



## درمان از راه خوراکی برای بیماری MS فینگولیمود

دکتر مرتضی شمینی

استاد فارماکولوژی

بیماران علیه آنها آنتی‌بادی ساخته شده و باعث بی‌اثر شدن آنها می‌شود.

داروی ضد MS دیگری که ساخته شده کوپلیمر ۱ (Copolymer 1) است که با نام تجاری Copaxone ارایه شده و از راه تزریق زیرجلدی مورد استفاده قرار می‌گیرد و تعداد حملات یا عود را در بیماران مبتلا به MS تا حدود ۳۰ درصد کاهش داده و در درازمدت ایجاد ناتوانی در آنها را کاهش می‌دهد. به نظر می‌رسد که این دارو با ممانعت از تخریب لایه حفاظتی عصب (میلین) سودمند واقع می‌شود.

اخیراً کشف دو داروی ضد MS خوراکی نویدی برای بیماران مبتلا به بیماری مالتیپل اسکلروزیس است که میزان عود را در MS از نوع relapsing-remitting کاهش می‌دهند و بیش از ۶۰ تا ۸۰ درصد بیماران را relapse-free (عاری از عود

### ■ مقدمه

سال‌هاست که برای درمان انواع عودکننده بیماری MS (Multiple Sclerosis) اینترفرون‌های بتای نوترکیب (rIFN-beta) مثل اینترفرون Rebif با نام‌های تجاری Avonex و Betaseron و اینترفرون بتا-1a با نام تجاری مورد استفاده می‌باشند. این فراوردها از راه عضلانی و زیرجلدی تزریق می‌شوند و مصرف آنها می‌تواند همراه با بروز بعضی عوارض مثل عوارض عصبی (سردرد و سرگیجه، احساس خستگی، تشنج)، عوارض گوارشی (تهوع، شکم درد، افزایش آنژیم‌های کبدی)، عوارض تنفسی (علایم شبیه انفلوآنزا، سینوزیت)، عوارض قلبی (درد سینه، گشادشدن عروق) و غیره باشد به طوری که حدود ۲۰ درصد بیماران نمی‌توانند اینترفرون بتا را تحمل کنند. در ضمن در تعداد قابل توجهی از

از یک منطقه با خطر زیاد به منطقه با خطر کم تغییر مکان دهد خطر منطقه جدید برای او حاکم می‌شود که نشان می‌دهد تماس با بعضی عوامل محیطی قبل از بلوغ می‌تواند شخص را برای بیماری MS مستعد کند. به علاوه، MS یک بیماری آب و هواست. در هر دو نیم کره، شیوع آن با افزایش معتدل است. فاصله از خط استوا، افزایش می‌یابد.

تحقیقین عقیده دارند که بیماری MS ممکن است از والدین به بچه‌ها منتقل شود. عقیده بر این است که بیش از یک ژن در ایجاد بیماری دخیل است و بنا به عقیده بعضی‌ها، MS به این علت ایجاد می‌شود که شخص با استعداد ژنتیکی برای تحت تاثیر قرار گرفتن با بعضی عوامل محیطی متولد می‌شود و در اثر تماس با این عوامل پاسخ اتوایمون (خود ایمنی) آغاز می‌شود. هم‌چنین پیشنهاد شده که هورمون‌ها از جمله هورمون‌های جنسی می‌توانند سیستم ایمنی را تحت تاثیر قرار دهند. به عنوان مثال، استروژن و پروژتسترون و تستوسترون ممکن است تا حدودی فعالیت ایمنی را کاهش دهند. با توجه به این که در دوران حاملگی غلظت استروژن و پروژتسترون خیلی بالا است می‌توان علت فعالیت کم بیماری در خانم‌های حامله مبتلا به MS باشد؛ به موجب بعضی از مطالعات، پیشنهاد شده که بعضی از ویروس‌ها مثل ویروس‌های سرخک، هرپس (تبخال) و آنفلوآنزا ممکن است با MS مرتبط باشند ولی این باور هنوز تایید نشده است. در حدود ۴۰۰,۰۰۰ امریکایی مبتلا به MS هستند که یک بیماری مزمن و غالباً ناتوان کننده است و به طوری که اشاره شد در این بیماری بدن علیه خود عمل کرده و توسط T-سل‌ها به میلین

### ■ مالتیپل اسکلروزیس یا بیماری MS

در این بیماری، سلول‌های سفید خون که معمولاً نقش حفاظتی در مقابل بیماری‌ها را به عهده دارند به عنوان سلول‌های سرکش و یاگی به سیستم عصبی مرکزی حمله کرده و غلاف‌های چربی را که سلول‌های عصبی را احاطه و حفاظت می‌کنند تخریب می‌کنند و به این جهت ایجاد اختلال در هدایت سلول‌های عصبی در مغز و نخاع کرده و باعث آسیب حرکت، هماهنگی و حس شده و علایمی متفاوت از ناهنجاری، تکلم نامفهوم، تا بی‌اختیاری دفع و فلaj ایجاد می‌شود. این بیماری سیستم عصبی تخمیناً بیشتر از دو میلیون نفر را در دنیا مبتلا کرده و از این تعداد حدود ۴۰۰,۰۰۰ نفر در ایالات متحده امریکا هستند. بیشترین تعداد مبتلایان به این بیماری خانم‌های در سنین ۱۵ تا ۴۵ سال هستند. نسبت ابتلای خانم‌ها و آقایان به نسبت ۲ به ۱ است. درباره علت بیماری MS اطلاع دقیقی وجود ندارد ولی پیشنهاد شده که ژنتیک، محیط زندگی بیمار و حتی یک ویروس می‌تواند در ایجاد بیماری نقش داشته باشد. اطلاعات اپیدمیولوژیک نشان داده که شیوع بیماری در جمعیت‌ها و نژادهای مختلف متفاوت است. در امریکا وقوع آن در مردم سفیدپوست بیشتر از سایر گروه‌های نژادی است. بیماری MS در بعضی از قسمت‌های دنیا مثل اسکاتلندر عادی‌تر است. اگر شخصی قبل از سن بلوغ

حمله‌ور شده و باعث تخریب این غلاف محافظه و دمیلینه شدن اعصاب سیستم عصبی مرکزی و اعصاب چشمی می‌شوند. مطالعات نشان داده که فینگولیمود از راه‌های دیگر غیر از جلوگیری از خروج لنفوسیت‌ها نیز عمل می‌کند. به عنوان مثال گزارش شده که این دارو به عنوان آنتاگونوست (Cannabinoid receptor) گیرنده کانابینوئید (Cannabinoid receptor) مهار کننده فسفولیپاز A2 سیتوزولی و مهار کننده سرامیدسیتاز عمل می‌کند. در ضمن باعث افزایش میلینه شدن (myelination) و حفاظت آکسون می‌شود. بنابراین فینگولیمود، در بیماری MS علاوه بر اثرات ضدالتهابی، توانایی کاهش تخریب عصبی (neurodegeneration) و نیز افزایش ترمیم endogenous سیستم عصبی مرکزی (repair of CNS) را دارد. در صورتی که هیچ کدام از درمان‌های دیگر موجود برای بیماری MS قادر به ایجاد remyelination (میلینه شدن مجدد) Novartis Pharma نمی‌باشند. این دارو توسط تولید شده است.

فرمول شیمیایی فینگولیمود  $C_{19}H_{33}NO_2$  بوده و ساختار شیمیایی آن در شکل ۱ نشان داده شده است. این دارو از راه خوراکی، روزی یک بار مصرف می‌شود.

در دو مطالعه، بررسی بالینی فاز III نشان داده که فینگولیمود در کاهش فرکانس عودها در مالتیپل اسکلروزیس relapsing-remitting کارایی خوبی دارد. در یک مطالعه احتمال پیشرفت بیماری در ۲۴ ماه در بیماران تحت درمان با فینگولیمود بسیار کمتر از گروه تحت درمان با دارونما بوده است. همچنین در ۲۴ ماهه follow up

حمله‌ور می‌شود که یک ماده چربی محافظت‌کننده و عایق در رشته‌های عصبی در سیستم عصبی محیطی و مرکزی است که به سرعت هدایت امواج عصبی کمک می‌کند و آسیب به آن موجب آسیب رشته‌های عصبی و ممانعت در ارسال امواج عصبی شده و نهایتاً عالیمی مثل کرتختی، ضعف اندام‌ها و تاری دید ایجاد می‌شود. حدود ۸۵ درصد بیماران مبتلا به نوعی MS موسوم به relapsing remitting هستند که در آن بروز عالیم و به دنبال آن فروکش عالیم وجود دارد. میلین در اعصاب محیطی توسط غشاء پلاسمایی سلول‌های شووان (Schwann cells) و در سیستم عصبی مرکزی توسط اولیگو دوندروسیت‌ها ساخته می‌شود.

### ■ فینگولیمود (Fingolimod)

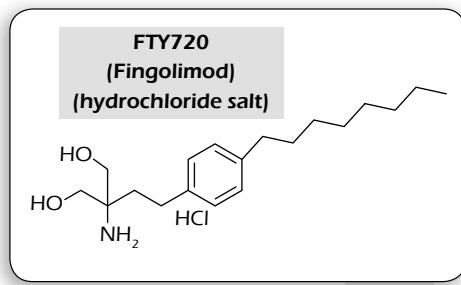
فینگولیمود یا FTY720 یک داروی خاموش‌کننده سیستم ایمنی است که از طریق جلوگیری از خروج لنفوسیت‌ها از گره‌های لنفاوی موجب کاهش تعداد لنفوسیت‌ها (لنفوپنی) می‌شود. این دارو آنالوگ اسفینگوژین (Sphingosine) است و در داخل سلول توسط اسفینگوژین کیناز ۲، فسفریله و به گیرنده (Sphingosine 1-Phosphate receptor) S1P-R موجود روی لنفوسیت‌ها متصل شده و باعث توقیف آن‌ها در گره‌های لنفاوی می‌شود و بدین ترتیب باعث کاهش تعداد T - سل‌های التهابی در جریان خون و سیستم عصبی مرکزی شده و نهایتاً از ایجاد آسیب به سلول‌های عصبی جلوگیری می‌کند. به طوری که قبلاً اشاره شد در بیماران مبتلا به بیماری MS، T - سل‌های التهابی به غلاف میلین اطراف سلول‌های عصبی

مورد سرطان (سرطان پوست) و عفونت بوده است. سرطان پوست در بیمارانی نیز گزارش شده که از Tysabri (یک داروی تایید شده برای MS) استفاده می‌کردند. تیزابری نیز باعث کاهش فعالیت پاسخ‌های ایمنی می‌شود. این دارو یک آنتی‌بادی است و باعث غیرفعال شدن T-سل‌ها می‌شود. فینگولیمود ملکولی است که باعث می‌شود T-سل‌ها سیگال لازم برای ترک کردن گروه‌های لنفاوی را دریافت نکنند و در نتیجه در خارج سیستم عصبی مرکزی مستقر بمانند.

مالتیپل اسکلووزیس یک بیماری ناتوان‌کننده و مزمن است که فقط در ایالات متحده امریکا هزینه درمان سالانه بیماران مبتلا به آن ۱۰ بیلیون دلار است. کشف اینترفرون بتا-۱a، انقلابی را در درمان بسیاری از بیماران مبتلا به MS ایجاد کرد. فینگولیمود به عنوان داروی جدیدتر مورد توجه بسیار قرار گرفته زیرا این دارو می‌تواند از راه خوراکی مصرف شده و عوارض کمتر و مکانیسم اثر متفاوت دارد.

## منابع

1. Berdyshev EV. FTY720 inhibits ceramide synthases and up-regulates dihydroxyinosine Phosphate formation in human lung endothelial cells. *J Biol Chem* 2009;284(9): 5467-5477
2. Doheny K. New oral MS drugs may be on the horizon. Web MD Health news. www.webmd.com-multiple-sclerosis
3. Kappos L, Antel J. Oral Fingolimod (FTY720) for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 355(11) 1124-1140
4. Paugh SW, Cassidy MP. Spingosin and its analog. The immunosuppressant Fingolimod, intract with The CB1 cannabinoid receptor, *Mol Pharmacol* 2006; 70: 41-50



شکل ۱ - ساختار شیمیایی فینگولیمود هیدروکلراید

ضایعات جدید و ترمیم ضایعات موجود در بیماران در MRI برای گروه تحت درمان با فینگولیمود در مقایسه با دارونما خیلی بهتر بوده است. در حال حاضر، دارو به صورت منوترایپی برای بیماری MS در فاز III بالینی تحت بررسی است. نتایج فاز II برای این دارو نشان داده که در جلوگیری از عودها در بیشتر از ۶۰ تا ۸۰ درصد بیمارانی که قرص فینگولیمود را به مدت سه سال دریافت کرده‌اند موثر بوده است. در یک مطالعه بالینی فاز II و فاز III، در بیماران مبتلا به MS، فینگولیمود با اینترفرون داخل عضلانی و پلاسبو مقایسه شده و نشان داده شده که در طول ۲۴ ماه مصرف این دارو با دوز ۰/۵mg و ۱/۲۵mg، خطر پیشرفت ناتوانی به طور قابل توجهی کاهش یافته است. با هر دو دوز فینگولیمود، در مقایسه با دارونما، سرعت پیشرفت و خطر پیشرفت ناتوان شدن بیمار، تعداد ضایعات قابل تشخیص در Magnetic (MRI) و فعالیت بالینی بیماری کم شده است. بیشترین عارضه جانبی گزارش شده از فینگولیمود شامل سردرد، احساس خستگی، برادیکاردی و چند