲۶]. مطالعه Abdar و همکارانش در دانشگاه اصفهان که بر روی ۲۰۰ بیمار مبتلا به RRMS انجام گرفت نیز بر پایش ۶ ساعته

وضعیت قلبی و عروقی بیماران در اولین دوز مصرفی دارو تأکید دارد [۲۷].

احتمال ابتلا به عفونت ویروس واریسلا زوستر حین مصرف فینگولیمد، کم اما در مقایسه با پلاسبو بالاتر گزارش شده است (۷ در هر ۱۰۰۰ نفر). با طولانی شدن مصرف، ریسک عفونت بدون تغییر بوده و موارد عفونت حاد و تهدیدکننده حیات با این دارو نادر است. هر چند، قبل از شروع دارو ایمنی سازی علیه ویروس توصیه شده، اما مصرف داروهای ضد ویروسی حین درمان جایگاهی ندارد [۲۸].

ادم ماکولای چشم یکی از عوارض ناشایع فینگولیمد است. رسپتورهای S1P نقش مهمی در تنظیم میزان نفوذپذیری عروق دارند و کاهش بیان و یا حذف ژن کد کننده آنها منجر به ایجاد ادم در اعضایی مانند پوست و ریه مدل‌های حیوانی شده است که می‌تواند توضیحی برای بروز این عارضه باشد. این عارضه بدون درد بوده و همراه با کاهش دقت بینایی بیمار به علت تجمع مایع در ماکولا و محل تجمع گیرنده‌های مخروطی چشم است. به همین علت، معاینه شبکیه بیمار قبل از شروع دارو توصیه می‌شود و از آنجایی که بیشترین شیوع بروز در ۳-۴ ماه اولیه مصرف است، معاینه مجدد طی این مدت توصیه شده است. در صورت بروز عارضه، تصمیم به قطع مصرف دارو که در بیشتر موارد منجر به بهبود علائم بینایی می‌شود به وضعیت بیمار و نظر پزشک معالج بستگی دارد. بیماران دیابتی و افرادی که سابقه التهاب شبکیه دارند باید در مورد علائم و خطرات بروز ادم ماکولای وابسته به فینگولیمد آگاه شوند [۲۹].

در مطالعاتی که پس از دو کارآزمایی بالینی (FREEDOMS و TRANSFORMS) بر روی بیماران با ملیت‌های مختلف (ایتالیایی، ژاپنی، کشورهای آمریکای لاتین، دانمارکی آرژانتینی و آلمانی) به منظور بررسی ایمنی دارو صورت گرفت، عارضه دیگری گزارش نشده است [۳۰-۳۵]. مقاله‌ای مروری که در سال ۲۰۱۵ به چاپ رسید نیز مؤید این یافته‌ها می‌باشد [۳۶]. البته ذکر این نکته که در اکثر مطالعات صورت گرفته شرکت Novartis در هدایت پروژه‌ها یا تأمین مالی آنها نقش داشته است به عنوان یکی از موارد بایاس، اهمیت دارد. این مطلب در مقاله La Mantia نیز ذکر شده است [۲۴].

فینگولیمد و بارداری

فینگولیمد در دسته C بارداری قرار دارد. از آنجایی که فینگولیمد مولکولی کوچک و چربی دوست است به راحتی از جفت عبور می‌کند. بیشترین خطرات مربوط به مواجهه جنین با دارو در سه ماهه اول بارداری است. در مدل‌های حیوانی، تراتوژنیسیته دارو روی رت گزارش شده است. بعد از تماس دارو با جنین حیوان، سقط، نقص اندام‌ها و اختلالات قلبی و عروقی مشاهده شده است. هر چند بررسی‌های بارداری در انسان از نظر تعداد به اندازه‌ای نبوده که منجر به تصمیم‌گیری‌های قاطعانه در مورد نحوه استفاده دارو در دوران بارداری شود اما با توجه به یافته‌های حاصل از مطالعات حیوانی، اطمینان از باردار نبودن حین شروع دارو، استفاده از روش ضد بارداری مطمئن و ادامه جلوگیری از بارداری تا دو ماه بعد از قطع دارو به علت نیمه عمر طولانی و حذف کامل آن از بدن، توصیه شده است. همچنین به علت ورود آن به شیر، شیردهی در زمان مصرف توصیه نمی‌شود [۳۷-۳۸].

نتیجه‌گیری

بیماری MS یکی از شایع‌ترین بیماری‌های خودایمنی پیشرونده در بالغین است که فرم عود کننده و بهبود

یابنده، رایج‌ترین فرم این بیماری است. درمان آن عمدتاً به واسطه داروهایی است که ریسک بازگشت حملات را کم کرده و مدت و شدت حملات را کاهش می‌دهند. فینگولیمد اولین داروی خوراکی مورد تأیید سازمان غذا و داروی آمریکا برای کنترل فرم عودکننده و بهبود یابنده مالتیپل‌اسکلروزیس است. این دارو منجر به بهبود علائم بالینی بیمار و بهبود نتایج حاصل از MRI مغزی می‌شود. تعدادی از مسیرهایی که فینگولیمد اثرات ضدالتهابی و خودایمنی خود را اعمال می‌کند شناسایی شده است. میزان تحمل فینگولیمد در حد قابل قبولی بالا بوده و عوارض حاصله عمدتاً اهمیت بالینی ویژه‌ای ندارند، هر چند امکان بروز برخی عوارض جدی‌تر مانند عفونت‌های ویروسی سیستمیک، ادم ماکولای چشم و عوارض قلبی به میزان اندکی وجود دارد. بدین ترتیب، توصیه می‌شود قبل از شروع درمان با فینگولیمد شرایط بالینی بیمار، مشکلات زمینه‌ای و سایر انتخاب‌های درمانی با کارآیی مناسب توسط پزشک معالج به دقت مورد ارزیابی قرار گیرد تا بهترین تصمیم برای بهبود سلامتی بیمار اتخاذ گردد. از آن جایی که مدت زیادی از زمان ورود فینگولیمد به بازار دارویی نگذشته است نیاز به مطالعات بیشتری برای بررسی اثرات مصرف طولانی‌مدت آن وجود دارد. مصرف خوراکی این دارو، یکی از مزایایی است که نباید نادیده گرفته شود. پیشنهاد می‌شود اکنون که چند سال از مصرف این دارو توسط بیماران گذشته به بررسی عوارضی که ممکن است در مصرف طولانی‌مدت بروز کنند مانند خطر بروز بدخیمی‌ها پرداخته شود.

References

[1] Inglese M. Multiple sclerosis: new insights and trends. *Am J Neuroradiol* 2006; 27: 954-7.

[2] Koriem KMM. Multiple sclerosis: New insights and trends. Asian Pac J Trop Biomed 2016;6:429–40.

[3] Wingerchuk DM, Carter JL. Multiple sclerosis: current and emerging disease-modifying therapies and treatment strategies. *Mayo Clin Proc* 2014; 89: 225-40.

[4] Etesam Z, Nemati M, Jafarzadeh A. The role of T lymphocyte subsets in the pathogenesis of multiple sclerosis. *J Rafsanjan Univ Med Sci* 2016; 15: 257-80. [Farsi]

[5] Montalban X, Hemmer B, Rammohan K, Giovannoni G, Seze JD, Bar-Or A, *et al.* Efficacy and safety of ocrelizumab in primary progressive multiple sclerosis: results of the Phase III double-blind, placebo-controlled ORATORIO Study (S49-001). *Neurology* 2016; 86: S49-001.

[6] Frampton JE. Ocrelizumab: First Global Approval. *Drugs* 2017; 77: 1035-41.

[7] Utz KS, Hoog J, Wentrup A, Berg S, Lammer A, Jainsch B, *et al.* Patient preferences for disease-modifying drugs in multiple sclerosis therapy :a

choice-based conjoint analysis. *Ther Adv Neurol Disord* 2014; 7: 263-75.

[8] Boster A, Nicholas J, Wu N, Yeh WS, Fay M, Edwards M, *et al.* Comparative effectiveness research of disease-modifying therapies for the management of multiple sclerosis: analysis of a large health insurance claims database. Neurol Ther 2017;6:91-102.

[9] Choi JW, Gardell SE, Herr DR, Rivera R, Lee CW, Noguchi K, *et al.* FTY720 (fingolimod) efficacy in an animal model of multiple sclerosis requires astrocyte sphingosine 1-phosphate receptor 1 (S1P1) modulation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108: 751-6.

[10] Chiba K, Adachi K. Discovery of fingolimod, the sphingosine 1-phosphate receptor modulator and its application for the therapy of multiple sclerosis. *Future Med Chem* 2012; 4: 771-81.

[11] Gajofatto A, Turatti M, Monaco S, Benedetti MD. Clinical efficacy, safety, and tolerability of fingolimod for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Drug Healthc Patient Saf* 2015; 7: 157-67.

[12] Webb M, Tham CS, Lin FF, Lariosa-Willingham K, Yu N, Hale J, *et al.* Sphingosine 1-phosphate receptor agonists attenuate relapsing-remitting experimental autoimmune encephalitis in SJL mice. *J Neuroimmunol* 2004; 153: 108-21.

[13] Proia RL, Hla T. Emerging biology of sphingosine-1-phosphate: its role in pathogenesis and therapy. *J Clin Invest* 2015; 125: 1379-87.

[14] Brinkmann V, Billich A, Baumruker T, Heining P, Schmouder R, Francis G, *et al.* Fingolimod (FTY720): discovery and development of an oral drug to treat multiple sclerosis. *Nat Rev Drug Discov* 2010; 9: 883-97.

[15] Chun J, Hartung HP. Mechanism of action of oral fingolimod (FTY720) in multiple sclerosis. *Clin Neuropharmacol* 2010; 33: 91-101.

[16] Chun J, Brinkmann V. A mechanistically novel, first oral therapy for multiple sclerosis: the development of fingolimod (FTY720, Gilenya). *Discov Med* 2011; 12: 213-28.

[17] Hou H, Cao R, Miao J, Sun Y, Liu X, Song X, et al. Fingolimod ameliorates the development of experimental autoimmune encephalomyelitis by inhibiting Akt-mTOR axis in mice. *Int Immunopharmacol* 2016; 30: 171-8.

[18] Mazzola MA, Raheja R, Murugaiyan G, Rajabi H, Kumar D, Pertel T, et al. Identification of a novel mechanism of action of fingolimod (FTY720) on human effector T cell function through TCF-1 upregulation. J Neuroinflammation 2015; 12: 24.

[19] Claes N, Dhaeze T, Fraussen J, Broux B, Van Wijmeersch B, Stinissen P, et al. Compositional changes of B and T cell subtypes during fingolimod treatment in multiple sclerosis patients: a 12-month follow-up study. *PLoS One* 2014; 9: e111115.

[20] Miyazaki Y, Niino M, Fukazawa T, Takahashi E, Nonaka T, Amino I, *et al.* Suppressed pro-inflammatory properties of circulating B cells in patients with multiple sclerosis treated with fingolimod, based on altered proportions of B-cell subpopulations .*Clin Immunol* 2014; 151: 127-35.

[21] Kappos L, Antel J, Comi G, Montalban X, O'Connor P, Polman CH, *et al.* Oral fingolimod (FTY720) for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 355: 1124-40.

[22] Kappos L, Radue EW, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R ,Calabresi P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362: 387-401.

[23] 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: 402-15.

[24] La Mantia L, Tramacere I, Firwana B, Pacchetti I, Palumbo R, Filippini G. Fingolimod for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 4: CD009371.

[25] Gold R, Comi G, Palace J, Siever A, Gottschalk R, Bijarnia M, et al. Assessment of cardiac safety during fingolimod treatment initiation in a real-world relapsing multiple sclerosis population: a phase 3b, open-label study. *J Neurol* 2014; 261: 267-76

[26] Chew WS, Wang W, Herr DR. To fingolimod and beyond: The rich pipeline of drug candidates that target S1P signaling. Pharmacol res 2016; 113: 521-32.

[27] 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 Atheroscler* 2016; 12: 274.

[28] 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 Neurol* 2015; 72: 31-9.

[29] Jain N, Bhatti MT. Fingolimod-associated macular edema: incidence, detection, and management. *Neurology* 2012; 78: 672-80.

[30] 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: 17.

[31] Laroni A, Brogi D, Brescia Morra V, Guidi L, Pozzilli C, Comi G, *et al.* Safety and tolerability of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: results of an open-label clinical trial in Italy. *Neurol Sci* 2017; 38: 53-9.

[32] Rojas JI, Patrucco L, Miguez J, Cristiano E. Real-world safety and patient profile of fingolimod in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective analysis in Buenos Aires, Argentina. *Clin Neuropharmacol* 2017; 40: 251-4.

[33] Ordonez-Boschetti L, Rey R, Cruz A, Sinha A, Reynolds T, Frider N, *et al.* Safety and tolerability of fingolimod in Latin American patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: the open-label FIRST LATAM study. *Adv Ther* 2015; 32: 626-35.

[34] Ziemssen T, Albrecht H, Haas J, Klotz L, Lang M, Lassek C, et al. 5 years safety of fingolimod in real world: First results from PANGAEA, a non-interventional study of RRMS patients treated with fingolimod, on safety and adherence after 5 years of fingolimod in daily clinical practice (P5. 365). *Neurology* 2017; 88: P5. 365.

[35] Voldsgaard A, Koch-Henriksen N, Magyari M, Sellebjerg F, Sorensen PS, Oturai AB. Early safety and efficacy of fingolimod treatment in Denmark. *Acta Neurol Scand* 2017; 135: 129-33.

[36] Fonseca J. Fingolimod real world experience: Efficacy and safety in clinical practice. *Neurosci J* 2015; 389360.

[37] Cree BA. Update on reproductive safety of current and emerging disease-modifying therapies for multiple sclerosis. *Mult Scler* 2013; 19: 835-43.

[38] Jones B. Multiple sclerosis: Study reinforces need for contraception in women taking fingolimod. *Nat Rev Neurol* 2014; 10: 125.

A Review on Fingolimod; the First Oral Medication for Multiple Sclerosis

P.Amirimoghadam[1], M. Alimardanzadeh[2], S. Sabouri[3,4]

Received: 28/10/2017 Sent for Revision: 26/11/2017 Received Revised Manuscript: 09/01/2018 Accepted: 17/02/2018

Multiple sclerosis (MS) is a progressive neurological autoimmune disease that usually starts in the late third and early forth decades of life. Demyelination of neurons in the central nervous system (CNS) and, subsequently, loss of nerve cells is the known disease pathogenesis. The disease is controlled by a class of medicines which are mainly immunomodulators. Fingolimod (FIN) is the first approved oral medication for controlling relapsing-remitting type of MS. It is chemically modified form of a fungus metabolite with long history of use in traditional Chinese medicine. Its mechanism of action is through functional antagonism of sphingosine-1 phosphate receptors which leads to lymphocyte entrapment in lymphoid tissues and reduction of their circulating number in the CNS. FIN efficacy comparing with placebo and first line therapies for MS (e.g. Interferon) has been proved through several clinical trials. Common side effects of FIN are usually mild and are well tolerated. FIN can pass through placenta and has been assigned to pregnancy category C according to the observed effects in animal studies. Since the drug molecule is secreted into milk, lactation during consumption is not recommended. Considering oral administration and mild side effects of FIN, it can be useful in management of MS. However, due to the incidence of some rare but serious adverse effects such as systemic viral infections, macular edema, and cardiovascular complications, physicians should investigate patient's clinical status and underlying comorbidities carefully.

Key words: Relapsing-remitting multiple sclerosis, Fingolimod, Sphingosine-1-phosphate receptor modulators

How to cite this article: Amirimoghadam P, Alimardanzadeh A, Sabouri S. Fingolimod; the First Oral Medication for Multiple Sclerosis. *J Rafsanjan Univ Med Sci* 2018; 17(1): 63-74. [Farsi]

1- Pharmacy Student, Student Research Committee, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran, ORCID: 0000-0002-1288-8559

2- Psychiatric Assistant, Shahid Beheshti Hospital, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran, ORCID: 0000-0002-9702-4871

3- Assistant Prof. of Pharmaceutical Biotechnology, Herbal & Traditional Medicines Research Center, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran, ORCID: 0000-0002-9479-212X

(Corresponding Author) Tel: (034) 31325017, Fax: (034) 31325003, E- mail: ssabouri@kmu.ac.ir

4- Assistant Prof., Dept. of Pharmacognosy and Pharmaceutical Biotechnology, Faculty of Pharmacy, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran