

Новые возможности терапии у пациентов с вторично-прогрессирующим рассеянным склерозом препаратом siponimod

Касаткин Д.С.¹, Хачанова Н.В.², Алифирова В.М.³, Бойко А.Н.^{2,4}, Бахтиярова К.З.⁵,
Власов Я.В.⁶, Давыдовская М.В.^{2,7}, Евдошенко Е.П.⁸, Сиверцева С.А.⁹

¹ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль; ²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; ³ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск; ⁴отдел нейрориммунологии ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва; ⁵ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа; ⁶ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара; ⁷ГБУ МО «Научно-практический центр клинико-экономического анализа Министерства здравоохранения Московской области», Красногорск; ⁸СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница №31», Городской центр по лечению рассеянного склероза, Санкт-Петербург; ⁹АО «Медико-санитарная часть «Нефтяник», Тюменский областной центр рассеянного склероза, Тюмень, Россия
¹Россия, 150000, Ярославль, ул. Революционная, 5; ²Россия, Москва, 117997, ул. Островитянова, 1; ³Россия, 634050, Томск, Московский тракт, 2; ⁴Россия, 117997, Москва, улица Островитянова, 1, стр. 10; ⁵Россия, 450008, Уфа, ул. Ленина, 3; ⁶Россия, 443099, Самара, ул. Чапаевская, 89; ⁷Россия, 143403, Московская обл., Красногорск, ул. Карбышева, 4 литер а; ⁸Россия, 197110, Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3; ⁹Россия, 625048, Тюмень, ул. Шиллера, 12

Процесс нейродегенерации при рассеянном склерозе (РС) остается актуальной проблемой современной неврологии; особенно важно с точки зрения терапии выявление этого состояния на этапе перехода во вторично прогрессирующее. Данная статья отражает позицию совета ведущих экспертов в области РС в отношении раннего выявления и инструментов диагностики вторично-прогрессирующего РС, в том числе использования новых онлайн-опросников. Особое внимание уделено концепции верификации клинического прогрессирования с использованием показателя подтвержденного прогрессирования инвалидизации, а также перспективе внедрения в клиническую практику препарата siponimod (Кайендра®) для терапии пациентов с вторично-прогрессирующим РС.

Ключевые слова: рассеянный склероз; вторично-прогрессирующий рассеянный склероз; нейродегенерация; совет экспертов; siponimod.

Контакты: Наталья Валерьевна Хачанова; voroba.nat@mail.ru

Для ссылки: Касаткин ДС, Хачанова НВ, Алифирова ВМ и др. Новые возможности терапии у пациентов с вторично-прогрессирующим рассеянным склерозом препаратом siponimod. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(1):138–144. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-1-138-144

New possibilities of siponimod therapy in patients with secondary progressive multiple sclerosis

Kasatkin D.S.¹, Khachanova N.V.², Alifirova V.M.³, Boyko A.N.^{2,4}, Bakhtiyarova K.Z.⁵,
Vlasov Ya.V.⁶, Davydovskaya M.V.^{2,7}, Evdoshenko E.P.⁸, Sivertseva S.A.⁹

¹Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of Russia, Yaroslavl; ²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; ³Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia, Tomsk; ⁴Department of Neuroimmunology, Federal Center of Brain and Neurotechnologies, Federal Biomedical Agency of Russia, Moscow; ⁵Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia, Ufa; ⁶Samara State Medical University, Ministry of Health of Russia, Samara; ⁷Research and Practical Center for Clinical and Economic Analysis, Ministry of Health of the Moscow Region, Krasnogorsk, Moscow Region; ⁸City Center for Multiple Sclerosis, City Clinical Hospital Thirty-One, Saint Petersburg; ⁹АО «Neftyanik» Primary Healthcare Unit, Tyumen Regional Center for Multiple Sclerosis, Tyumen
¹5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl 150000, Russia; ²1, Ostrovityanov St., Moscow 117997, Russia; ³2, Moskovsky High Road, Tomsk 634050, Russia; ⁴1, Ostrovityanov St., Build. 10, Moscow 117997, Russia; ⁵3; Lenin St., Ufa 450008, Russia; ⁶89, Chapaevskaya St., Samara 443099, Russia; ⁷4, Karbyshev St., Liter a, Krasnogorsk, Moscow Region 143033, Russia; ⁸3, Dynamo Pr., Saint Petersburg 197110, Russia; ⁹12, Schiller St., Tyumen 625048, Russia

The process of neurodegeneration in multiple sclerosis (MS) remains an urgent problem of modern neurology; from the point of view of its therapy, it is especially important to identify this condition during the transition to secondary progression. This paper reflects the opinion of the Council of Leading MS Experts on the early detection of secondary progressive MS and its diagnostic tools, including the use of new online questionnaires. Special attention is paid to the concept of clinical progression verification using the indicator of the confirmed progression of disability and to the prospect for introducing siponimod (Kiendra®) into clinical practice for the treatment of patients with secondary progressive MS.

Keywords: multiple sclerosis; secondary progressive multiple sclerosis; neurodegeneration; council of experts; siponimod.

Contact: Natalia Valeryevna Khachanova; voroba.nat@mail.ru

For reference: Kasatkin DS, Khachanova NV, Alifirova VM, et al. New possibilities of siponimod therapy in patients with secondary progressive multiple sclerosis. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(1):138–144.

DOI: 10.14412/2074-2711-2021-1-138-144

Появление высокоэффективной терапии ремиттирующей формы рассеянного склероза (РС) привело к смене парадигмы отношения к данному заболеванию как среди врачей, так и среди пациентов. Возможно, впервые в неврологии заболевание приобрело потенциально контролируемое течение: ранняя диагностика заболевания и назначение эффективных препаратов в сочетании с тактикой ранней эскалации в случае субоптимального ответа позволяют в значительной степени избавить пациента от обострений и активности по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) и в существенной мере задержать наступление инвалидизации [1]. Однако даже полный контроль аутоиммунной активности за пределами центральной нервной системы не позволяет стопроцентно исключить прогрессирование неврологического дефицита в силу наличия второй патогенетической составляющей заболевания – нейродегенерации. Выявление начала перехода заболевания в стадию вторичного прогрессирования РС (ВППС) остается клинической проблемой из-за постепенного характера смены типа течения, сохраняющихся обострений заболевания, отсутствия подтверждающих биомаркеров и гетерогенного течения заболевания в целом [2].

Методология

Совет экспертов состоял из руководителей и представителей нескольких региональных центров РС, заведующих и сотрудников неврологических кафедр различных медицинских университетов страны, членов Секции по демиелинизирующим заболеваниям Всероссийского общества неврологов, обладающих достаточными экспертными данными в области РС. Эксперты изучили и обсудили доступную литературу по патогенезу вторичного прогрессирования, существующим и обсуждаемым критериям подтвержденного прогрессирования, проведенным клиническим исследованиям в терапии пациентов с ВППС, возможности выявления групп риска раннего прогрессирования. Были рассмотрены особенности применения критериев диагностики ВППС и подходы к тактике ведения пациентов с ВППС в рутинной практике. Обзор литературы был основан на статьях в базе PubMed, презентациях конгрессовECTRIMS/AAN/EAN за последние 10 лет. Кроме того, эксперты обсудили результаты исследования препарата siponimod в терапии пациентов с ВППС (исследование EXPAND).

Обсуждение

В подходах к тактике ведения ВППС необходимо выделить четыре основные позиции [2]:

- 1) раннее выявление признаков, свидетельствующих о прогрессировании;
- 2) собственно подтверждение диагноза ВППС;
- 3) пересмотр плана ведения пациента, включая смену терапии;

- 4) контроль состояния пациента, в том числе эффективности проводимой терапии.

Стратификация пациентов по группам риска прогрессирования в определенной степени позволяет врачу, ведущему наблюдение пациентов с РС, сформировать когорту, требующую более пристального внимания. К факторам повышенного риска раннего прогрессирования, в частности, относят [3, 4]: 1) наличие клинически значимой депрессии; 2) ранний когнитивный дефицит (снижение внимания); 3) отсутствие беременностей после дебюта заболевания; 4) дебют с двигательных расстройств или нарушений координации; 5) короткую первую ремиссию; 6) неполное восстановление после обострений; 7) очаги в структурах ЦНС задней черепной ямки (ствол, мозжечок) или спинном мозге.

Однако отнесение пациента к группе риска не обязательно свидетельствует о наличии у него прогрессирования, в связи с чем необходима разработка методик раннего выявления признаков этого состояния. *Приемлемыми диагностическими маркерами* могут выступать количественные клинические и параклинические показатели [5], достаточно легко измеряемые в рутинной практике и относительно независимые в трактовке полученных данных [6]: увеличение среднего времени прохождения теста ходьбы на 25 футов (25 Foot Walking Test, 25-FWT) на 20% [7], теста 9 колышков (9-Hole Peg Test, 9-HPT) на 15–20% [8], снижение пройденной дистанции в тесте 6-минутной ходьбы на 20% [9], уменьшение суммы баллов символического теста (SDMT) на 4 балла, или на 10% [10], уменьшение числа различимых символов в низкоконтрастном зрительном тесте (LCLA) на 7 и более [11]. Слабым местом для данных биомаркеров является неопределенность кратности измерений и промежутков между ними. В качестве одного из методов, позволяющих верифицировать наличие признаков прогрессирования у пациента, может использоваться новый инструмент – онлайн-анкета MProDiscuss [12, 13]. Инструмент представляет собой статическую математическую модель, основанную на результатах обработки данных собеседования с пациентами и врачами, однако исследуемая выборка (32 пациента и 16 врачей) является малой, поэтому использование анкеты возможно только в качестве дополнительного подтверждающего метода. Проведенные исследования удобства использования опросника позволяют утверждать, что подобные инструменты широко востребованы среди практикующих врачей [12, 13].

Отдельной проблемой является несовершенство критериев постановки диагноза ВППС [14]. Диагностика ВППС должна происходить сразу после подтверждения факта прогрессирования инвалидизации, что позволит оценить реальную статистику числа случаев с ВППС и оптимизировать подбор терапии для данной категории пациентов. В настоящее время переход из ремиттирующей

стадии во вторично-прогрессирующую устанавливается с задержкой, что затрудняет оценку эпидемиологических данных по типам течения РС и потребностям в лекарственной терапии. Согласно проекту клинических рекомендаций по ведению пациентов с РС в Российской Федерации [15], ВПРС — это тип течения, который следует после периода ремиттирующего РС и характеризуется наличием подтвержденного прогрессирования инвалидизации, независимого от обострений. При этом под **прогрессированием** понимается стойкое значимое нарастание неврологического дефицита по Расширенной шкале инвалидизации (Expanded Disability Status Scale, EDSS) по сравнению с исходным уровнем, вне периода обострений и не связанное с перенесенным ранее обострением. Определение значимости нарастания неврологического дефицита осуществляется в соответствии с изменением балла EDSS, при этом существует несколько различных подходов в определении порогового уровня нарастания балла как значимого. Так, согласно сравнительному исследованию J. Lorscheider и соавт. [16], наиболее диагностически точным с позиции чувствительности и специфичности определением значимого нарастания являются следующие клинические показатели: исходный балл $\geq 4,0$ с динамикой на 1 балл в течение 6 мес. В исследовании EXPAND [17] критерием ВПРС выступало наличие прогрессирования неврологического дефицита на 1 балл и более в течение 2 лет при исходном балле EDSS до 6,0 или на 0,5 балла и более при исходном балле 6,0–6,5. Альтернативным вариантом определения значимости может служить стратифицированный критерий, внесенный в проект клинических рекомендаций по ведению пациентов с РС в Российской Федерации [15]: увеличение EDSS на 1,5 балла и более при исходном EDSS, равном 0, на 1,0 балла и более для пациентов с исходным EDSS, соответствующем 1,0–5,5, или на 0,5 балла и более — для пациентов с исходным уровнем EDSS $\geq 6,0$. Важным отличием российского критерия является отсутствие нижней границы суммы баллов EDSS при оценке, что несколько расширяет возможности ранней постановки диагноза ВПРС. В случае выявления увеличения балла EDSS по сравнению с предыдущим измерением необходимо подтвердить **стойкость и необратимость имеющихся неврологических нарушений**. Для этого требуется зафиксировать **подтвержденное прогрессирование инвалидизации (ППИ)** — стойкое значимое нарастание инвалидизации по шкале EDSS по сравнению с исходным уровнем, сохраняющееся с даты первого зафиксированного усиления неврологических нарушений на протяжении 3 мес (для 3-месячного подтверждения прогрессирования инвалидизации — самое раннее измерение, ППИ-3), или на протяжении 6 мес (для 6-месячного подтверждения прогрессирования инвалидизации — ППИ-6). Точность оценки необратимого прогрессирования повышается по мере увеличения периода подтверждения; так, сохранение неврологического дефицита на протяжении 3 мес (ППИ-3) только в 70% случаев действительно указывает на стойкое прогрессирование [18]. В связи с этим органы регулирования обращения лекарственных средств в Европе считают целесообразным подтверждение сохранения ухудшения неврологического статуса в течение 6 мес (ППИ-6) [19]. Таким образом, для доказательства необратимости неврологических нарушений

в рамках выставления диагноза ВПРС при ведении пациентов в рутинной практике необходимо регулярно оценивать уровень инвалидизации по шкале EDSS, сравнивать его с предыдущими измерениями на предмет нарастания балла EDSS и использовать критерий ППИ-6 при условии отсутствия обострений в исследуемый период.

Значительной проблемой является сохранение у пациента обострений на фоне прогрессирования, поскольку в таком случае необходимо дополнительно оценивать вклад обострения в формирование неврологического дефицита. При установлении через 3 или 6 мес от предыдущего осмотра нарастания неврологического дефицита в случае перенесенного обострения в этот период необходимо использовать термин **«подтвержденное усиление инвалидизации» (ПУИ)** — стойкое ухудшение неврологических нарушений по шкале EDSS после окончания обострения, которое было подтверждено как минимум двумя измерениями EDSS [20]. Данная категория пациентов является наиболее сложной в отношении установления ВПРС и обычно требует существенно большего времени наблюдения. В качестве возможного критерия может быть использован показатель **«прогрессирование инвалидизации, независимое от обострений» (ПИНО)**, который позволяет анализировать динамику балла EDSS между обострениями [21]. В этом случае для подтверждения прогрессирования необходимо брать за точку отсчета измерение, выполненное не ранее чем через 30 дней с момента начала обострения, а второе — не менее чем через 3 мес после этого. Если неврологический дефицит сохранился спустя 3 мес и более после начала обострения, то он рассматривается как новая базовая точка для последующего мониторинга уровня инвалидизации. В настоящий момент в экспертном сообществе обсуждаются возможности более точного определения прогрессирования в случае сохранения обострений [20].

Подтвержденное изменение типа течения у пациента с РС закономерно приводит к **изменению тактики его ведения**, в частности, рассмотрению вопроса о смене используемой патогенетической терапии. Одобренные в настоящее время препараты для активной формы ВПРС имеют слабый уровень доказательности. Так, среди интерферонов только интерферон-бета-1b [22] имеет достоверные данные по увеличению времени до достижения ППИ-3 в одном из исследований в сравнении с плацебо (ПЛ) — отношение рисков (ОР) 0,74; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,60–0,91 у пациентов с активным ВПРС (ВПРС с обострениями), при этом время достижения ППИ-6 в этой группе не отличалось от такового в группе ПЛ — ОР 0,92 (95% ДИ 0,71–1,20) [23]. Применение окрелизумаба, продемонстрировавшего свою эффективность в отношении снижения скорости прогрессирования при первично-прогрессирующем РС, принципиально возможно лишь при активном ВПРС [24–26], что ограничивает его использование у всех пациентов с ВПРС в реальной клинической практике. Митоксантрон, используемый в нашей стране при РС не по назначению (off-label), показал свою эффективность при ВПРС в относительно небольшом исследовании [27, 28], при этом была продемонстрирована достаточно высокая его эффективность в когорте пациентов с неактивным ВПРС: на 70% меньше пациентов, достигших ППИ-6 в течение 2 лет, по сравне-

нию с ПЛ. Существенным ограничением исследования был малый размер выборки – 27 пациентов, получавших митоксантрон, и 35 пациентов группы ПЛ, – что также не позволяет сделать полноценные выводы о применимости митоксантрона в практике. Использование митоксантрона также сопряжено с высокими рисками кардиотоксичности и развития лейкозов, что ограничивает его широкое и длительное применение [29].

В противоположность перечисленным выше препаратам, сипонимод (Кайендра®) показал эффективность в замедлении прогрессирования в типичной популяции пациентов с ВПРС в рамках исследования EXPAND (медиана EDSS – 6 баллов, среднее время после постановки диагноза РС – 12,9 года) [17], поскольку в исследовании приняли участие пациенты с ВПРС как с активным, так и с неактивным течением с прогрессированием (64% пациентов не имели признаков активности). Замедление прогрессирования инвалидизации под влиянием препарата сипонимод (Кайендра®) было продемонстрировано для 3-месячной оценки (ППИ-3) на 21% (первичная конечная точка исследования) и для 6-месячной оценки (ППИ-6) – на 26%. Оба показателя применимы и значимы для клинической практики. Сипонимод продемонстрировал еще более выраженное замедление прогрессирования инвалидизации РС при анализе российской субпопуляции исследования EXPAND [30]: препарат снижал риск достижения ППИ-3 на 54% в сравнении с группой ПЛ (27% против 48,4%; ОР 0,46; 95% ДИ 0,22–0,94; $p=0,0334$), а также более значимого в рутинной практике ППИ-6 на 67% в сравнении с группой ПЛ (17,5% против 41,9%; ОР 0,33; 95% ДИ 0,15–0,76; $p=0,0092$). Клинический и демографический анализ российской популяции показал, что пациенты соответствовали более ранней и активной фазе течения ВПРС (средний EDSS – 4,94, среднее время после постановки диагноза РС – 7 лет). Более выраженное воздействие на прогрессирование, продемонстрированное при применении нового препарата в категории ВПРС с обострениями (активный ВПРС), еще раз подтверждает необходимость более ранней оценки прогрессирования и своевременности установления вторично-прогрессирующего характера течения РС согласно представленным выше критериям. Таким образом, в настоящее время сипонимод (Кайендра®) является приоритетным препаратом для терапии как активного ВПРС (ВПРС с обострениями), так и неактивного ВПРС. При подтверждении прогрессирования инвалидизации и установлении ВПРС рекомендовано произвести изменение терапевтической тактики и назначить пациенту препарат сипонимод, рекомендуемый к применению при ВПРС в странах Европы и США¹.

При использовании любой терапии препаратами, изменяющими течение РС (ПИТРС), необходимым условием является обязательный контроль состояния пациента с точки зрения как эффективности проводимой терапии, так и ее безопасности и переносимости. Несмотря на достаточную эффективность отдельных препаратов в отношении замедления прогрессирования, на настоящий момент полностью остановить этот процесс не пред-

ставляется возможным, поэтому в любом случае у части пациентов будет наблюдаться постепенное увеличение неврологического дефицита. В связи с этим важным является вопрос о критериях эффективности того или иного ПИТРС для прогрессирующих форм заболевания: какой уровень прогрессирования следует считать приемлемым на фоне терапии и в какие сроки следует проводить оценку эффективности (6 мес, 12 мес или более). Существенными препятствиями при этом служат: 1) сам инструмент измерения – шкала EDSS, которая является нелинейной и интервальной, что не позволяет в должной мере оценить постепенное ухудшение неврологического статуса; 2) трудности точной оценки дистанции ходьбы по шкале EDSS в реальной практике; 3) коморбидные состояния (например, патология опорно-двигательного аппарата). В основу оценки несомненно будут положены показатели ППИ-3 и ППИ-6. Разработке критериев эффективности терапии ВПРС будет в немалой степени способствовать формирование регистра пациентов, получивших сипонимод в пострегистрационный период, с периодической его оценкой.

На основании обсуждения представленных данных эксперты сформулировали следующие положения, касающиеся актуальных аспектов проблемы ВПРС:

1. Установление диагноза ВПРС должно происходить сразу после подтверждения факта прогрессирования инвалидизации, что позволит оценить реальную статистику числа случаев с ВПРС и оптимизировать подбор терапии с учетом типа течения РС. В настоящее время переход от ремиттирующей стадии во вторично-прогрессирующую устанавливается с задержкой, что затрудняет оценку эпидемиологических данных по типам течения РС и потребности в лекарственной терапии.

2. Для постановки диагноза ВПРС требуется зафиксировать подтвержденное прогрессирование инвалидизации (ППИ) – стойкое значимое нарастание инвалидизации по шкале EDSS по сравнению с исходным уровнем, сохраняющееся с даты первого зафиксированного усиления неврологических нарушений (для рутинной практики рекомендовано подтверждение усиления неврологического дефицита на протяжении 6 мес – ППИ-6). Значимым является увеличение EDSS на 1,5 балла и более при исходном EDSS, равном 0; на 1,0 балла и более для пациентов с исходным EDSS, соответствующим 1,0–5,5, и на 0,5 балла и более – для пациентов с исходным уровнем EDSS $\geq 6,0$.

3. Прогрессирование инвалидизации следует отличать от подтвержденного усиления инвалидизации (ПУИ), которое используется для обозначения нарастания инвалидизации в связи с обострением (для ремиттирующего РС и ВПРС с обострениями). В отношении пациента с ВПРС с обострениями для доказательства прогрессирования стремиться использовать показатель «прогрессирование инвалидизации, независимое от обострений» (ПИНО) – нарастание неврологического дефицита при сравнении двух измерений: первого – выполненного не ранее чем через 30 дней с момента начала обострения, и второго – не менее чем через 3 мес после предыдущей оценки.

4. Для своевременной диагностики ВПРС необходимо разработать серию образовательных программ, которые включали бы в себя образование неврологов с позиции пра-

¹Препарат Кайендра® (сипонимод) получил регистрацию в России 25 декабря 2020 г. для лечения взрослых пациентов с ВПРС [31].

вильного использования EDSS и применения критериев прогрессирования в реальной клинической практике. Обязательно должны разрабатываться удобные материалы с четко и понятно прописанными критериями диагностики ВПРС.

5. Шкала EDSS на настоящий момент является достаточно сложной для использования большинством неврологов, работающих в стационаре и поликлинике. Следует стремиться к повсеместному обучению владением шкалой EDSS на любом уровне, в том числе при оказании первичной специализированной медико-санитарной помощи. Также необходимо рассмотреть вопрос о возможном упрощении и стандартизации оценки EDSS на российском уровне для непрофильных в отношении РС лечебных учреждений.

6. В качестве дополнительных инструментов для диагностики ВПРС может использоваться новый инструмент — онлайн-анкета MSProDiscuss, позволяющая определить риск перехода заболевания в ВПРС. Для широкого применения анкеты в рутинной практике необходимо проведение проспективного исследования на территории Российской Федерации, которое позволило бы валидировать ее, увеличить ценность полученных данных и, возможно, провести коррекцию с учетом особенностей популяции. Валидационное исследование следует провести в течение предстоящего года с привлечением экспертов ключевых центров РС в России.

7. Одобренные в настоящее время препараты для ВПРС (высокодозные бета-интерфероны, окрелизумаб, митоксантрон) имеют слабый уровень доказательности. Единственным на настоящий момент одобренным препаратом для лечения ВПРС является сипонимод, который показал эффективность в замедлении прогрессирования в типичной популяции пациентов с ВПРС в рамках исследования EXPAND, поскольку в исследовании приняли участие пациенты как с активным, так и с неактивным течением ВПРС. Замедление прогрессирования под влиянием препарата сипонимод было продемонстрировано для обоих критериев — ППИ-3 (снижение на 21%) и ППИ-6 (снижение на 26%).

8. Препарат сипонимод продемонстрировал еще более выраженное замедление прогрессирования инвалиди-

зации РС в российской популяции (снижение ППИ-3 и ППИ-6 составило 54 и 67% соответственно), при этом клинический и демографический анализ российской популяции показал, что пациенты соответствовали более ранней и активной фазе течения ВПРС. При применении нового препарата в категории ВПРС при сохранении обострений (активный ВПРС) препарат обладает существенно большей эффективностью, что еще раз подтверждает необходимость более ранней оценки прогрессирования и своевременности установления вторично-прогрессирующего характера течения РС согласно представленным выше критериям.

9. При подтверждении прогрессирования инвалидизации и установлении ВПРС рекомендовано произвести изменение терапевтической тактики на препарат сипонимод. По мнению экспертов, препарат сипонимод может быть рекомендован в качестве препарата первого выбора терапии всем пациентам с ВПРС независимо от активности болезни. При неактивном течении ВПРС в случае отсутствия эффекта от проводимой терапии ПИТРС в отношении замедления прогрессирования рекомендована смена терапии на препарат сипонимод.

10. С целью мониторинга безопасности при назначении препарата сипонимод следует придерживаться программы управления рисками. Также необходимо разработать программу поддержки пациентов, которая должна включать систему патронажных сестер для обеспечения приверженности пациентов лечению и помощи в осуществлении мониторинга безопасности терапии.

11. Принимая во внимание, что РС — изначально прогрессирующее заболевание, необходимо разработать критерии эффективности терапии в отношении замедления прогрессирования: временные сроки, необходимые для наступления эффекта действия лекарственного препарата, временные интервалы, в которые будет проводиться сравнение уровня инвалидизации по шкале EDSS, и дельта изменений балла по шкале EDSS (скорость прогрессирования) относительно предыдущего периода прогрессирования — для принятия решения об эффективности/неэффективности проводимой терапии у пациента с ВПРС.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ziemssen T, Derfuss T, de Stefano N, et al. Optimizing treatment success in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2016 Jun;263(6):1053-65. doi: 10.1007/s00415-015-7986-y. Epub 2015 Dec 24.
- Oh J, Alikhani K, Bruno T, et al. Diagnosis and management of secondary-progressive multiple sclerosis: time for change. *Neurodegener Dis Manag*. 2019 Dec;9(6):301-17. doi: 10.2217/nmt-2019-0024. Epub 2019 Nov 26.
- Bsteh G, Ehling R, Lutterotti A, et al. Long Term Clinical Prognostic Factors in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Insights from a 10-Year Observational Study. *PLoS One*. 2016 Jul 8;11(7):e0158978. doi: 10.1371/journal.pone.0158978
- Касаткин ДС, Молчанова СС, Спиринов НН. Ранняя когнитивная дисфункция как маркер неблагоприятного течения рассеянного склероза: проспективное 12-летнее наблюдение. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(3):47-51. doi: 10.14412/2074-2711-2019-3-47-51 [Kasatkin DS, Molchanova SS, Spirin NN. Early cognitive dysfunction as a marker for the poor course of multiple sclerosis: a prospective 12-year follow-up. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(3):47-51. doi: 10.14412/2074-2711-2019-3-47-51 (In Russ.)].
- Amur S, LaVange L, Zineh I, et al. Biomarker Qualification: Toward a Multiple Stakeholder Framework for Biomarker Development, Regulatory Acceptance, and Utilization. *Clin Pharmacol Ther*. 2015 Jul;98(1):34-46. doi: 10.1002/cpt.136
- Ontaneda D, Cohen JA, Amato MP. Clinical outcome measures for progressive MS trials. *Mult Scler*. 2017 Oct;23(12):1627-35. doi: 10.1177/1352458517729465

7. Motl RW, Cohen JA, Benedict R, et al; Multiple Sclerosis Outcome Assessments Consortium. Validity of the timed 25-foot walk as an ambulatory performance outcome measure for multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2017 Apr;23(5):704-10. doi: 10.1177/1352458517690823
8. Feys P, Lamers I, Francis G, et al. Multiple Sclerosis Outcome Assessments Consortium. The Nine-Hole Peg Test as a manual dexterity performance measure for multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2017 Apr;23(5):711-20. doi: 10.1177/1352458517690824
9. Learmonth YC, Dlugonski DD, Pilutti LA, et al. The reliability, precision and clinically meaningful change of walking assessments in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2013 Nov;19(13):1784-91. doi: 10.1177/1352458513483890. Epub 2013 Apr 15.
10. Benedict RH, DeLuca J, Phillips G, et al; Multiple Sclerosis Outcome Assessments Consortium. Validity of the Symbol Digit Modalities Test as a cognition performance outcome measure for multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2017 Apr;23(5):721-33. doi: 10.1177/1352458517690821
11. Balcer LJ, Raynowska J, Nolan R, et al; Multiple Sclerosis Outcome Assessments Consortium. Validity of low-contrast letter acuity as a visual performance outcome measure for multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2017 Apr;23(5):734-47. doi: 10.1177/1352458517690822
12. Волков АИ, Попова ЕВ. Новые инструменты для раннего выявления прогрессирующего рассеянного склероза. Опросник MSProDiscuss. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2020;120(7 вып. 2):43-7. doi: 10.17116/jnevro202012007243 [Volkov AI, Popova EV. New tools for early detection of multiple sclerosis progression: MSProDiscuss Questionnaire. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova.* 2020;120(7 Is. 2):43-7. doi: 10.17116/jnevro202012007243 (In Russ.)].
13. Ziemssen T, Piani-Meier D, Bennett B, et al. A Physician-Completed Digital Tool for Evaluating Disease Progression (Multiple Sclerosis Progression Discussion Tool): Validation Study. *J Med Internet Res.* 2020;22(2):e16932. doi: 10.2196/16932
14. Katz Sand I, Krieger S, Farrell C, Miller AE. Diagnostic uncertainty during the transition to secondary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2014 Oct;20(12):1654-7. doi: 10.1177/1352458514521517. Epub 2014 Feb 3.
15. Проект клинических рекомендаций по рассеянному склерозу. Доступно по ссылке: https://www.centremis.com/downloads/Clinical_recommendations_of_the_RS-Project_submitted_to_the_MHRF.pdf (дата обращения 31.12.2020).
- [Draft clinical practice guidelines for multiple sclerosis. Available from: https://www.centremis.com/downloads/Clinical_recommendations_of_the_RS-Project_submitted_to_the_MHRF.pdf (accessed 31.12.2020) (In Russ.)].
16. Lorscheider J, Buzzard K, Jokubaitis V, et al; MSBase Study Group. Defining secondary progressive multiple sclerosis. *Brain.* 2016 Sep;139(Pt 9):2395-405. doi: 10.1093/brain/aww173. Epub 2016 Jul 7.
17. Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC, et al; EXPAND Clinical Investigators. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): A double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet.* 2018 Mar 31;391(10127):1263-73. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30475-6
18. 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/aww258. Epub 2015 Sep 10.
19. European Medicines agency: Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of Multiple Sclerosis Committee for Medicinal Products for Human Use. EMA/CHMP/771815/2011, Rev. 2; 2015. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-multiple-sclerosis_en-0.pdf
20. Riestler K, Kappos L, Selmaj K, et al. Impact of informative censoring on the treatment effect estimate of disability worsening in multiple sclerosis clinical trials. *Mult Scler Relat Disord.* 2019 Nov 23;39:101865. doi: 10.1016/j.msard.2019.101865
21. Kappos L, Wolinsky JS, Giovannoni G, et al. Contribution of Relapse-Independent Progression vs Relapse-Associated Worsening to Overall Confirmed Disability Accumulation in Typical Relapsing Multiple Sclerosis in a Pooled Analysis of 2 Randomized Clinical Trials. *JAMA Neurol.* 2020 Sep 1;77(9):1132-40. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1568
22. Kappos L, Weinschenker B, Pozzilli C, et al; European (EU-SPMS) Interferon beta-1b in Secondary Progressive Multiple Sclerosis Trial Steering Committee and Independent Advisory Board; North American (NA-SPMS) Interferon beta-1b in Secondary Progressive Multiple Sclerosis Trial Steering Committee and Independent Advisory Board. Interferon beta-1b in secondary progressive MS: a combined analysis of the two trials. *Neurology.* 2004;63(10):1779-87. doi: 10.1212/01.wnl.0000145561.08973.4f
23. Samjoo IA, Worthington E, Haltner A, et al. Matching-adjusted indirect treatment comparison of siponimod and other disease modifying treatments in secondary progressive multiple sclerosis. *Curr Med Res Opin.* 2020 Jul;36(7):1157-66. doi: 10.1080/03007995.2020.1747999
24. Giovannoni G. Long-term reduction of relapse rate and confirmed disability progression after 6 years of ocrelizumab treatment in patients with relapsing multiple sclerosis. *ECTRIMS Online Library.* 09/12/19; 278217; P1015.
25. Neuberger EE, Abbass IM, Jones E, Engmann NJ. Work Productivity Outcomes Associated with Ocrelizumab Compared with Other Disease-Modifying Therapies for Multiple Sclerosis. *Neurol Ther.* 2020 Nov 26. doi: 10.1007/s40120-020-00224-1
26. Turner B, Cree BAC, Kappos L, et al. Ocrelizumab efficacy in subgroups of patients with relapsing multiple sclerosis. *J Neurol.* 2019 May;266(5):1182-93. doi: 10.1007/s00415-019-09248-6. Epub 2019 Feb 28.
27. Hartung HP, Gonsette R, König N, et al; Mitoxantrone in Multiple Sclerosis Study Group (MIMS). Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet.* 2002 Dec 21-28;360(9350):2018-25. doi: 10.1016/S0140-6736(02)12023-X
28. Martinelli Boneschi F, Vacchi L, Rovaris M, et al. Mitoxantrone for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 May 31;(5):CD002127. doi: 10.1002/14651858.CD002127.pub3
29. Marriott JJ, Miyasaki JM, Gronseth G, O'Connor PW; Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Evidence Report: The efficacy and safety of mitoxantrone (Novantrone) in the treatment of multiple sclerosis: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2010 May 4;74(18):1463-70. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181dc1ae0
30. Евдошенко ЕП, Неофидов НА, Бахтиярова КЗ и др. Эффективность и безопасность сипонимода у пациентов с вторично-прогрессирующим рассеянным склерозом в российской популяции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2019;119(10 вып. 2):111-20. doi: 10.17116/jnevro2019119102111 [Evdoshenko EP, Neofidov NA, Bakhtiyarova KZ, et al. Efficacy and safety of siponimod in patients with secondary progressive multiple sclerosis in the Russian population. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova.* 2019;119(10 Iss. 2):111-20. doi: 10.17116/jnevro2019119102111 (In Russ.)].
31. Инструкция по медицинскому применению препарата Кайендра®. Доступно по ссылке: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=56d76c7b-756f-4152-8474-41fe1663c915&t= [Instructions for the medical use of Kiendra®. Available from: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=56d76c7b-756f-4152-8474-41fe1663c915&t= (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
28.12.2020/27.01.2021/29.01.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Новартис». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Автор принимал участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

This article has been supported Novartis. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The author is solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. The author has participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by the author.

Касаткин Д.С. <https://orcid.org/0000-0002-4769-4113>
Хачанова Н.В. <https://orcid.org/0000-0002-4943-4630>
Алифирова В.М. <https://orcid.org/0000-0002-4140-3223>
Бойко А.Н. <https://orcid.org/0000-0002-2975-4151>
Бахтиярова К.З. <https://orcid.org/0000-0003-0982-4324>
Власов Я.В. <https://orcid.org/0000-0002-9471-9088>
Давыдовская М.В. <https://orcid.org/0000-0002-8294-0893>
Евдошенко Е.П. <https://orcid.org/0000-0002-8006-237X>
Сиверцева С.А. <https://orcid.org/0000-0002-9293-5932>