

# Новые возможности терапии вторично-прогрессирующего рассеянного склероза

Петров А.М., Ивашкова Е.В., Столяров И.Д.

ФГБУН «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой» Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия  
197376, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, 9

У пациентов с рассеянным склерозом (РС) существует высокий риск перехода заболевания во вторично-прогрессирующее течение (ВПРС). До настоящего времени не существовало достаточно эффективной терапии ВПРС. Сипонимод – селективный модулятор сфингозин-1-фосфат-рецепторов 1-го и 5-го типов, продемонстрировавший эффективность по сравнению с плацебо в замедлении прогрессирования инвалидизации у пациентов с ВПРС в международном клиническом исследовании III фазы (EXPAND).

В настоящем обзоре проанализированы данные о патофизиологии прогрессирования РС, особенностях механизма действия сипонимода, эффективности и безопасности его применения, в том числе по результатам исследования EXPAND. В этом исследовании изучалась эффективность сипонимода по показателю времени достижения прогрессирования инвалидизации, подтвержденного в течение 3 мес (3М-ППИ), оценивались также другие клинические и радиологические параметры. В анализ были включены данные 1651 пациента с ВПРС из 31 страны. У пациентов, получавших сипонимод, риск 3М-ППИ снизился в среднем на 21% по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо. Прием сипонимода положительно влиял на скорость когнитивных процессов. В группе сипонимода чаще встречались нетяжелые нежелательные явления, связанные с нарушением функции печени, а также артериальная гипертензия и инфекции верхних дыхательных путей. Сипонимод не вызвал повышения риска развития злокачественных новообразований. Сипонимод снижает риск прогрессирования инвалидизации у пациентов с ВПРС и имеет благоприятный профиль безопасности.

**Ключевые слова:** рассеянный склероз, вторичное прогрессирование, сипонимод.

**Контакты:** Андрей Михайлович Петров; [apetrov@ihb.spb.ru](mailto:apetrov@ihb.spb.ru)

**Для ссылки:** Петров АМ, Ивашкова ЕВ, Столяров ИД. Новые возможности терапии вторично-прогрессирующего рассеянного склероза. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(4):125–129.

## *New possibilities for the therapy of secondary progressive multiple sclerosis*

*Petrov A.M., Ivashkova E.V., Stolyarov I.D.*

*N.P. Bekhtereva Institute of the Human Brain, Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia  
9, Acad. Pavlov St., Saint Petersburg 197376*

Patients with multiple sclerosis (MS) are at high risk for transition to secondary progressive MS (SPMS). To date, there has not been a sufficiently effective therapy for SPMS. Siponimod is a selective sphingosine-1-phosphate types 1 and 5 receptor modulator that has been shown to be more effective than placebo in slowing the progression of disability in patients with SPMS in the international phase III (EXPAND) clinical trial.

This review analyzes data on the pathophysiology of MS progression, the features of the mechanism of action of siponimod, the efficiency and safety of its use, including those by the results of the EXPAND study. The latter studied the efficacy of siponimod by the time to 3-month confirmed disability progression (3M-CDP) and also assessed other clinical and radiological parameters. The analysis included data on 1,651 patients with SPMS from 31 countries. In the patients who received siponimod, the risk of 3M-CDP decreased by an average of 21% compared with those who took placebo. The administration of siponimod positively affected the speed of cognitive processes. Mild adverse events associated with liver failure, hypertension, and upper respiratory tract infections were more common in the siponimod group. Siponimod did not pose a higher risk for developing malignant neoplasms. The drug reduces the risk of disability progression in patients with SPMS and has a favorable safety profile.

**Keywords:** multiple sclerosis; secondary progression; siponimod

**Contact:** Andrey Mikhailovich Petrov; [apetrov@ihb.spb.ru](mailto:apetrov@ihb.spb.ru)

**For reference:** Petrov AM, Ivashkova EV, Stolyarov ID. New possibilities for the therapy of secondary progressive multiple sclerosis. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2019;11(4):125–129.

**DOI:** 10.14412/2074-2711-2019-4-125-129

### Течение и патофизиология

Рассеянный склероз (РС) – хроническое иммунологически опосредованное заболевание ЦНС. Возможны два варианта его течения: ремиттирующее и прогрессирующее. Прогрессирующее течение РС подразделяется на первично-прогрессирующее (ППРС) и вторично-прогрессирующее (ВПРС), при котором происходит нарастание тяжести симптомов на протяжении не менее полугода без стабилизации

или улучшения после ремиттирующей фазы заболевания и возможно прогрессирование с обострениями или без обострений [1]. Под прогрессированием следует понимать неуклонное нарастание неврологических нарушений, оцениваемое по расширенной шкале инвалидизации (Expanded Disability Status Scale, EDSS).

Патофизиология прогрессирующего РС до конца неясна. Предполагается несколько механизмов, ведущих к

ухудшению неврологической симптоматики и прогрессированию РС: хроническая активация микроглии, повреждение митохондрий аксонов, хроническое окислительное повреждение, потеря функционального равновесия вследствие демиелинизации и повышенная потребность в энергии, что приводит к виртуальной гипоксии в хронически демиелинизированных аксонах [2–4]. Большая доля активных очагов при РС с признаками воспаления обнаруживается у пациентов с ремиттирующим РС (РРС) и ранним ВПРС, со сдвигом в сторону неактивных очагов (бляшек), которые имеют тесную ассоциацию с продолжающимся аксональным повреждением на поздних стадиях ВПРС [5]. Менингеальное воспаление с эктопическими лимфоидными фолликулами и корковые очаги чаще встречаются при ВПРС, чем при РРС или ППРС [6, 7]. При прогрессирующем РС, в отличие от РРС, отмечается более диффузное повреждение ткани мозга. Вторичное прогрессирование, по мнению большинства исследователей, развивается независимо от воспалительной активности в нервной ткани. Хотя РРС и прогрессирующий РС различаются клинически, их основные патофизиологические механизмы перекрываются. Потеря аксонов начинается на ранних этапах РРС и со временем нарастает, постепенно приводя к клиническим проявлениям ВПРС, при котором наблюдается недостаточность компенсаторных механизмов [8]. Недавнее исследование, в котором оценивались различные критерии прогрессирования инвалидности и определения прогрессирования, показало, что регресс инвалидности после обострения происходил в 11–34% случаев прогрессирования в течение 5 последующих лет [9].

### Терапия

За последние два десятилетия в арсенале неврологов появились эффективные препараты, изменяющие течение РС (ПИТРС) и снижающие риск возникновения очагов воспаления в ЦНС и клинических обострений РРС. Вместе с тем до настоящего времени не существовало достаточно эффективной терапии восстановления утраченных функций или торможения прогрессирования заболевания, стимулирующей в том числе эндогенную регенерацию при прогрессирующих типах РС [10]. Используются различные подходы к терапии ВПРС, в частности применение митоксантрона, что может сопровождаться серьезными нежелательными явлениями (НЯ), кардиотоксичностью; в этом случае требуется тщательный и всесторонний анализ риска и пользы, что, по-видимому, может быть следствием ограниченных терапевтических альтернатив при ВПРС. В качестве возможной терапии ВПРС европейские специалисты предлагают окрелизумаб, кладрибин, интерферон бета, поскольку они зарегистрированы для форм РС с активными и частыми обострениями [11]. При ВПРС с обострениями показана клиническая эффективность только высоких доз интерферона бета и митоксантрона, при ВПРС без обострений позитивные результаты наблюдались при назначении митоксантрона [12]. У ходячих больных, не имеющих клинических обострений или выявленных при магнитно-резонансной томографии (МРТ) признаков активности, инъекционные и пероральные ПИТРС не задерживают прогрессирования инвалидизации [13]. В недавнем исследовании установлено, что, несмотря на своевременное назначение ПИТРС, в частности интерферона бета, почти у трети пациентов с

ранней клинической активностью развивается ВПРС [14]. На протяжении многих лет активно продолжаются поиски иммунологических, биохимических, радиологических маркеров, которые позволят неврологам своевременно установить момент наступления фазы вторичного прогрессирования при РС [15]. Ранее нами было показано, что при переходе от ремиттирующего к прогрессирующему типу течения РС и нарастании тяжести заболевания отмечается регионарное снижение скорости метаболизма глюкозы (СМГ) в сером веществе головного мозга, которое происходит в определенной последовательности, начинаясь с суппленментарной и премоторной коры доминантного полушария. При прогрессирующих типах РС наблюдается функциональная реорганизация коры и подкоркового серого вещества мозга, компенсаторно развивающаяся по мере прогрессирования РС; при тяжелой инвалидизации данных, подтверждающих регионарное компенсаторное повышение СМГ, не получено. Срыв функциональной реорганизации коры и подкоркового серого вещества у больных РС, по нашему мнению, может быть связан с развитием тотальной атрофии головного мозга и появлением локальной атрофии подкорковых структур, в первую очередь таламусов [16]. Однако надежные и четкие маркеры перехода РРС во вторичное прогрессирование до настоящего времени отсутствуют.

Проблема поиска терапии, эффективно замедляющей инвалидизацию и прогрессирование ВПРС, остается актуальной. В качестве перспективной терапии ВПРС можно рассматривать новый препарат сипонимод, обладающий противовоспалительными и нейропротективными свойствами.

### Сипонимод

Сипонимод — иммуномодулятор нового поколения, действующий на рецепторы сфингозин-1-фосфата (SIP). По механизму действия он заметно отличается от финголимода, одобренного в России, европейских и американских странах для лечения РРС. В отличие от финголимода, действующего как агонист четырех из пяти SIP-рецепторов [17], сипонимод является мощным избирательным агонистом рецепторов 1-го и 5-го типов, не нуждается в фосфорилировании *in vivo* для перехода в активную форму. Прием сипонимода приводит к длительной интернализации SIP-рецепторов 1-го типа в лимфатических узлах *in vivo* и истощению миграции лимфоцитов из лимфатических узлов в кровотоки [18]. Таким образом, сипонимод снижает пул активированных лимфоцитов и предотвращает их прохождение через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) для участия в аутоиммунно-воспалительном процессе в ткани мозга, являющемся характерным патологическим процессом при РС. В то же время сипонимод проникает через ГЭБ и модулирует активность астроглии и олигодендроглии через SIP-рецепторы 1-го типа на астроцитах и SIP-рецепторы 5-го типа на олигодендроцитах [19]. Установлено, что такая модуляция способна оказывать нейропротективное действие в животных моделях РС [20]. Период полувыведения сипонимода гораздо короче, чем у финголимода (30 и 200 ч соответственно), поэтому его эффекты, в том числе побочные, после отмены заканчиваются раньше, что, несомненно, имеет позитивное значение при выборе ПИТРС. Сипонимод может в полной мере оказывать терапевтический эффект, не вызывая побочных реакций, опосредованных SIP-рецептором 3-го типа, таких как

повышение сосудистого тонуса, потенциально ведущее к развитию артериальной гипертензии. Зарегистрированные в доклинической фазе исследований признаки негативного хронотропного действия успешно смягчаются с помощью титрации дозы препарата, о чем свидетельствуют результаты исследования с подбором доз, показавшего, что ни один из режимов титрации не ассоциировался с клинически значимой брадикардией или нарушением сердечной проводимости [21]. Сходные данные получены и при повторном применении сипонимода после пропуска его приема или перерыва в лечении [22].

Сипонимод предназначен для монотерапии РС при пероральном приеме 1 раз в день.

### Исследование EXPAND

К настоящему времени завершилось несколько исследований, посвященных клинической фармакологии и фармакокинетике сипонимода, исследование с титрацией дозы (BAF312) и крупное международное многоцентровое клиническое исследование III фазы у пациентов с ВПРС. В исследовании EXPAND был включен 1651 пациент в возрасте от 18 до 60 лет из 31 страны, в том числе 127 пациентов из России, с подтвержденным диагнозом ВПРС, с уровнем инвалидизации по расширенной шкале EDSS от 3,0 до 6,5 балла и подтвержденным прогрессированием инвалидизации в течение 2 лет до включения в исследование. Основными задачами EXPAND являлись изучение эффективности и безопасности сипонимода при ВПРС — основных параметров для принятия решения о регистрации и дальнейшем применении препарата в клинической практике [23]. Диагноз ВПРС основывался на прогрессирующем увеличении степени инвалидизации (в течение не менее 6 мес) в отсутствие обострений или же независимо от обострений. Титрация дозы проводилась в течение 6 дней для уменьшения риска появления брадикардии, далее 2/3 пациентов получали сипонимод в дозе 2 мг/сут, а 1/3 — плацебо в течение всего исследования.

Ожидаемая продолжительность основной части исследования EXPAND составляла около 3 лет, следующий период продолженного лечения — около 7 лет. Основная часть исследования была завершена раньше планируемого срока, после достижения 374 случаев подтвержденного прогрессирования инвалидизации в общей популяции пациентов и после того, как 95% пациентов получили лечение в течение как минимум 12 мес, что было достаточно для проведения статистического анализа. В данном исследовании принимали участие высокоинвалидизированные пациенты, что отличает его от проводившихся ранее клинических исследований при РС. При этом не менее 82% пациентов из группы сипонимода успешно завершили все предусмотренные протоколом визиты.

Пациенты наносили визиты в исследовательские центры регулярно, каждые 12 нед, для проведения осмотра в соответствии с протоколом. Каждые 3 мес оценивались статус пациента по EDSS, а также показатели тестов ходьбы на 25 футов (25 foot walking test, 25-FWT) и 9 колышков (9-hole peg test, 9-НРТ). МРТ головного мозга выполнялась в момент визита исходной оценки и далее ежегодно, данные МРТ анализировались централизованно нейрорадиологами, «заслепленными» по отношению к клиническим и другим данным пациентов.

В случае прогрессирования инвалидизации, подтвержденной лечащим врачом через 6 мес, пациент мог либо остаться в двойной слепой фазе (с вероятностью продолжать прием плацебо в зависимости от группы, в которую он был распределен первоначально — сипонимод:плацебо — 2:1), либо начать терапию сипонимодом в открытой фазе исследования раньше срока, либо отказаться от лечения в этом исследовании и продолжить терапию другими разрешенными ПИТРС. Безопасность терапии оценивалась путем регистрации НЯ, а также с помощью обследований, определенных протоколом.

Основная первичная цель исследования — продемонстрировать эффективность сипонимода по сравнению с плацебо в отсрочке времени до подтвержденного прогрессирования инвалидизации в течение 3 мес (3м-ППИ). Достижение этой конечной точки оценивали с помощью EDSS. Балл по этой шкале должен был увеличиться по сравнению с исходным баллом, измеренным до начала приема сипонимода или плацебо (обычно во время визита исходной оценки), и оставаться стабильно увеличенным к следующему плановому визиту, который проходил не ранее чем через 3 мес. Критерием прогрессирования считалось нарастание балла EDSS на 1,0 при исходном балле 3,0–5,0 и на 0,5 при исходном балле 5,5–6,5. Регистрация балла EDSS для подтверждения прогрессирования должна была осуществляться вне любого текущего обострения РС. Ключевыми вторичными целями (конечные точки) были: время до достижения 20% ухудшения показателей ходьбы по 25-FWT, подтвержденного в течение 3 мес; разница в объеме очагов на T2-взвешенных изображениях (ВИ) при МРТ между исходным уровнем и в конце исследования. Дополнительными вторичными конечными точками исследования считались: время до достижения прогрессирования инвалидизации, подтвержденного в течение 6 мес (6м-ППИ); среднегодовая частота обострений (СЧО); процент изменения объема мозга между визитом исходной оценки и последующими визитами; количество очагов накопления контрастного вещества на T1-ВИ по данным ежегодно выполняемой МРТ, начиная с визита исходной оценки.

НЯ регистрировались и классифицировались по степени тяжести. Анализ безопасности проводился для всех пациентов, получивших хотя бы одну дозу препарата, отдельно для каждой группы участников (сипонимод и плацебо).

У пациентов, принимавших сипонимод, отмечено снижение риска 3м-ППИ на 21% по сравнению с группой плацебо. Исходя из анализа основных вторичных конечных точек, не показано статистически значимого влияния сипонимода на риск достижения 20% ухудшения показателей ходьбы по 25-FWT по сравнению с группой плацебо. Скорректированный объем увеличившихся очагов на T2-ВИ на 12-м и 24-м месяцах в группе сипонимода был значимо ниже, чем в группе плацебо (на 613 и 778 мл соответственно;  $p=0,0001$ ). Сипонимод снижал риск достижения 6м-ППИ на 26% по сравнению с таковым в группе плацебо. СЧО в группе сипонимода была на 55% ниже, чем в группе плацебо. Скорость атрофии головного мозга замедлялась под влиянием сипонимода по сравнению с группой плацебо (среднее межгрупповое различие процентного снижения объема головного мозга между 12-м и 24-м месяцам составило 0,15%;  $p=0,0002$ ). Также снижалось количество накапливающих контрастный препарат T1-очагов в головном

мозге (у 89 и 67% пациентов соответственно не выявлялись контрастирующие очаги на МРТ). Подробный анализ полученных результатов представлен L. Karpos и соавт. [24].

В данном исследовании не выявлено влияния препарата на результаты 25-FWT, что может быть связано как с относительно высокой вариабельностью показателей теста, так и с низким потенциалом для сохранения или улучшения функции нижних конечностей при прогрессирующем РС. Улучшение, вызванное терапией, может потребовать больше времени для наблюдения, чем обычно отведено в клиническом исследовании [25].

Анализ безопасности показал благоприятный профиль сипонимода. Общее количество НЯ было сопоставимо в группах сипонимода и плацебо: 89 и 82%. В группе сипонимода чаще встречались НЯ, связанные с нарушением функции печени, и артериальная гипертензия. Однако НЯ со стороны печени сводились к повышению уровня печеночных ферментов, билирубина. Общее количество пациентов, перенесших инфекционные заболевания, также было сопоставимым в группе сипонимода и плацебо, однако у пациентов, принимавших сипонимод, чаще встречались инфекции верхних дыхательных путей. Количество пациентов, перенесших инфекции, вызванные вирусом герпеса и вирусом варицелла-зостер, было незначительным как в группе сипонимода, так и в группе плацебо. Терапия сипонимодом не повышала риска развития злокачественных новообразований.

Важно отметить, что оценка безопасности, регистрация НЯ должны тщательно проводиться и репортироваться не только в рамках клинических исследований, но и в условиях реальной клинической практики после начала широкого применения любого нового ПИТРС [26], что позволит разработать и при необходимости скорректировать четкий алгоритм действий и план управления возможными рисками при терапии современными высокоэффективными препаратами на долгосрочную перспективу.

Несомненно, важным свойством сипонимода, помимо снижения количества циркулирующих лимфоцитов, является высокая аффинность к SIP-рецепторам 1-го и 5-го типов, которые встречаются на поверхности астроцитов, олигодендроцитов и микроглии, непосредственно участвующих в нейровоспалении в ЦНС и индуцирующих нейродегенерацию при РС. Возможно, что нейропротективное действие и соответствующее снижение скорости прогрессирования инвалидизации при приеме сипонимода связано с его центральными эффектами в отношении неиммунных механизмов прогрессирующих форм РС при модуляции SIP-рецепторов 5-го типа, которые расположены на глиальных клетках [27].

Известно, что при РС у значительного числа пациентов имеются выраженные когнитивные нарушения [28], ко-

торые, как показано нами ранее [29], могут быть связаны с локализацией очагового поражения белого вещества головного мозга.

Дополнительный анализ результатов исследования EXPAND продемонстрировал положительное влияние сипонимода на важный элемент когнитивных функций – скорость когнитивных процессов у больных ВПРС. Наиболее значимые позитивные изменения зафиксированы у пациентов, получавших лечение на ранних стадиях заболевания, у которых значительное улучшение в стандартном тесте оценки скорости когнитивных процессов наблюдалось как в течение основного курса, так и в период продолженного наблюдения [30].

Таким образом, имеющиеся в настоящее время данные позволяют предположить, что для улучшения прогноза при РС и уменьшения риска прогрессирования инвалидизации наиболее выгодна ранняя терапия ВПРС – на этапе ВПРС с обострениями [31]. Это согласуется с результатами исследования EXPAND, в котором установлена менее выраженная эффективность препарата при увеличении возраста пациента, инвалидизации, длительности заболевания в момент начала терапии и при снижении активности заболевания [24]. Для выявления подтвержденного прогрессирования инвалидизации в условиях рутинной клинической практики должна проводиться регулярная оценка балла по EDSS. Учитывая положительный опыт применения таких препаратов, как сипонимод, диагноз ВПРС не следует устанавливать на поздних стадиях болезни, так как в этом случае значительная часть пациентов не получит адекватной терапии в период ее максимальной эффективности. На данном этапе нет оснований не соглашаться с парадигмой стадия-специфичного лечения РС, когда при прогрессирующем течении основное внимание следует уделять контролю за интратекальным воспалением, активировать нейропротективные механизмы, способствующие ремиелинизации, и улучшать метаболизм клеток мозга [32]. Выявление стойкого нарастания балла EDSS вне обострений у пациента с РС следует рассматривать как развитие ВПРС, требующее смены терапии на ПИТРС с доказанной эффективностью при ВПРС в сроки от полугода с начала прогрессирования вне обострений. Терапевтические возможности существенно расширены за счет доказанной эффективности сипонимода при ВПРС без обострений [33]. В 2019 г. сипонимод одобрен регуляторным органом США (Управление по контролю за лекарственными и пищевыми препаратами) для лечения рецидивирующих форм РС у взрослых, включая клинически изолированный синдром, РС и ВПРС. В России регистрация сипонимода ожидается в ближайшее время, что приведет к существенному прорыву в лечении РС в нашей стране.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гусев ЕИ, Бойко АН, Столяров ИД. Расеянный склероз. Москва: Здоровье человека; 2015. 448 с. [Gusev EI, Boiko AN, Stolyarov ID. Rasseynnyi skleroz [Multiple sclerosis]. Moscow: Zdorov'e cheloveka; 2015. 448 p.]
2. Lassmann H, van Horssen J, Mahad DH. Progressive multiple sclerosis: pathology and pathogenesis. *Nat Rev Neurol*. 2012 Nov 5;8(11):647-56. doi: 10.1038/nrneurol.2012.168. Epub 2012 Sep 25.
3. Mahad DH, Trapp BD, Lassmann H. Pathological mechanisms in progressive multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2015 Feb;14(2):183-93. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70256-X.
4. Trapp BD, Stys PK. Virtual hypoxia and chronic necrosis of demyelinated axons in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2009 Mar;8(3):280-91. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70043-2.
5. Frischer JM, Weigand SD, Guo Y, et al. Clinical and pathological insights into the dynamic nature of the white matter multiple sclerosis plaque. *Ann Neurol*. 2015 Nov;78(5):710-21. doi: 10.1002/ana.24497. Epub 2015 Aug 24.

6. Magliozzi R, Howell O, Vora A, et al. Meningeal B-cell follicles in secondary progressive multiple sclerosis associate with early onset of disease and severe cortical pathology. *Brain*. 2007 Apr;130(Pt 4):1089-104.
7. Reynolds R, Roncaroli F, Nicholas R, et al. The neuropathological basis of clinical progression in multiple sclerosis. *Acta Neuropathol*. 2011 Aug;122(2):155-70. doi: 10.1007/s00401-011-0840-0. Epub 2011 May 28.
8. Hauser SL, Oksenberg JR. The neurobiology of multiple sclerosis: genes, inflammation, and neurodegeneration. *Neuron*. 2006 Oct 5;52(1):61-76.
9. Kalincik T, Cutter G, Spelman T, et al. Defining reliable disability outcomes in multiple sclerosis. *Brain*. 2015 Nov;138(Pt 11):3287-98. doi: 10.1093/brain/awv258. Epub 2015 Sep 10.
10. Thompson AJ. Challenge of progressive multiple sclerosis therapy. *Curr Opin Neurol*. 2017 Jun;30(3):237-240. doi: 10.1097/WCO.0000000000000453.
11. Marrie RA, Montalban X. Disease-modifying therapy in multiple sclerosis: Two guidelines (almost) passing in the night. *Mult Scler*. 2018 Apr;24(5):558-562. doi: 10.1177/1352458518767323.
12. Бойко АН, Гусев ЕИ. Современные алгоритмы диагностики и лечения рассеянного склероза, основанные на индивидуальной оценке состояния пациента. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017; 117(2):92-106. [Boiko AN, Gusev EI. Modern algorithms for diagnosis and treatment of multiple sclerosis based on individual assessment of the patient's condition. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;117(2):92-106. (InRuss.)].
13. Kappos L, Weinshenker B, Pozzilli C, et al. Interferon beta-1b in secondary progressive MS: a combined analysis of the two trials. *Neurology*. 2004 Nov 23;63(10):1779-87.
14. Rio J, Rovira A, Tintore M, et al. Disability progression markers over 6–12 years in interferon- $\beta$ -treated multiple sclerosis patients. *Mult Scler*. 2018 Mar;24(3):322-330. doi: 10.1177/1352458517698052. Epub 2017 Mar 13.
15. Захарова МН, редактор. Рассеянный склероз: вопросы диагностики и лечения: практическое руководство для врачей. Москва: Медиа Менте; 2018. 240 с. [Zakharova MN, editor. *Rasseyannyi skleroz: voprosy diagnostiki i lecheniya: prakticheskoe rukovodstvo dlya vrachei* [Multiple sclerosis: diagnosis and treatment: a practical guide for doctors]. Moscow: Media Mente; 2018. 240 p.]
16. Ильвес АГ, Прахова ЛН, Катаева ГВ, Петров АМ. Клинико-радиологические (ПЭТ и МРТ) корреляции у больных рассеянным склерозом разной тяжести. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2006;106(3):81-6. [Il'ves AG, Prakhova LN, Kataeva GV, Petrov AM. Clinical and radiological (PET and MRI) correlations in patients with multiple sclerosis of different severity. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2006;106(3):81-6. (InRuss.)].
17. Столяров ИД, Петров АМ, Ивашкова ЕВ и др. Инновационный механизм действия препарата финголимод при рассеянном склерозе. Русский медицинский журнал. 2011;(29):1812-5. [Stolyarov ID, Petrov AM, Ivashkova EV, et al. Innovative mechanism of action of fingolimod in multiple sclerosis. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2011;(29):1812-5. (InRuss.)].
18. Pan S, Gray NS, Gao W, et al. Discovery of BAF312 (Siponimod), a potent and selective S1P receptor modulator. *ACS Med Chem Lett*. 2013 Mar 14;4(3):333-337.
19. Gergely P, Nuesslein-Hildesheim B, Guerini D, et al. The selective sphingosine 1-phosphate receptor modulator BAF312 redirects lymphocyte distribution and has species-specific effects on heart rate. *Br J Pharmacol*. 2012 Nov;167(5):1035-1047.
20. Gentile A, Musella A, Bullitta S, et al. Siponimod (BAF312) prevents synaptic neurodegeneration in experimental multiple sclerosis. *J Neuroinflammation*. 2016 Aug 26;13(1):207. doi: 10.1186/s12974-016-0686-4.
21. Legangneux E, Gardin A, Johns D. Dose titration of BAF312 attenuates the initial heart rate reducing effect in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2013 Mar;75(3):831-41. doi: 10.1111/j.1365-2125.2012.04400.x
22. Legangneux E, Shakeri-Nejad K, Aslanis V, et al. Cardiac Effects of Siponimod (BAF312) Re-initiation After Variable Periods of Drug Discontinuation in Healthy Subjects. *Clin Ther*. 2016 Mar;38(3):631-45.e1. doi: 10.1016/j.clinthera.2016.01.021
23. Столяров ИД, Петров АМ, Вотинцева МВ, Никифорова ИГ. Небиологические лекарственные средства сложного химического строения и их аналоги в патогенетической терапии рассеянного склероза: вопросы эффективности и безопасности при клиническом использовании. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015;7(1):75-9. [Stolyarov ID, Petrov AM, Votintseva MV, Nikiforova IG. Non-biological complex drugs and their analogues in the pathogenetic therapy of multiple sclerosis: Issues of efficacy and safety in clinical use. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2015;7(1):75-9. (InRuss.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2015-1-75-79
24. Kappos L, Bar-Or A, Bruce A et al. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet*. 2018 Mar 31;391(10127):1263-1273. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30475-6.
25. Giovannoni G, Cutter G, Sormani M, et al. Is multiple sclerosis a length-dependent central axonopathy? The case for therapeutic lag and the asynchronous progressive MS hypotheses. *Mult Scler Relat Disord*. 2017 Feb;12:70-78. doi: 10.1016/j.msard.2017.01.007.
26. Столяров ИД, Петров АМ, Вотинцева МВ, Ивашкова ЕВ. Безопасность иммуносупрессорных препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза. Нервные болезни. 2018;(3):16-21. [Stolyarov ID, Petrov AM, Votintseva MV, Ivashkova EV. Safety of immunosuppressive drugs that alter the course of multiple sclerosis. *Nervnye bolezni*. 2018;(3):16-21. (In Russ.)].
27. Behrang N, Fischbach F, Kipp M. Mechanism of Siponimod: Anti-Inflammatory and Neuroprotective Mode of Action. *Cells*. 2019 Jan 7;8(1). pii: E24. doi: 10.3390/cells8010024.
28. Planche V, Gibelin M, Cregut D, et al. Cognitive impairment in a population-based study of patients with multiple sclerosis: differences between late relapsing-remitting, secondary progressive and primary progressive multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2016 Feb;23(2):282-9. doi: 10.1111/ene.12715
29. Вотинцева МВ, Минеев КК, Петров АМ и др. Связь когнитивных нарушений с локализацией очагов поражения белого вещества головного мозга у больных рассеянным склерозом. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014;114(2):57-60. [Votintseva MV, Mineev KK, Petrov AM, et al. Connection of cognitive disorders with localization of lesions of the white matter of the brain in patients with multiple sclerosis. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2014;114(2):57-60. (InRuss.)].
30. Benedikt R, Fox R, Tomic D, et al. Effect of Siponimod on Cognition in Patients with Secondary Progressive Multiple Sclerosis (SPMS): Phase 3 EXPAND Study Subgroup Analysis. Poster presentation. 2019 American Academy of Neurology Annual Meeting.
31. Ontaneda D, Thompson AJ, Fox RJ, Cohen JA. Progressive multiple sclerosis: prospects for disease therapy, repair, and restoration of function. *Lancet*. 2017 Apr 1; 389(10076):1357-1366. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31320-4. Epub 2016 Nov 24.
32. Lassmann H. Targets of therapy in progressive MS. *Mult Scler*. 2017 Oct;23(12):1593-1599. doi: 10.1177/1352458517729455
33. Dumitrescu L, Constantinescu CS, Tanasescu R. Siponimod for the treatment of secondary progressive multiple sclerosis. *Expert Opin Pharmacother*. 2019 Feb;20(2):143-150. doi: 10.1080/14656566.2018.1551363

Поступила 10.10.2019

Публикация статьи поддержана ООО «Новартис Фарма». Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.