BRIEF REPORT

One-year Effectiveness and Side Effects of Fingolimod in Multiple Sclerosis Patients

Nazanin Razazian[1],
Poona Ahmadi[2],
Mansour Rezaei[3],
Negin Fakhri[4]

[1] Professor, *Department of Neurology, Faculty of Medicine, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran*
[2] Neurologist ,Clinical Research Development Center, Imam Reza Hospital, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran
[3] Professor, Department of Biostatistics, Social Development and Health Promotion Research Center, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran
[4] MSc in Biostatistics, Student Research Committee, Faculty of Health, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran

(Received May 10, 2021 ; Accepted September 28, 2021)

Abstract

Background and purpose: Fingolimod, is one of the first oral disease-modifying treatments (DMT) that has shown efficacy in advanced clinical trials for the treatment of multiple sclerosis (MS). The present study examined the one-year effectiveness and side effects of fingolimod.

Materials and methods: In this quasi-experimental study, 26 MS patients attending Kermanshah Imam Reza Hospital were treated with fingolimod for one year (2018-19). Before and after treatment, the severity of disability (EDSS score), frequency of active lesions on MRI, and incidence of drug-related complications were studied. Data were analyzed using SPSS V25.

Results: The mean age of patients was 34.23 ± 6.9 (17-44 years old), including 20 (76.9%) females and 6 (23.1%) males. The average duration of disease was 7.63±4.7 years. Relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) and relapsing progressive (PRMS) were observed in 23 (88.5%) and 3 (11.5%) patients, respectively. The EDSS score was significantly lower at the end of the study (2.29±2.0) than the beginning of the study (3.12±1.9) (P= 0.001). The frequency of cases with active lesions in MRI was 63.6% before the treatment that decreased to 40.0% after treatment (P>0.05). No immediate side effects were reported, but delayed complications occurred in 27% of RRMS patients, including hair loss (n=1), increased liver enzyme levels (n=3), cardiac complications (n=2), and depression (n=1). PRMS patients had no delayed complications.

Conclusion: Fingolimod has a good effect in RRMS and PRMS patients with tolerable side effects.

Keywords: multiple sclerosis, Fingolimod, effectiveness, side effect

J Mazandaran Univ Med Sci 2021; 31 (203): 173-179 (Persian).

*** Corresponding Author: Negin Fakhri -** Faculty of Health, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran (E-mail: n.fakhri94@yahoo.com)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-14]

گزارش کوتاه

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره سی و یکم شماره ۲۰۳ آذر سال ۱۴۰۰ (۱۷۳-۱۷۹)

اثربخشی و عوارض یک ساله داروی فینگولیمود در بیماران مالتیپل اسکلروزیس

نازنین رزازیان[۱]
پونا احمدی[۲]
منصور رضایی[۳]
نگین فخری[۴]

چکیده

سابقه و هدف: از بین داروهای تعدیل‌کننده سیر بیماری، فینگولیمود اولین دارو با روش مصرف خوراکی برای بیماری مالتیپل‌اسکلروزیس (MS) است. این پژوهش به بررسی اثربخشی و عوارض جانبی یک ساله فینگولیمود می‌پردازد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه نیمه تجربی ۲۶ بیمار مبتلا به MS مراجعه‌کننده به بیمارستان امام رضا (ع) کرمانشاه، به مدت یک سال (۱۳۹۸-۱۳۹۷) تحت درمان با فینگولیمود بودند و قبل و بعد از درمان از نظر شدت ناتوانی (نمره EDSS) و فراوانی ضایعات فعال درMRI و همچنین از نظر بروز عوارض مرتبط با دارو بررسی شدند. داده‌ها با نرم افزار آماری ۲۵ SPSS آنالیز شد.

یافته‌ها: بازه سنی نمونه‌ها ۱۷ تا ۴۴ سال با میانگین ۶/۹±۳۴/۲۳سال بود. ۲۰ نفر (۷۶/۹ درصد) زن و ۶ نفر (۲۳/۱ درصد) مرد بودند. طول مدت بیماری به طور متوسط ۴/۷±۷/۶۳سال بود. ۲۳ مورد (۸۸/۵ درصد) از نوع RRMS (عود کننده- فروکش‌کننده) و ۳ مورد (۱۱/۵درصد) از نوعPRMS (پیشرونده عودکننده) بودند. نمره EDSS در پایان مطالعه (۲/۰±۲/۲۹) نسبت به شروع مطالعه (۱/۹±۳/۱۲) به طور قابل توجهی کاهش یافت (P=۰/۰۰۱). درصد فراوانی موارد دارای ضایعات فعال در MRI بعد از درمان (۴۰/۰ درصد) نسبت به قبل از درمان (۶۳/۶ درصد) کاهش یافت اما از نظر آماری معنی‌دار نبود (P>۰/۰۵). هیچ‌گونه عارضه فوری گزارش نشد؛ اما عوارض تأخیری در ۲۷ درصد بیماران RRMS شامل ریزش مو ۱ مورد، افزایش آنزیم‌های کبدی ۳ مورد، عوارض قلبی ۲ مورد و افسردگی ۱ مورد رخ داد. بیماران PRMS عوارض تأخیری نداشتند.

استنتاج: فینگولیمود در بیماران RRMS و PRMS اثربخشی مناسبی با عوارض جانبی قابل تحمل دارد.

واژه های کلیدی: مالتیپل اسکلروزیس، فینگولیمود، اثربخشی، عوارض جانبی

مقدمه

بیماری مالتیپل اسکلروزیس (MS) یک بیماری التهابی سیستم عصبی مرکزی است که موجب نقایص نورولوژیک و اختلالات جسمی روانی مانند کاهش سطح فعالیت بدنی، به خواب رفتگی اندام‌ها، اختلالات

مولف مسئول: نگین فخری- کرمانشاه: دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، دانشکده بهداشت E-mail: n.fakhri94@yahoo.com
۱. استاد، گروه مغز و اعصاب، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران
۲. متخصص مغز و اعصاب، مرکز توسعه تحقیقات بالینی، بیمارستان امام رضا (ع)، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران
۳. استاد، گروه آمار زیستی، مرکز تحقیقات توسعه اجتماعی و ارتقاء سلامت، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران
۴. کارشناس ارشد آمار زیستی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران
تاریخ دریافت : ۱۴۰۰/۲/۲۰ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۱۴۰۰/۳/۱۹ تاریخ تصویب : ۱۴۰۰/۷/۶

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-14]

خواب و افسردگی می‌شود(۱). داروهای تعدیل‌کننده سیر بیماری (Disease Modifying Treatment: DMT: جهت درمان MS در سال ۱۹۹۳ توسط سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA) تأیید شده‌اند(۲). این داروها برای کاهش فرکانس حملات بیماری یا به تاخیر انداختن پیشرفت ناتوانی موثر هستند(۲). ده مدل DMT برای درمان MS تأیید شده است: چهار شکل بتا اینترفرون (IFN) (از چهار شرکت مختلف)، گلاتیرامر استات، ناتالیزوماب، فینگولیمود، آلمتوزوماب، تریفلونومید و دی متیل فومارات (BG-12)(۳). از بین DMT ها بتااینترفرون ها با توجه به ایمنی و عوارض اندک و هزینه کم، پرکاربرد و خط اول در درمان MS هستند اما فقط به فرم تزریقی موجود بوده و به همین دلیل تحمل بیماران به آن‌ها ایده‌آل نمی‌باشد(۴). از سویی دیگر ماهیت پیشرونده بیماری MS یک چالش برای بخش قابل توجهی از بیماران است(۵) و گزینه‌های DMT برای MS های پیشرونده، اندک می‌باشد(۵)؛ بنابراین توجه پژوهشگران به فراهم نمودن داروهای جدید خوراکی و نیز تزریقی با دوره تزریق طولانی معطوف شده است. فینگولیمود اولین داروی DMT به شکل خوراکی است که اثربخشی آن در کارآزمایی های فاز دوم و سوم به خوبی نشان داده شد و در سپتامبر ۲۰۱۰ از FDA تاییدیه گرفت(۳). فینگولیمود با اتصال به گیرنده سلولی اسفنگوزین-۱-فسفات (Sphingosine-1-phosphate) و درونی‌سازی این گیرنده، موجب گیر افتادن لنفوسیت‌ها در غدد لنفاوی و جلوگیری از فعالیت التهابی این سلول ها در سیستم عصبی مرکزی می‌شود(۷،۶). نتایج یک مطالعه نشان داد که اثر فینگولیمود خوراکی در کاهش فرکانس عود سالیانه در مقایسه با اینترفرون بتا یک- آ (Interferon beta-1a) به‌طور مشخصی موثرتر است(۸). همچنین بیماران نسبت به این دارو تحمل بهتری داشته‌اند(۹). برادیکاردی و بلوک دهلیزی بطنی در هنگام مصرف اولین دوز دارو، ادم ماکولا، افزایش آنزیم‌های کبدی و افزایش فشارخون خفیف از جمله عوارض این دارو بوده اما بیش‌تر در بیماران مصرف‌کننده دوز بالاتر فینگولیمود (۱/۲۵ میلی‌گرم) بروز یافته و درصد بروز عوارض در صورت مصرف دوز استاندارد ۰/۵ میلی‌گرم (توصیه FDA) کم‌تر بوده است(۱۰،۱۱). اثر بخشی فینگولیمود در کاهش عود سالیانه در مقایسه با برخی داروهای دیگر بیش‌تر بوده(۱۲) و همچنین با توجه به فرم خوراکی با مصرف بسیار آسان، احتمال تداوم مصرف این دارو توسط بیماران افزایش می‌یابد. از سویی دیگر با وجود گیرنده اسفنگوزین-۱-فسفات در سیستم قلبی عروقی(۱۳) و تاثیر دارو در کاهش لنفوسیت‌های گردش خون(۷)، پایش عوارض دارو نیز ضرورت دارد. هدف از مطالعه حاضر، بررسی اثربخشی و عوارض فینگولیمود در بیماران مبتلا به MS ساکن کرمانشاه بود.

مواد و روش ها

در مقاله فعلی بخشی از یافته‌های یک مطالعه نیمه‌تجربی با موضوع "مقایسه یک ساله اثربخشی و عوارض ریتوکسیماب و فینگولیمود در بیماران مبتلا به MS" گزارش شده است. این پژوهش مورد تایید کمیته دانشگاهی اخلاق در پژوهش (کد IR.KUMS.REC.1398.062) و مرکز ثبت کارآزمایی بالینی ایران (کد IRCT20130812014333N125) می‌باشد.

جامعه آماری مطالعه، بیماران مبتلا به MS مراجعه‌کننده به بیمارستان امام رضا (ع) کرمانشاه بودند. معیارهای ورود به مطالعه (شرایط لازم برای تجویز فینگولیمود) شامل سن حداقل ۱۷ سال، داشتن ضایعات فعال در MRI و یا بروز حمله بیماری یک نوبت یا بیش‌تر در یک سال گذشته در بیماران عودکننده، سابقه مثبت واکسیناسیون علیه ویروس واریسلا زوستر (مثبت بودن آنتی‌بادی ضد VZV)، داشتن تست‌های منفی از نظر HBV Ag، HIV Ab، HCVAb، PPD، HTLV1&2 و تست بارداری منفی در زنان سنین باروری بود. معیارهای خروج از مطالعه عبارت بود از: شیردهی در

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-14]

خانم‌ها، سابقه حوادث عروقی مغزی یا قلبی، هر گونه اختلال هدایت قلبی، Q_T interval تصحیح شده بیش از ۵۰۰ میلی‌ثانیه، مصرف داروهای آنتی آریتمی کلاس 1-a و کلاس ۳، سابقه بیماری‌های مزمن سیستمیک، سابقه یا ابتلا به بدخیمی در زمان مراجعه، وجود ادم ماکولا و یووئیت در شروع مطالعه، شواهد آزمایشگاهی اختلال عملکرد کبد، لوکوپنی و لنفوپنی. با در نظر گرفتن سطح اطمینان ۹۵ درصد، توان ۹۰ درصد و گزارش مطالعات قبلی(۱۴) مبنی بر درصد فراوانی ضایعه فعال در MRI در قبل و بعد از درمان به ترتیب ۲۶ و ۷۴ درصد، حداقل حجم نمونه لازم ۱۸ نفر محاسبه شد اما در این مطالعه تعداد بیش‌تری (۲۶ نفر) بررسی شدند. نمونه‌گیری به روش در دسترس و تخصیص مداخله به صورت غیرتصادفی با بررسی شرایط اندیکاسیون تجویز فینگولیمود بود. نمونه‌ها پس از ارایه توضیح آشنایی با دارو و اخذ رضایت آگاهانه توسط پژوهشگران، وارد مطالعه شدند. قبل از تجویز دارو، ECG و CXR درخواست و بررسی شد. بیماران حداقل برای۶ ساعت بعد از دریافت اولین دوز دارو (کپسول خوراکی ۰/۵ میلی‌گرمی فینگولیمود)، تحت مانیتورینگ قلبی و بررسی عوارض حین دریافت دارو(عوارض زودرس) قرار گرفتند و در ادامه روزانه یک کپسول به مدت ۱۲ ماه مصرف کردند. عوارضی که حین دریافت دارو و تحت مانیتورینگ اولیه ایجاد شد، زودرس و عوارضی که بعدا در پیگیری‌ها ایجاد شد عوارض تاخیری بودند. بیماران طی این مدت با روش‌های ویزیت توسط پزشک و یا پرسش تلفنی پیگیری شدند و هر گونه عارضه تاخیری مرتبط با دارو ثبت شد. درصورت لزوم مداخله درمانی انجام می‌شد. در دو نوبت ویزیت اول و آخر دوره مصرف دارو، شدت ناتوانی MS با استفاده از پرسشنامه Expanded Disability Status Scale (EDSS)، گزارش تعداد حملات عود و وجود ضایعات فعال (شواهد جذب گادولینیوم) در MRI بررسی شد. پروتکل تصویربرداری در دو نوبت MRI یکسان بود. نمره EDSS پایین‌تر به معنای ناتوانی کم‌تر می‌باشد. شدت پیشرفت ناتوانی با محاسبه تفاوت نمره ناتوانی قبل و بعد از درمان تعیین شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها با نرم‌افزار آماری SPSS25 در سطح معناداری ۰/۰۵ انجام شد.

یافته ها و بحث

در این مطالعه ۲۶ بیمار مبتلا به MS در بازه سنی ۱۷ تا ۴۴ سال با میانگین ۶/۹±۳۴/۲۳ سال بررسی شدند. ۲۰ نفر (۷۶/۹ درصد) از بیماران زن و ۶ نفر (۲۳/۱ درصد) مرد بودند. طول مدت بیماری به‌طور متوسط ۴/۷±۷/۶۳ سال بود بود. ۲۳ مورد (۸۸/۵ درصد) از نوع RRMS (عودکننده- فروکش‌کننده) و ۳ مورد (۱۱/۵ درصد) از نوع PRMS (پیشرونده عودکننده) بودند.

جدول شماره ۱: توصیف و مقایسه نمره ناتوانی(EDSS) و درصد فراوانی ضایعات فعال در MRI، قبل و بعد از درمان با فینگولیمود در ۲۶ بیمار MS

متغیر			قبل	بعد	سطح معنی داری
نمره ناتوانی (EDSS)	انحراف معیار± میانگین		۱/۹± ۳/۱۲	۲/۰± ۲/۲۹	۰/۰۰۱
	(دامنه) میانه		(۷- ۱) ۲/۵	(۶-۰) ۱/۵	
ضایعه MRI	فعال	تعداد (درصد)	۱۴ (۶۳/۶)	۶ (۴۰/۰)	۰/۶۸۷
	غیر فعال	تعداد (درصد)	۸ (۳۶/۴)	۹ (۶۰/۰)	

Wilcoxon Test : *

McNemar Test : **

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که پس از یک سال درمان بیماران MS با فینگولیمود، نمره ناتوانی به طور معنی‌داری کاهش یافت (جدول شماره ۱). همسو با این نتایج، یافته‌های مطالعه Jasem و همکاران(۱۵) با ۱۷۵ نمونه و مطالعه Ouspid و همکاران(۱۶) با ۱۳۳ نمونه بیمار MS و نیز مطالعه Uzunköprü و همکاران(۱۷) در بررسی ۱۱۴ مرد و ۱۷۲ زن بیمارمبتلا به MS بیانگر کاهش قابل توجه در نمره ناتوانی به دنبال دریافت داروی فینگولیمود بود. از سویی دیگر نتایج پژوهش‌های Totaro و همکاران(۱۸) بر روی ۱۴۲ بیمار و همچنین مطالعه Ticha و همکاران(۱۹) بر روی ۲۴۰ بیمار MS با یک سال درمان با فینگولیمود، نشان‌دهنده عدم تغییر

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-14]

کاهشی قابل توجه در شدت ناتوانی بیماری بود. این نتایج متفاوت را می‌توان به تفاوت مطالعات مختلف از نظر در معیارهای ورود به و خروج از مطالعه، نوع MS، مدت زمان پیگیری و غیره نسبت داد.

در مطالعه حاضر، تعداد ضایعات فعال موجود در MRI به دنبال یک سال مصرف داروی فینگولیمود کاهش یافت اما این کاهش معنی‌دار نبود(جدول شماره ۱). نتایج پژوهش Kappos و همکاران(۲۰) بر روی ۲۵۵ بیمار MS مصرف‌کننده داروی فینگولیمود، حاکی از کاهش معنادار تعداد ضایعات فعال در MRI بود. همچنین در مطالعه Alping و همکارانش(۲۱) بیماران RRMS که به دلیل وضعیت آنتی‌بادی مثبت JC virus، درمان آن‌ها از ناتالیزوماب به ریتوکسیماب یا فینگولیمود تغییر یافته بود بررسی شدند و ۲۴/۲درصد از بیماران درمان شده با فینگولیمود، ۱/۵ سال پس از قطع ناتالیزوماب ضایعات فعال در MRI داشتند. این فراوانی در مطالعه ما ۴۰ درصد بود. این یافته‌ها نشان می‌دهند که فینگولیمود اثر بخشی بسیار زیادی در پیشگیری از فعالیت بیماری MS ندارد هر چند اثر بخشی آن از سایر داروهای خط اول درمان مانند اینترفرون‌ها و گلاتیرامر استات بیش‌تر است. فینگولیمود در کشورهای اروپایی به عنوان خط دوم درمان(۲۲) و در ایالات متحده و استرالیا به عنوان داروی خط اول استفاده می‌شود(۲۳).

در هیچکدام از بیماران مطالعه حاضر عوارض فوری مشاهده نشد، اما در ۷ نفر (۲۷ درصد) از بیماران RRMS عوارض تاخیری (ریزش مو ۱ مورد، افزایش آنزیم‌های کبدی ۳ مورد، عوارض قلبی ۲ مورد و افسردگی ۱ مورد) رخ داد. در بیماران PRMS عوارض تاخیری مشاهده نشد. نتایج مطالعه Alping و همکاران(۲۱) نشان داد که پس از ۱/۵ سال، ۲۱/۱ درصد از بیماران MS که فینگولیمود دریافت کرده بودند دچار عوارض جانبی شدند که همگی RRMS بودند. در مطالعه Joni و همکاران(۲۴)، ۳۶ بیمار RRMS به مدت ۳ ماه داروی فینگولیمود گرفتند و نتایج نشان داد که AST به طور معنی داری افزایش نیافت اما ALT در مردان به طور قابل توجهی افزایش داشت (P=۰/۰۰) و در زنان به‌طور ناچیز افزایش یافت. نتایج مطالعه Uzunköprü و همکاران(۱۷) که ۲۸۶ بیمار MS را به مدت دو سال پیگیری کردند نشان داد که ۸ بیمار (۲/۸ درصد) عوارض جانبی را تجربه کردند شامل لنفوپنی درجه ۴ (۳ نفر)، فشار خون بالا (۳ نفر) و آزمایشات عملکرد کبدی بالا (۲ نفر) بود. اختلاف در درصد بروز عوارض یافت شده در مطالعات گوناگون می‌تواند به دلیل تفاوت ماهیت و نوع عوارض بررسی شده و نیز تفاوت در مدت زمان پیگیری بیماران باشد.

به دلیل حجم نمونه پایین، عدم ارائه نتایج به تفکیک نوع MS از محدودیت‌های این مطالعه می‌باشد. پیشنهاد می‌شود مطالعات بعدی از نوع مشاهده‌ای و یا تجربی و با حجم نمونه بالا اجرا شده تا امکان بررسی اثربخشی و بروز عوارض ناشی از مصرف فینگولیمود به تفکیک انواع MS امکان‌پذیر باشد.

سپاسگزاری

این مطالعه توسط معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه پشتیبانی شد (گرانت نامبر: ۳۰۰۶۰۷۴). از پشتیبانی معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه و مرکز توسعه مطالعات بالینی بیمارستان امام رضا (ع) قدردانی می‌کنیم.

References

1. Bahmani DS, Razazian N, Farnia V, Alikhani M, Tatari F, Brand S. Compared to an active control condition, in persons with multiple sclerosis two different types of exercise training improved sleep and depression, but not fatigue, paresthesia, and intolerance of uncertainty. Multiple sclerosis and related disorders 2019; 36: 101356.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-14]

2. Derwenskus J. Current disease-modifying treatment of multiple sclerosis. Mount Sinai Journal of Medicine: A Journal of Translational and Personalized Medicine 2011; 78(2): 161-175.
3. Finkelsztejn A. Multiple sclerosis: overview of disease-modifying agents. Perspect medicin chem 2014; 6: 65-72.
4. Agashivala N, Wu N, Abouzaid S, Wu Y, Kim E, Boulanger L, et al. Compliance to fingolimod and other disease modifying treatments in multiple sclerosis patients, a retrospective cohort study. BMC neurology 2013; 13(1): 1-9.
5. Ciotti JR, Cross AH. Disease-modifying treatment in progressive multiple sclerosis. Curr treat options neurol 2018; 20(12): 1-26.
6. Brinkmann V. FTY720 (fingolimod) in multiple sclerosis: therapeutic effects in the immune and the central nervous system. Br J pharmacol 2009; 158(5): 1173-1182.
7. London F, Cambron B, Jacobs S, Delrée P, Gustin T. Glioblastoma in a fingolimod-treated multiple sclerosis patient: Causal or coincidental association? Mult scler Relat Disord 2020; 41: 102012.
8. Kappos L, Radue E-W, 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(5): 387-401.
9. Ingwersen J, Aktas O, Kuery P, Kieseier B, Boyko A, Hartung H-P. Fingolimod in multiple sclerosis: mechanisms of action and clinical efficacy. Clin Immunol 2012; 142(1): 15-24.
10. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung H-P, Khatri BO, Montalban X, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med 2010; 362(5): 402-415.
11. Spelman T, Frisell T, Piehl F, Hillert J. Comparative effectiveness of rituximab relative to IFN-β or glatiramer acetate in relapsing-remitting MS from the Swedish MS registry. Mult Scler 2018; 24(8): 1087-1095.
12. von Wyl V, Benkert P, Moser A, Lorscheider J, Décard B, Hänni P, et al. Disability progression in relapse-free multiple sclerosis patients on fingolimod versus interferon-beta/glatiramer acetate. Mult Scler 2021; 27(3): 439-448.
13. Cannavo A, Liccardo D, Komici K, Corbi G, de Lucia C, Femminella GD, et al. Sphingosine kinases and sphingosine 1-phosphate receptors: signaling and actions in the cardiovascular system. Front pharmacol 2017; 8: 556.
14. Naismith RT, Piccio L, Lyons JA, Lauber J, Tutlam N, Parks B, et al. Rituximab add-on therapy for breakthrough relapsing multiple sclerosis: a 52-week phase II trial. Neurology 2010; 74(23): 1860-1867.
15. Jasem A-H, Ahmed SF, Behbehani R, Alroughani R. Real-world use of fingolimod in patients with relapsing remitting multiple sclerosis: a retrospective study using the national multiple sclerosis registry in Kuwait. CNS Drugs 2014; 28(9): 817-824.
16. Ouspid E, Razazian N, Moghadasi AN, Moradian N, Afshari D, Bostani A, et al. Clinical effectiveness and safety of fingolimod in relapsing remitting multiple sclerosis in Western Iran. Neurosciences (Riyadh) 2018; 23(2): 129-134.
17. Uzunköprü C, Beckmann Y, Türe S. Long-Term Effectiveness of Fingolimod for Multiple Sclerosis in a Real-World Clinical Setting. European neurology 2021; 84(3): 200-205.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-14]

18. Totaro R, Di Carmine C, Costantino G, Fantozzi R, Bellantonio P, Fuiani A, et al. Fingolimod treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis patients: a prospective observational multicenter postmarketing study. Multiple sclerosis international 2015; 763418
19. Tichá V, Kodým R, Počíková Z, Kadlecová P. Real-world outcomes in fingolimod-treated patients with multiple sclerosis in the Czech Republic: results from the 12-month GOLEMS study. Clin Drug investig 2017; 37(2): 175-186.
20. 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(11): 1124-1140.
21. Alping P, Frisell T, Novakova L, Islam-Jakobsson P, Salzer J, Björck A, et al. Rituximab versus fingolimod after natalizumab in multiple sclerosis patients. Ann neurol 2016; 79(6): 950-958.
22. Lorscheider J, Benkert P, Lienert C, Hänni P, Derfuss T, Kuhle J, et al. Comparative analysis of natalizumab versus fingolimod as second-line treatment in relapsing–remitting multiple sclerosis. Mult Scler 2018; 24(6): 777-785.
23. Fernández O, Izquierdo G, Aguera E, Ramo C, Hernandez M, Silva D, et al. Comparison of first-line and second-line use of fingolimod in relapsing MS: The open-label EARLIMS study. Mult Scler J Exp Transl Clin 2020; 6(3): 2055217320957358.
24. Joni SS, Cheshmavar M, Shoureshi P, Zamani Z, Taoosi N, Akbari M, et al. Effects of fingolimod treatments on alanine transaminase and aspartate transaminase levels in patients with multiple sclerosis. Int J Physiol, Pathophysiol Pharmacol 2020; 12(3): 88-94.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-14]