

---

# Fingolimodas: veiksmingumo ir saugumo apžvalga, gydant išsėtinę sklerozę

---

**L. Malcienė**

*LSMU MA Fiziologijos ir farmakologijos institutas; Klaipėdos universitetinė ligoninė*

**Santrauka.** Fingolimodas (Gilenya®) yra geriamasis ligą modifikuojantis preparatas (LMP), skiriamas recidyvuojančia remituojančia išsėtine skleroze (RRIS) sergantiems pacientams. Jis retina ligos paūmėjimų dažnį, lėtina neįgalumo progresavimą, mažina MRT žymenų, rodančių ligos progresavimą, aktyvumą bei didėjimą ir smegenų atrofijos progresavimą. Fingolimodas yra gerai toleruojamas klinikiniuose tyrimuose: pastebėtas tik lengvo ir vidutinio sunkumo šalutinis poveikis. Placebo kontroliuojamuose tyrimuose sunkus šalutinis poveikis nustatytas retai. Dažniausia – po pirmos dozės suvartojimo pasireiškusi bradikardija.

**Raktažodžiai:** išsėtinė sklerozė, fingolimodas, MRT.

Neurologijos seminarai 2015; 19(63): 39–44

---

## ĮVADAS

Išsėtinė sklerozė (IS) yra lėtinė, autoimuninė, uždegiminė, demielinizaciją sukelianti centrinės nervų sistemos liga [1, 2]. Visame pasaulyje IS serga daugiau kaip du milijonai žmonių, daugiausia suaugusių moterų [3]. Ši liga yra pagrindinė jaunų suaugusiųjų netrauminio neurologinio neįgalumo priežastis [1, 2]. Nors paprastai IS apibūdinama kaip demielinizacija ir uždegimas, jau ankstyvose ligos stadijose gali pasireikšti neurodegeneracija, galinti sukelti neišnykstantį neurologinį pažeidimą. Dėl šios priežasties, sergant IS, neurodegeneracinio pažeidimo supratimas ir kontrolės galimybės yra svarbūs gydymo aspektai [4, 5].

80–90 % pacientų IS pasireiškia recidyvuojančia remituojančia eiga (recidyvuojančia remituojančia išsėtine skleroze, RRIS), t. y. nauju ar kas kelis mėnesius ar metus pasikartojančiu vienu tam tikros trukmės neurologinių simptomų epizodu [6, 7]. 65 % RRIS sergančių pacientų klinikinė ligos eiga tam tikru metu tampa progresuojanti (antrinė progresuojanti išsėtinė sklerozė, APIS) [6]. Laiko mediana, per kurią liga progresuoja iki APIS, yra 20 metų [7]. Neseniai atliktų tyrimų metu, naudojant standartizuotas neįgalumo vertinimo skales, nustatyta, kad laiko mediana, kai bus pasiektas šeštas neįgalumo lygmuo (pacientui reikia lazdelės ar kitos vaikščioti padedančios priemonės, kad būtų galima nueiti 100 m), buvo 15–32 metai [7]. Pacientams, kuriems liga pasireiškia vėlai, simptomai ir neįgalumas progresuoja greičiau, tačiau jaunesni pacientai tampa neįgalūs anksčiau nei vyresni. IS sergantys vyrai ir moterys šeštą neįgalumo lygmenį pasiekia būdami maž-

daug tokio paties amžiaus [7, 8]. Nors ūminiams IS simptomams kontroliuoti veiksminga vartoti kortikosteroidų [6], intensyviai stengiamasi sukurti ligą modifikuojančius vaistus (LMP), kurie galėtų sustabdyti neurodegeneracijos vystymąsi arba ją panaikinti [9] ir taip pagerinti ligos klinikinę eigą, neleisti atsirasti ir progresuoti neįgalumui. Pastaraisiais metais buvo patvirtinta, kad keli tokie vaistai lėtina simptomų progresavimą, mažina recidyvų dažnį, riboja neįgalumo progresavimą ir ligos progresavimo MRT žymenų didėjimą. Tačiau laikoma, kad įprastai vartojamų vaistinių preparatų, tokių kaip interferonų ir glatiramerio acetato, veiksmingumas yra tik vidutiniškas [9, 10]. JAV ir ES šiuo metu užregistruoti LMP RRIS gydyti yra interferonas-b (IFN $\beta$ )-2b, IFN $\beta$ -1a, glatiramerio acetatas, mitoksantronas, natalizumabas, alemtuzumabas, teriflunomidas, dimetilo fumaratas ir fingolimodas. ES fingolimodas yra specifiskai taikomas itin aktyvia ligos forma sergantiems pacientams, kuriems nepadeda gydymas bent vienu ligos eigą modifikuojančiu vaistu, arba pacientams, kuriems sparčiai vystosi sunki RRIS [11].

## VEIKIMO MECHANIZMAS

Sfingolipidai yra visų eukariotinių ląstelių plazminės membranos lipidų biologinio sluoksnio sudedamosios dalys, reguliuojančios įvairias ląstelės funkcijas ir veiksmus, įskaitant ląstelių dalijimąsi, gyvavimo trukmę, judėjimą, angiogenezę, kalcio homeostazę, uždegimą ir imuninę reakciją [13]. S1P yra sfingolipidas, sintezuojamas iš sfingozino, daugiausia veikiant sfingozino kinazei 1 ir šiek tiek sfingozino kinazei 2. Jis jungiasi prie penkių žinomų S1PR (jų ekspresija įvairių tipų ląstelėse ir audiniuose yra skirtinga) ir juos suaktyvina. Be kito poveikio, S1PR suaktyvinimas yra svarbus imuninei reakcijai, kadangi reguliuojamas T ir B ląstelių, natūralių ląstelių „žudikių“ ir hemopoe-

---

### Adresas:

*L. Malcienė  
LSMU MA Fiziologijos ir farmakologijos institutas;  
Klaipėdos universitetinė ligoninė  
Liepojos g. 41, LT-92288 Klaipėda*

zės sistemos ląstelių judėjimas tarp limfinio audinio, kaulų čiulpų ir kraujo [13].

Fingolimodas yra susintetintas struktūrinis sfingozino analogas, kurio gamyba paremta grybelių antriniu metabolitu mioricinu ir kurį sfingozino kinazės 1 ar 2 taip pat fosforilina iki aktyvaus fingolimodo fosfato [12]. Fingolimodas veikia kaip funkcinis visų S1PR, išskyrus S1PR2, antagonistas. Manoma, kad, sergant IS, fingolimodas slopina uždegimą CNS, kadangi veikia limfocitų judėjimą moduluojančius S1PR (daugiausia S1PR1) ir sukelia tiesioginį poveikį kitoms uždegime dalyvaujančioms ląstelėms (pvz., makrofagams, dendritinėms ląstelėms) ir nervų ląstelėms [12].

Svarbiausias fingolimodo poveikis yra limfocitų atspalaidavimo iš užkrūčio liaukos ir limfmazgių slopinimas: limfocitai sulaikomi minėtuose audiniuose, mažėja jų kiekis periferiniame kraujyje ir CNS [12]. Tai keičia ir įvairių limfocitų potipių kieki, ir pasiskirstymą kraujyje bei smegenų skystyje. Tyrimų su gyvūnais ir žmonėmis metu fingolimodo ekspozicija buvo susijusi su nepaveiktų ir centrinės atminties T ir B ląstelių kiekių sumažėjimu kraujyje bei smegenyse, ir proporcingu efektorinių atminties T ląstelių kiekių padidėjimu. Toks diferencijuotas poveikis yra galimas, kadangi nepaveiktose ir centrinės atminties T ląstelėse (o ne efektorinėse T ląstelėse) yra didelis limfoidinio jungimosi receptorių CCR7 kiekis. Tai reiškia, kad minėtos ląstelės dažniau cirkuliuoja limfoidiniuose audiniuose. Toks skirtingas poveikis limfocitų potipiams reiškia, kad fingolimodas poveikio efektorinėms atminties ląstelėms beveik neturi [12, 14]. Todėl limfocitų kiekis periferiniame kraujyje negali būti laikomas paciento limfocitų potipių būklės indikatoriumi [15]. Be to, fingolimodo vartojimas yra susijęs su sumažėjusia užuomazginio centro reakcija, susilpnėjusia humoraline imunine reakcija [12] ir su-

mažėjusiu encefalitogeninį interleukiną 17 gaminančių T ląstelių kiekiu kraujyje (IS sergančių pacientų smegenų skystyje šių ląstelių kiekis padidėja) [16].

## VEIKSMINGUMAS

Geriamojo fingolimodo veiksmingumas, gydant RRIS, buvo vertinamas II fazės tyrimais, įskaitant koncepcijos patvirtinimo tyrimą [17] ir RRIS sergančių japonų tyrimą (tai buvo pirmasis fingolimodo poveikio ne europidams tyrimas) [18]. Kadangi koncepcijos pavirtinimo tyrimo pagrindinės fazės metu nebuvo analizuojama patvirtinta fingolimodo dozė, jis toliau aptariamas nebus. Tolesnis vertinimas buvo atliktas III fazės tyrimų metu, įskaitant placebo kontroliuotą FREEDOMS (*FTY720 Research Evaluating Effects of Daily Oral therapy in Multiple Sclerosis*) [19] ir FREEDOMS II [20] tyrimus bei poveikio lyginimas su veikliuoju preparatu (interferonu beta-1a), leidžiamu į raumenis, tyrimą (TRANSFORMS) [*Trial Assessing Injectable Interferon vs. FTY720 in RRMS*] [21] (1 lentelė).

FREEDOMS ir FREEDOMS II buvo atsitiktinių imčių, dvigubai koduoti, placebo kontroliuoti, tarptautiniai [19] ir daugiacentriai [20] tyrimai. Į tyrimus buvo įtraukti 18–55 metų pacientai, kurie atitiko peržiūrėtus McDonald IS kriterijus, kurių ligos eiga buvo recidyvuojanti remituojanti ir kuriems buvo 1 atkrytis per paskutinius metus arba du atkryčiai per paskutinius du metus ir kurių EDSS skalės įvertinimas buvo 0–5,5 [19, 20]. Pacientai buvo suskirstyti į atsitiktines imtis ir vartojo 0,5 mg arba 1,25 mg fingolimodo paros dozę arba placebo, gydymą tęsė 24 mėnesius [19, 20]. Remiantis nepriklausomo saugumo duomenų stebėjimo komiteto rekomendacija

1 lentelė. Fingolimodo, vartojant *per os*, veiksmingumas III fazės, atsitiktinių atrankų, dvigubai aklų, placebo [19, 20] ir veikliuoju preparatu kontroliuojami [21] tyrimai pacientams, sergantiems recidyvuojančia remituojančia išsėtine skleroze

Tyrimas	Režimas <sup>a</sup>	MAD <sup>b</sup>	Nėra ligos recidyvų	Nėra negalios progresavimo <sup>c</sup>	Vid. EDSS pokytis <sup>d</sup>
Kappos et al. [37] (FREEDOMS)	FIN 0,5 (425)	0,18***	70,4***	82,3*	0,00**
	FIN 1,25 (429)	0,16***	74,7***	83,4**	-0,03**
	PL (418)	0,4	45,6	75,9	0,13
Calabresi et al. [38] (FREEDOMS II)	FIN 0,5 (358)	0,21****	71,5****	74,7	0,05
	FIN 1,25 (370)	0,20****	73,2****	78,3	-0,08
	PL (355)	0,40	52,7	71,0	0,06
Cohen et al. [39] (TRANSFORMS)	FIN 0,5 (429)	0,16	82,6	94,1	-0,08
	FIN 1,25 (420)	0,20	79,8	93,3	-0,11
	IFNb-1a 30 (431)	0,33	69,3	92,1	0,01

MAD – metinis atkryčių dažnis, EDSS – išplėstinė negalios vertinimo skalė, FIN – fingolimodas, IFNb-1a i/r interferonas b-1a, PL – placebo

\* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$ , \*\*\*\* $p < 0,0001$  vs. PL;  $p < 0,05$ ,  $p < 0,001$  vs. IFNb-1a

<sup>a</sup>Dozės yra (FIN) mg per dieną arba lg 1 kartą per savaitę (IFNb-1a)

<sup>b</sup>Pirminės išėitys

<sup>c</sup>Negalios progresavimas apibūdinamas kaip patvirtintas 1 balu padidėjęs EDSS skalės įvertinimas po 3 mėnesių (pusė balo, jei pradinis EDSS = 5,5)

<sup>d</sup>Balai skalėje svyruoja nuo 0 iki 10; aukštesnis balas nurodo didesnę negalią

ir atsižvelgiant į FREEDOMS tyrimo metu gautus duomenis, FREEDOMS II tyrimo pacientai, kurie iš pradžių buvo atsitiktinai priskirti vartoti 1,25 mg fingolimodo paros dozę (113 pacientų), pradėjo vartoti 0,5 mg fingolimodo paros dozę (2009 m. lapkričio mėn.); vadinasi, visi šio tyrimo pacientai, atsitiktiniu būdu priskirti vartoti fingolimodą, vartojo 0,5 mg paros dozę [20].

Geriamasis fingolimodas buvo reikšmingai veiksmingesnis už placebo, vertinant atkryčių riziką mažinantį poveikį RRIS sergantiems pacientams [19, 20]. Dvejų metų laikotarpiu abiejų tyrimų metu fingolimodą vartojusių pacientų grupėse atkryčių buvo reikšmingai mažiau, nei placebo grupėse, o metinis atkryčių dažnis placebo grupėse buvo beveik dvigubai didesnis [19, 20]. Abiejų tyrimų metu tikimybė, kad nebus atkryčio, buvo reikšmingai didesnė vartojant fingolimodą, palyginti su placebo vartojusiais pacientais; be to, FREEDOMS, bet ne FREEDOMS II, metu fingolimodo vartojusiems pacientams, palyginti su vartojusiais placebo, buvo didesnė tikimybė, kad nebus neįgalumo progresavimo [19, 20]. Vertinant pacientų grupių duomenis, nustatyta, kad vidutinis EDSS skalės įvertinimo pokytis nuo pradinio rodmenis reliatyviai trumpu tyrimo laikotarpiu buvo nedidelis, tačiau FREEDOMS metu jis buvo reikšmingai mažesnis vartojant fingolimodą, palyginti su placebo vartojimu; tai rodo sulėtėjusį neįgalumo progresavimą [19].

Su IS susiję demielinizacijos ir neurodegeneracijos procesai lemia ligos eigai būdingą smegenų tūrio mažėjimą [5]. Dėl šios priežasties smegenų tūrio matavimas iš dalies gali būti naudojamas kaip neurodegeneracijos apimties išmatavimo metodas ir būti jautrus neuroprotekcijos įvertinimo rodmeniu klinikinių tyrimų metu [30].

Manoma, kad IS sergančių pacientų smegenų tūrio sumažėjimo per metus greitis padidėja: recidyvuojančia remituojančia IS (RRIS) sergantiems pacientams jis būna 0,5–1,35 %, tuo tarpu sveikiems žmonėms dėl senėjimo

smegenų tūris paprastai mažėja 0,1–0,3 % per metus [30, 32–36]. Smegenų tūrio sumažėjimas buvo nustatytas jau ankstyvuojant ligos laikotarpiu pacientams, kuriems buvo nustatytas kliniškai izoliuotas sindromas (KIS) [37]. Nors kai kurie duomenys rodo, kad ligai progresuojant smegenų tūrio mažėjimas gali būti įvairus [38], vis dėlto, vertinant pokytį nuo pradinio smegenų tūrio, jo mažėjimo greitis būna panašus [37].

Smegenų tūrio mažėjimas yra susijęs su difuziniu ir pilkosios medžiagos (PM), ir baltosios medžiagos (BM) pažeidimu, kuris sukelia klinikinį poveikį ligai progresuoti [31, 39–44].

Daugelio kryžminių grupių tyrimų metu patvirtinta, kad bendras smegenų tūrio mažėjimo matavimas ir selektyvaus smegenų tūrio sumažėjimo įvertinimas gali koreliuoti su neįgalumo progresavimu, sergant IS, ir gali būti naudingas prognostinis žymuo [38, 40]. Nustatyta, kad pacientams, kuriems būna KIS ir pasireiškia IS, bendro smegenų ir PM tūrio sumažėjimas būna didesnis, palyginti su pacientais, kuriems IS nepasireiškia [45]. Be to, patvirtinta, kad minėtas sumažėjimas būna didesnis IS sergantiems pacientams, kurių neįgalumas nuolat progresuoja, palyginti su pacientais, kurių ligos eiga yra stabili [46]. Neseniai buvo nustatyta, kad ilgalaikis neįgalumas yra nepriklausomai susijęs su nugaros smegenų tūrio sumažėjimu ir galvos smegenų T2 pažeidimo apimtimi bei, kiek mažiau nuosekliai, su PM tūrio sumažėjimu [47].

Kai kurių vaistų (pvz., fingolimodo) poveikis smegenų atrofijai buvo nustatytas praėjus vos 6 mėnesiams nuo gydymo pradžios [19]. Be to, fingolimodo vartojimas buvo susijęs su reikšmingai palankiu poveikiu mažinant ligos sukiamą pažeidimą (remiantis MRT vertinamosiomis baigtimis) [19, 20, 22]. Pavyzdžiui, 0,5 mg fingolimodo paros dozę vartojusiems pacientams atsirado reikšmingai mažiau naujų ar naujai padidėjusių pažeidimų T2 režime ir galdolinį kaupiančių pažeidimų T1 režime bei reikšmingai

2 lentelė. MRT pakitimai fingolimodo, vartojamo *per os*, III fazės, atsitiktinių imčių, dvigubai aklo, placebo kontroliuojamo [19, 20] ir veikliuoju preparatu kontroliuojamo [21] tyrimo pacientams, sergantiems recidyvuojančia remituojančia išsėtine sklerozė

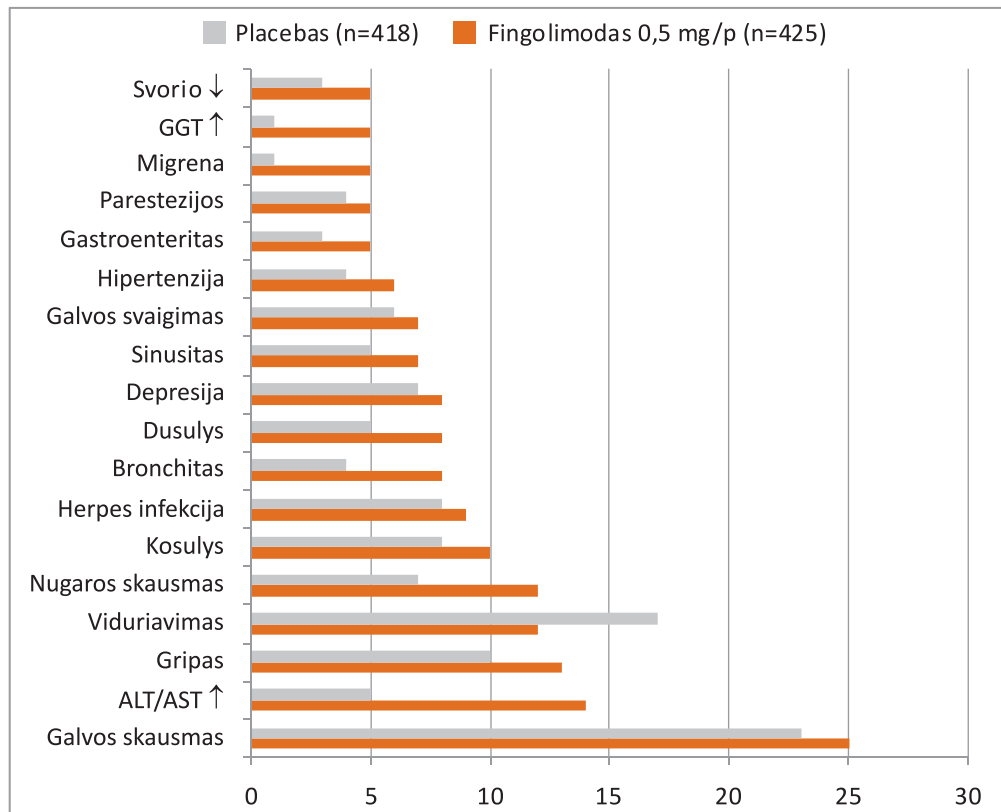
Tyrimas	Režimas <sup>a</sup> (Pacientų skaičius <sup>b</sup> )	Nėra naujų/padidėjusių židinių T <sub>2</sub> režime	Nėra naujų/padidėjusių Gd <sup>+</sup> kaupiančių židinių T <sub>1</sub>	Smegenų tūrio netekimo procentinis pokytis
Kappos et al. [19] (FREEDOMS)	FIN 0,5 (357–370)	2,5*	0,2*	-0,84*
	FIN 1,25 (334–343)	2,5*	0,2*	-0,89*
	PL (331–339)	9,8	1,1	-1,31
Calabresi et al. [20](FREEDOMS II)	FIN 0,5 (264–269)	2,3**	0,4**	-0,86*
	FIN 1,25 (245–251)	1,6**	0,2**	-60**
	PL (249–256)	8,9	1,2	-1,28
Cohen et al. [21] (TRANSFORMS)	FIN 0,5 (429)	1,7 <sup>†</sup>	0,23 <sup>††</sup>	-0,31 <sup>††</sup>
	FIN 1,25 (420)	1,5 <sup>††</sup>	0,14 <sup>††</sup>	0,30 <sup>††</sup>
	IFNb-1a 30 (431)	2,6	0,51	-0,45

FIN – fingolimodas, Gd – gadolinis, IFNb-1a i/r interferonas b-1a, PL – placebo

\*p<0,001, \*\*p<0,0001 vs. PL; <sup>†</sup>p<0,01, <sup>††</sup>p<0,001 vs. IFNb-1a

<sup>a</sup>Dozės yra (FIN) mg per parą arba lg 1 kartą per savaitę (IFNb-1a)

<sup>b</sup>Visi klinikinių vertinamųjų baigčių skaičiavimai atlikti atrinktų gydyti pacientų (angl. *intent-to-treat*) populiacijoje [21] arba MRT rodiklių skaičiavimai atlikti naudojant įvertinamus duomenis [19, 20].



1 pav. Nepageidaujami poveikiai pasitaikė > 5 % fingolimodą vartojusiems pacientams FREEDOMS tyrime ir 1 % dažniau fingolimodo grupėje, lyginant su placebo.

ALT – alanininė transaminazė, AST – asparagininė transaminazė, GGT – -glutamyl transferazė, – padidėjimas, – sumažėjimas

mažesne procentine dalimi pakito smegenų tūris, palyginti su placebo vartojusiais pacientais (2 lentelė) [19–21]. Vadinasi, fingolimodo vartojimas dvejus gydymo metus, palyginti su placebo poveikiu, buvo susijęs su nuolatinio smegenų atrofijos ir uždegimo žymenų kiekio mažėjimu. Abiejų tyrimų metu skirtingas fingolimodo dozes vartojusių pacientų grupėse reikšmingo ar nuoseklaus skirtumo, vertinant kliniškes ir MRT baigtis nebuvo. Tai rodo, kad pacientams, vartojusiems didesnę fingolimodo dozę, reikšmingos naudos nepasireiškė [19, 20].

## TOLERAVIMAS

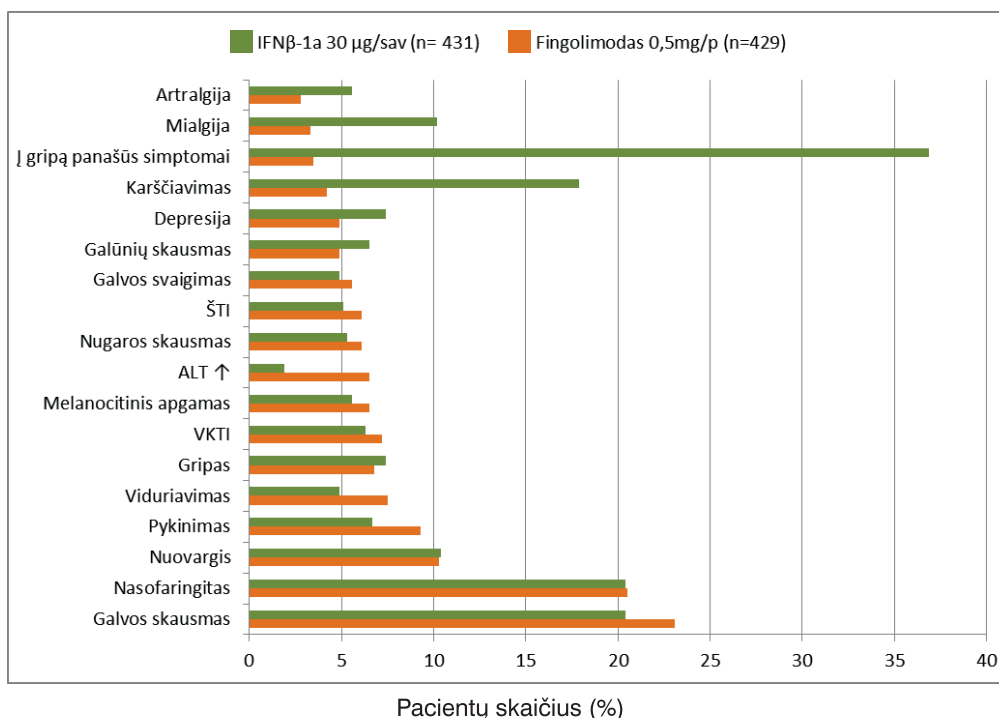
Pagrindiniai duomenys apie toleravimą yra aprašomieji ir gauti FREEDOMS [19], FREEDOMS II [20] bei TRANSFORMS [21] tyrimų metu, kai pacientai tiriamojo vaistinio preparato vartojo 24 [19, 20] ir 12 [21] mėnesių. Papildomi duomenys gauti iš FREEDOMS [22] ir FREEDOMS II [23] tęstinių tyrimų ir integruoti į bendrą duomenų apie toleravimą (įskaitant ir pagrindinių kliniškinių tyrimų, ir jų pratęsimų duomenis) analizę [24]. Be to, gauta papildomų duomenų apie kardiovaskulinius nepageidaujamus reiškinius [25, 26], geltonosios dėmės edemą [27], sunkias infekcijas ir navikus [28, 29] ir papildomų duomenų iš ES ir JAV patvirtintos informacijos apie vaistinių preparatą [11]. Nepageidaujamų reiškinių klasifikacija

buvo paremta Medicinos terminų žodynu, skirtu vaistų reguliavimo veiklai (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*). Klinikinių tyrimų metu 1,25 mg fingolimodo dozės vartojimas buvo susijęs su didesniu nepageidaujamų reiškinių, įskaitant geltonosios dėmės edemą ir infekcijas, dažniu ir tokia dozė nebuvo patvirtinta, kadangi, vartojant šią didesnę dozę, veiksmingumas nepadidėjo [20].

Dažniausias šalutinis poveikis, pasireiškęs fingolimodo 0,5 mg/p grupėje, lyginant su placebo, buvo galvos skausmas, padidėjusi ALT ar AST koncentracija kraujyje, gripas, viduriavimas, nugaros skausmas ir kosulys [11] (1 pav.).

Vertinant šalutinį poveikį tarp pacientų, vartojusių fingolimodą ar IFN $\beta$ -1a, fingolimodo grupėje dažnesnis buvo galvos skausmas, tačiau į gripą panašūs simptomai, raumenų ar sąnarių skausmas ir karščiavimas dažniau buvo stebimi IFN-1a grupėje [21] (2 pav.).

Paskyrus fingolimodą, širdies susitraukimų dažnio (ŠSD) sumažėjimas stebėtas retai. Klinikiniuose tyrimuose maksimalus jo suretėjimas buvo stebimas per pirmas šešias valandas nuo vaisto paskyrimo [11]. Dažniausiai atsiradusi bradikardija buvo besimptomė. FREEDOMS, FREEDOMS II ir TRANSFORMS tyrimuose tik 0,6 % pacientų, vartojusių 0,5 mg/p fingolimodo, buvo stebima kliniškiais simptomais pasireiškusio bradikardija. Kai tuo tarpu 1,25 mg/p fingolimodo grupėje ji pasireiškė 2,1 % pacientų. Bradikardija buvo nesunkaus laipsnio ir beveik visada praeidavo savaime [26].



2 pav. Nepageidaujami poveikiai, pasireiškę 5 % fingolimodą ar interferoną B-1a vartojusių pacientų grupėse TRANSFORMS tyrime.

ALT – alanininė transaminazė, IFN -1a – interferonas -1a, VKTI – viršutinių kvėpavimo takų infekcija, ŠTI – šlapimo takų infekcija, – padidėjimas.

Geltonosios dėmės edema išsivysto retai, kai fingolimodas skiriamas įprastinėmis dozėmis (0,5 mg/p) [9].

## IŠVADOS

Apibendrinant galima teigti, kad fingolimodą yra patogu vartoti, jis yra efektyvus ir gerai toleruojamas. Tikslinga stebėti pacientus dėl kardiovaskulinių, geltonosios dėmės edemos ir susijusio su infekcijomis šalutinio poveikio. Fingolimodas turėtų būti skiriamas pacientams, sergantiems itin aktyvia RRIS forma, kai įprastiniai ligą modifikuojantys vaistai (skiriami paprastai ne trumpiau nei vienerius metus) neduoda reikiamo efekto, arba pacientams, kuriems sparčiai vystosi sunki RRIS.

## Literatūra

- Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2002; 359: 1221–31.
- Dutta R, Trapp BD. Mechanisms of neuronal dysfunction and degeneration in multiple sclerosis. *Prog Neurobiol* 2011; 93: 1–12.
- Young CA. Factors predisposing to the development of multiple sclerosis. *QJM* 2011; 104: 383–6.
- Siffrin V, Vogt J, Radbruch H, et al. Multiple sclerosis – candidate mechanisms underlying CNS atrophy. *Trends Neurosci* 2010; 33: 202–10.
- Barten LJ, Allington DR, Procacci KA, et al. New approaches in the management of multiple sclerosis. *Drug Des Devel Ther* 2010; 4: 343–66.
- Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2008; 372(9648): 1502–17.
- Tremlett H, Zhao Y, Rieckmann P, et al. New perspectives in the natural history of multiple sclerosis. *Neurology* 2010; 74(24): 2005–15.
- Confavreux C, Vukusic S. Age at disability milestones in multiple sclerosis. *Brain* 2006; 129(3): 595–605.
- Hohlfeld R, Barkhof F, Polman C. Future clinical challenges in multiple sclerosis: relevance to sphingosine 1-phosphate receptor modulator therapy. *Neurology* 2011; 76(8 Suppl 3): S28–37.
- Gold R. Oral therapies for multiple sclerosis: a review of agents in phase III development or recently approved. *CNS Drugs* 2011; 25(1): 37–52.
- European Medicines Agency. Gilenya 0.5 mg hard capsules; summary of product characteristics. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_\\_Product\\_Information/human/002202/WC500104528.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR__Product_Information/human/002202/WC500104528.pdf). Accessed 27 May 2014.
- Mehling M, Johnson TA, Antel J, et al. Clinical immunology of the sphingosine 1-phosphate receptor modulator fingolimod (FTY720) in multiple sclerosis. *Neurology* 2011; 76(8 Suppl 3): S20–7.
- Fyrst H, Saba JD. An update on sphingosine-1-phosphate and other sphingolipid mediators. *Nat Chem Biol* 2010; 6(7): 489–97.
- Mehling M, Brinkmann V, Antel J, et al. FTY720 therapy exerts differential effects on T cell subsets in multiple sclerosis. *Neurology* 2008; 71(16): 1261–7.
- Francis G, Kappos L, O'Connor P, et al. Temporal profile of lymphocyte counts and relationship with infections with fingolimod therapy. *Mult Scler* 2014; 20(4): 471–80.



16. Mehling M, Lindberg R, Raulf F, et al. Th17 central memory T cells are reduced by FTY720 in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 2010; 75(5): 403–10.
17. Kappos L, Antel J, Comi G, et al. Oral fingolimod (FTY720) for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 355(11): 1124–40.
18. Saida T, Kikuchi S, Itoyama Y, et al. A randomized, controlled trial of fingolimod (FTY720) in Japanese patients with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2012; 18(9): 1269–77.
19. Kappos L, Radue E-W, O'Connor P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362(5): 387–401.
20. Calabresi PA, Radue E-W, Goodin D, et al. Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2014; 13(6): 545–56.
21. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362(5): 402–15.
22. O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, et al. Phase III FREEDOMS study extension: long-term safety of fingolimod (FTY720) in relapsing-remitting multiple sclerosis [abstract no. P 523]. 28<sup>th</sup> Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis; 10–13 October 2012, Lyon.
23. Vollmer T, Jeffery D, Goodin D, et al. Long-term safety of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: results from phase 3 FREEDOMS II extension study [abstract no. P01.165]. *Neurology* 2013; 80(1).
24. Kappos L, Cohen J, Collins W, et al. Fingolimod in relapsing multiple sclerosis: an integrated analysis of safety findings. *Mult Scler Relat Dis* 2014; 3(6): 494–504.
25. Gold R, Comi G, Palace J, 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(2): 267–76.
26. DiMarco JP, O'Connor P, Cohen JA, et al. First-dose effect of fingolimod: pooled safety data from three phase 3 studies. *Mult Scler Rel Dis* 2014. doi:10.1016/j.msard.2014.05.005.
27. Zarbin MA, Jampol LM, Jager RD, et al. Ophthalmic evaluations in clinical studies of fingolimod (FTY720) in multiple sclerosis. *Ophthalmology* 2013; 120(7): 1432–9.
28. Francis G, Dahlke F, Von Rosenstiel P, et al. Assessment of potential risk of progressive multifocal leukoencephalopathy with fingolimod compared with that of natalizumab [abstract no. P01.160]. 65<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Academy of Neurology; 16–23 March 2013, San Diego (CA).
29. US Food and Drug Administration. FDA drug safety communication: FDA investigating rare brain infection in patient taking Gilenya (fingolimod). <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm366529.htm>. Accessed 27 May 2014.
30. Barkhof F, Calabresi PA, Miller DH, et al. Imaging outcomes for neuroprotection and repair in multiple sclerosis trials. *Nat Rev Neurol* 2009; 5: 256–66.
31. Bermel RA, Bakshi R. The measurement and clinical relevance of brain atrophy in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2006; 5: 158–70.
32. Takao H, Hayashi N, Ohtomo K. A longitudinal study of brain volume changes in normal aging. *Eur J Radiol* 2012; 81: 2801–4.
33. Sidaros A, Skimminge A, Liptrot MG, et al. Long-term global and regional brain volume changes following severe traumatic brain injury: a longitudinal study with clinical correlates. *Neuroimage* 2009; 44: 1–8.
34. Scahill RI, Frost C, Jenkins R, et al. A longitudinal study of brain volume changes in normal aging using serial registered magnetic resonance imaging. *Arch Neurol* 2003; 60: 989–94.
35. Hedman AM, van Haren NE, Schnack HG, et al. Human brain changes across the life span: a review of 56 longitudinal magnetic resonance imaging studies. *Hum Brain Mapp* 2012; 33: 1987–2002.
36. Giorgio A, Stromillo ML, Bartolozzi ML, et al. Ten-year brain atrophy and disability changes in multiple sclerosis. *AAN* 2012. Poster P065.
37. De Stefano N, Giorgio A, Battaglini M, et al. Assessing brain atrophy rates in a large population of untreated multiple sclerosis subtypes. *Neurology* 2010; 74: 1868–76.
38. Fisher E, Lee JC, Nakamura K, et al. Gray matter atrophy in multiple sclerosis: a longitudinal study. *Ann Neurol* 2008; 64: 255–65.
39. Simon JH. Brain atrophy in multiple sclerosis: what we know and would like to know. *Mult Scler* 2006; 12: 679–87.
40. Minneboo A, Jasperse B, Barkhof F, et al. Predicting short-term disability progression in early multiple sclerosis: added value of MRI parameters. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79: 917–23.
41. Amato MP, Portaccio E, Goretti B, et al. Association of neocortical volume changes with cognitive deterioration in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2007; 64: 1157–61.
42. Fisniku LK, Altmann DR, Cercignani M, et al. Magnetization transfer ratio abnormalities reflect clinically relevant grey matter damage in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2009; 15: 668–77.
43. Filippi M, Rocca MA. MR imaging of multiple sclerosis. *Radiology* 2011; 259: 659–81.
44. Zivadinov R, Havrdova E, Bergsland N, et al. Thalamic atrophy is associated with development of clinically definite multiple sclerosis. *Radiology* 2013; 268: 831–41.
45. Brex PA, Jenkins R, Fox NC, et al. Detection of ventricular enlargement in patients at the earliest clinical stage of MS. *Neurology* 2000; 54: 1689–91.
46. Ingle GT, Stevenson VL, Miller DH, et al. Two-year follow-up study of primary and transitional progressive multiple sclerosis. *Mult Scler* 2002; 8: 108–14.
47. Kearney H, Rocca M, Valsasina P, et al. Magnetic resonance imaging correlates of physical disability in relapse onset multiple sclerosis of long disease duration. *Mult Scler* 2014; 20: 72–80.

## L. Malcienė

### FINGOLIMOD: SURVEY OF EFFICACY AND SAFETY IN TREATMENT OF MULTIPLE SCLEROSIS

#### Summary

Fingolimod (Gilenya<sup>®</sup>) is an orally administered disease modifying agent (DMA) for use in relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS). It is efficient for patients with RRMS in reducing the relapse rate, slowing disability progression and in reducing MRI markers of disease progression and the rate of brain volume loss. Generally well tolerated in clinical trials, it shows adverse events only of mild or moderate severity. In placebo-controlled trials, serious adverse events showed rarely, most often it was bradycardia after the first dose of fingolimod.

**Keywords:** multiple sclerosis, fingolimod, MRI.

Gauta:  
2015 01 05

Primta spaudai:  
2015 01 28