

Эффективность и безопасность сипонимода у пациентов с вторично-прогрессирующим рассеянным склерозом в российской популяции

© Е.П. ЕВДОШЕНКО¹, Н.А. НЕОФИДОВ¹, К.З. БАХТИЯРОВА², М.В. ДАВЫДОВСКАЯ³, Е.И. КАИРБЕКОВА¹
Ю.М. КОЛОНТАРЕВА⁴, Н.А. МАЛКОВА⁵, М.М. ОДИНАК⁶, Е.В. ПОПОВА³, Д.В. САЗОНОВ⁷,
И.Д. СТОЛЯРОВ⁸, И.В. СМАГИНА⁹, А.С. ФЕДЯНИН⁹, Ф.А. ХАБИРОВ¹⁰, Т.И. ХАЙБУЛЛИН¹⁰,
Н.В. ХАЧАНОВА³, И.А. ШУКИН³, А.Н. БОЙКО³

¹Городской центр рассеянного склероза и других аутоиммунных заболеваний ГБУЗ «Городская клиническая больница №31», Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия;

³ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴ООО «Новартис Фарма», Москва, Россия;

⁵Областной центр рассеянного склероза ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия;

⁶ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия России им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия;

⁷ФГБУЗ «Сибирский областной медицинский центр» ФМБА России, Новосибирск, Россия;

⁸ФГБУН «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой» РАН, Санкт-Петербург, Россия;

⁹ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул, Россия;

¹⁰Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Казань, Россия

Резюме

Цель исследования. Изучить эффективность и безопасность применения сипонимода у пациентов с вторично-прогрессирующим рассеянным склерозом (ВПРС) в российской популяции в рамках исследования EXPAND.

Материал и методы. В исследовании EXPAND были обследованы 94 пациента с ВПРС из России, из которых 63 получали сипонимод, 31 — плацебо. Первичной конечной точкой исследования было время до прогрессирования инвалидизации, подтвержденного в течение 3 мес (Зм-ППИ), оценивались также другие клинические и радиологические параметры.

Результаты. Группа получавших сипонимод продемонстрировала снижение риска Зм-ППИ на 54% по сравнению с группой, получавшей плацебо ($p=0,0334$). По вторичным конечным точкам также было показано преимущество препарата перед плацебо. В группе сипонимода чаще встречались нежелательные явления, связанные с нарушением функции печени, а также артериальная гипертензия. Ни один пациент не завершил участия в исследовании по причине нежелательного явления.

Вывод. Применение сипонимода у пациентов с ВПРС в российской популяции снизило риск прогрессирования инвалидизации. Сипонимод продемонстрировал благоприятный профиль безопасности.

Ключевые слова: рассеянный склероз, вторично-прогрессирующий рассеянный склероз, подтвержденное прогрессирование инвалидизации, сипонимод.

Информация об авторах:

Евдошенко Е.П. — <https://orcid.org/0000-0002-8006-237X>; e-mail: e.evdoshenko@centrems.com

Неофидов Н.А. — <https://orcid.org/0000-0001-9043-9823>; e-mail: n.neofidov@centrems.com

Бахтиярова К.З. — <https://orcid.org/0000-0003-0982-4324>; e-mail: bsmu-neuro@yandex.ru

Давыдовская М.В. — <https://orcid.org/0000-0001-8495-8758>; e-mail: das456@ya.ru

Каирбекова Е.И. — <https://orcid.org/0000-0003-0171-7778>; e-mail: kairbekova@gmail.com

Колонтарева Ю.М. — <https://orcid.org/0000-0002-1326-6620>; e-mail: julia.kolontareva@novartis.com

Малкова Н.А. — <https://orcid.org/0000-0002-1255-8525>; e-mail: yadanl@mail.ru

Одинак М.М. — <https://orcid.org/0000-0002-7314-7711>; e-mail: odinak@rambler.ru

Попова Е.В. — <https://orcid.org/0000-0003-2676-452X>; e-mail: ani-retake1@mail.ru

Сазонов Д.В. — <https://orcid.org/0000-0003-4127-0704>; e-mail: d.sazonov_ocrs@mail.ru

Столяров И.Д. — <https://orcid.org/0000-0002-3756-7938>; e-mail: sid@ihb.spb.ru

Смагин И.В. — <https://orcid.org/0000-0002-7947-4529>; e-mail: siv7000@yandex.ru

Федянин А.С. — <https://orcid.org/0000-0002-7658-1249>; e-mail: fas1946@bk.ru

Хабиров Ф.А. — <https://orcid.org/0000-0002-2572-6970>; e-mail: fkhabirov@gmail.com

Хайбуллин Т.И. — <https://orcid.org/0000-0002-5009-6683>; e-mail: timuur@gmail.com

Хачанова Н.В. — <https://orcid.org/0000-0002-4943-4630>; e-mail: voroba.nat@mail.ru

Шукин И.А. — <https://orcid.org/0000-0002-6308-9706>; e-mail: ivashchukin@gmail.com

Бойко А.Н. — <https://orcid.org/0000-0002-2975-4151>; e-mail: boykoan13@gmail.com

Автор, ответственный за переписку: Бойко Алексей Николаевич —
e-mail: boykoan13@gmail.com

Corresponding author: Boyko A.N. — e-mail: boykoan13@gmail.com

Как цитировать:

Евдосенко Е.П., Неофидов Н.А., Бахтиярова К.З., Давыдовская М.В., Каирбекова Е.И., Колонтарева Ю.М., Малкова Н.А., Одинак М.М., Попова Е.В., Сазонов Д.В., Столяров И.Д., Смагина И.В., Федянин А.С., Хабиров Ф.А., Хайбуллин Т.И., Хачанова Н.В., Шукин И.А., Бойко А.Н. 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):110-119. <https://doi.org/10.17116/jnevro2019119102110>

The efficacy and safety of siponimod in the Russian population of patients with secondary progressive multiple sclerosis

© E.P. EVDOSHENKO¹, N.A. NEOFIDOV¹, K.Z. BAKHTIYAROVA², M.V. DAVYDOVSKAYA², E.I. KAIRBEKOVA¹, Yu.M. KOLONTAREVA⁴, N.A. MALKOVA⁵, M.M. ODINAK⁶, E.V. POPOVA³, D.V. SAZONOV⁷, I.D. STOLYAROV⁸, I.V. SMAGINA⁹, A.S. FEDYANIN⁹, F.A. HABIROV¹⁰, T.I. KHAIBULLIN¹⁰, N.V. KHACHANOVA³, I.A. SHCHUKIN³, A.N. BOYKO³

¹SPb Centre of Multiple Sclerosis and AID (City Clinical Hospital №31); St. Petersburg, Russia;

²Medical University of Bashkiriya, Ufa, Russia;

³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

⁴«Novartis Pharma» LLC, Moscow, Russia;

⁵Regional Center of Multiple Sclerosis Novosibirsk Medical State University, Novosibirsk, Russia;

⁶Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia;

⁷Siberian District Medical Centre of FMBA of Russia, Novosibirsk, Russia;

⁸Bekhtereva Institute of the Human Brain, Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia;

⁹Altay Medical State University, Barnaul, Russia;

¹⁰Kazan State Medical Academy, Kazan, Russia

Abstract

Objective. To study the efficacy and safety of siponimod in patients with secondary progressive multiple sclerosis (SPMS) in the Russian population of the EXPAND study.

Material and methods. Ninety-four patients with SPMS from Russia were included in the analysis. Sixty-three patients received siponimod and 31 patients received placebo. The primary endpoint of the study was time to 3-month confirmed disability progression (3m-CDP) events, other clinical and radiological endpoints were also evaluated.

Results. The siponimod group showed a 54% reduction in the risk of 3m-CDP compared with the placebo group ($p=0.0334$). Secondary endpoints also showed the advantage of the drug over placebo. In the siponimod group, mild adverse events associated with impaired liver function, as well as arterial hypertension, were more common. No patient left the study due to an adverse event.

Conclusions. The use of siponimod in patients with SPMS in the Russian population reduced the risk of disability progression. Siponimod showed a favorable safety profile.

Keywords: multiple sclerosis, secondary progressive multiple sclerosis, confirmed disability progression, siponimod.

Information about the authors:

Evdoshenko E.P. — <https://orcid.org/0000-0002-8006-237X>; e-mail: e.evdoshenko@centrems.com

Neofidov N.A. — <https://orcid.org/0000-0001-9043-9823>; e-mail: n.neofidov@centrems.com

Bakhtiyarova K.Z. — <https://orcid.org/0000-0003-0982-4324>; e-mail: bsmu-neuro@yandex.ru

Davydovskaya M.V. — <https://orcid.org/0000-0001-8495-8758>; e-mail: das456@ya.ru

Kairbekova E.I. — <https://orcid.org/0000-0003-0171-7778>; e-mail: kairbekova@gmail.com

Kolontareva Yu.M. — <https://orcid.org/0000-0002-1326-6620>; e-mail: julia.kolontareva@novartis.com

Malkova N.A. — <https://orcid.org/0000-0002-1255-8525>; e-mail: yadan1@mail.ru

Odinak M.M. — <https://orcid.org/0000-0002-7314-7711>; e-mail: odinak@rambler.ru

Popova E.V. — <https://orcid.org/0000-0003-2676-452X>; e-mail: ani-retake1@mail.ru

Sazonov D.V. — <https://orcid.org/0000-0003-4127-0704>; e-mail: d.sazonov_ocrs@mail.ru

Stolyarov I.D. — <https://orcid.org/0000-0002-3756-7938>; e-mail: sid@ihb.spb.ru

Smagina I.V. — <https://orcid.org/0000-0002-7947-4529>; e-mail: siv7000@yandex.ru

Fedyanin A.S. — <https://orcid.org/0000-0002-7658-1249>; e-mail: fas1946@bk.ru

Habirov F.A. — <https://orcid.org/0000-0002-2572-6970>; e-mail: fkhabirov@gmail.com

Khaibullin T.I. — <https://orcid.org/0000-0002-5009-6683>; e-mail: timuur@gmail.com

Khachanova N.V. — <https://orcid.org/0000-0002-4943-4630>; e-mail: voroba.nat@mail.ru

Shchukin I.A. — <https://orcid.org/0000-0002-6308-9706>; e-mail: ivashchukin@gmail.com

Boyko A.N. — <https://orcid.org/0000-0002-2975-4151>; e-mail: boykoan13@gmail.com

To cite this article:

Evdoshenko EP, Neofidov NA, Bakhtiyarova KZ, Davydovskaya MV, Kairbekova EI, Kolontareva YuM, Malkova NA, Odinak MM, Popova EV, Sazonov DV, Stolyarov ID, Smagina IV, Fedyanin AS, Habirov FA, Khaibullin TI, Khachanova NV, Shchukin IA, Boyko AN. The efficacy and safety of siponimod in the Russian population of patients with secondary progressive multiple sclerosis. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2019;119(10, vyp. 2):110-119. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro2019119102110>

Рассеянный склероз (РС) — аутоиммунно-воспалительное и нейродегенеративное заболевание, при котором более 75% пациентов с ремиттирующим РС (РРС) по мере развития заболевания переходят в стадию вторично-прогрессирующего РС (ВППРС)^{1,2}. Современные препараты, изменяющие течение РС (ПИТРС), показаны пациентам с РРС или только с ВППРС с обострениями. Тем не менее у многих пациентов при наступлении ВППРС воспалительная активность заболевания, проявляющаяся обострениями, может существенно снижаться или отсутствовать при сохраняющемся неуклонном прогрессировании инвалидизации. Большинство ранее проведенных исследований [1–7] препаратов, изменяющих течение РС (ПИТРС), не продемонстрировали однозначной эффективности в отношении влияния на прогрессирование инвалидизации при ВППРС, что сохраняет актуальность поиска новых препаратов для этой категории пациентов.

Сипонимод — селективный модулятор сфингозин-1-фосфат (С1Ф)-рецепторов [8]. Он является функциональным антагонистом, приводящим к длительной интернализации С1Ф-рецепторов 1-го типа (С1Ф₁) в лимфатических узлах *in vivo* и истощающим миграцию лимфоцитов из лимфатических узлов в системный кровоток [8, 9]. Тем самым сипонимод снижает пул активированных лимфоцитов и предотвращает их прохождение через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) для участия в аутоиммунном воспалительном процессе в ткани головного мозга [8, 9]. С другой стороны, сипонимод проникает через ГЭБ и модулирует активность астроглии и олигодендроглии через С1Ф₁-рецепторы на астроцитах и С1Ф-рецепторы 5-го типа (С1Ф₅) на олигодендроцитах [9], что ассоциировано с нейропротективным действием и было продемонстрировано на животных моделях РС [10].

В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом клиническом исследовании III фазы (EXPAND) [11] по оценке эффективности и безопасности сипонимода при ВППРС было продемонстрировано снижение риска подтвержденной в течение 3 мес инвалидизации (Зм-ППИ) среди пациентов с ВППРС на 21% по сравнению с группой плацебо. Сипонимод был также эффективен в подавлении воспалительной активности РС, что подтверждено уменьшением количества очагов с контрастным усилением и темпов нарастания объема очагов демиелинизации по данным МРТ.

Цель исследования — изучение эффективности и безопасности применения сипонимода в российской популяции пациентов с ВППРС в рамках исследования EXPAND.

Материал и методы

Для участия в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании EXPAND III фазы по оценке эффективности и безопасности сипонимода по сравнению с плацебо при ВППРС были скринированы 127 пациентов с ВППРС из России, 95 пациентов прошли процедуру рандомизации, из них 94 получили как минимум 1 дозу сипонимода/плацебо и были включены в анализ эффективности и безопасности.

Таким образом в рамках EXPAND были обследованы 94 пациента из России. В группу сипонимода вошли 63 пациента с ВППРС (средний возраст 42,52±8,02 года) и в группу плацебо — 31 (средний возраст 44,26±9,42 года). Средняя продолжительность терапии в российской популяции составила 22,13±7,66 мес в группе сипонимода и 19,42±5,95 мес — в группе плацебо. Полностью все процедуры исследования были пройдены 53 (82,81%) пациентами в группе сипонимода и 26 (83,87%) пациентами в группе плацебо. Подробно динамика пациентов в ходе исследования представлена на рис. 1. Пациенты обеих групп не имели значимой разницы по возрасту ($p=0,3511$), были сопоставимы по соотношению мужчин и женщин. Более детально демографические данные по российской популяции представлены в табл. 1.

Исследование проводилось на базе 9 исследовательских центров на территории России в Санкт-Петербурге, Москве, Казани, Новосибирске, Уфе и Барнауле и было одобрено локальными этическими комитетами центров-участников. Все пациенты, включенные в исследование, предоставили письменное информированное согласие на участие. Критерии включения и невключения в исследование описаны в публикации, отражающей результаты анализа общей популяции исследования EXPAND [11]. В EXPAND были включены пациенты 18–60 лет с подтвержденным диагнозом ВППРС с уровнем инвалидизации по расширенной шкале инвалидизации Куртцке (Expanded Disability Status Scale — EDSS) от 3,0 до 6,5 балла и подтвержденным прогрессированием инвалидизации (ППИ) в течение 2 лет до начала исследования. Диагноз ВППРС был установлен на основании РРС в анамнезе, увеличения степени ППИ (продолжительностью не менее 6 мес) в отсутствие обострений или вне зависимости от обострений [11].

Ожидаемая продолжительность основной части исследования должна была составить около 3 лет. Последующая за этим часть продленного лечения — около 7 лет. В статье отражены результаты основной части исследования по российской популяции, которая была завершена раньше планируемого срока после достижения 374 случаев ППИ 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 [11].

Все пациенты, включенные в исследование, были рандомизированы в соотношении 2:1 (сипонимод : плацебо). Процедура рандомизации представляла собой многоступенчатый процесс, закрытый от пациентов и сотрудников исследовательских центров с помощью электронной системы интерактивного ответа («Raxel», США), и детально описана в публикации, приводящей результаты по всей популяции исследования EXPAND [11].

Протокол исследования доступен онлайн, а также более подробно описан в публикации [11]. Процедура титрации проводилась в течение 6 сут для уменьшения риска появления брадикардии. Далее пациенты получали сипонимод 2 мг (полная дозировка) или плацебо 1 раз в сутки в течение всего исследования. Для исключения расщепления пациента и сотрудников центра в отчетах центральной лаборатории не публиковались данные о концентрации лимфоцитов. Визиты пациентов в исследовательские центры выполнялись регулярно каждые 12 нед для проведения осмотра в соответствии с протоколом. Каждые 3 мес регистрировался статус пациента по шкале EDSS, а также проводился тест ходьбы на 25 шагов (25-FWT) и тест 9 колышков

¹National Multiple Sclerosis Society (2014). Last accessed on 2019 Jul 20. Available from: <https://www.nationalmssociety.org/What-is-MS/Types-of-MS/Secondary-progressive-MS>

²Medin. Last accessed on 2019 Jul 20. Available from: <http://www.onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2017/ACTRIMS-ECTRIMS2017/199347/jennie.medin.time.to.and.rate.of.secondary.progression.in.patients.with.html>

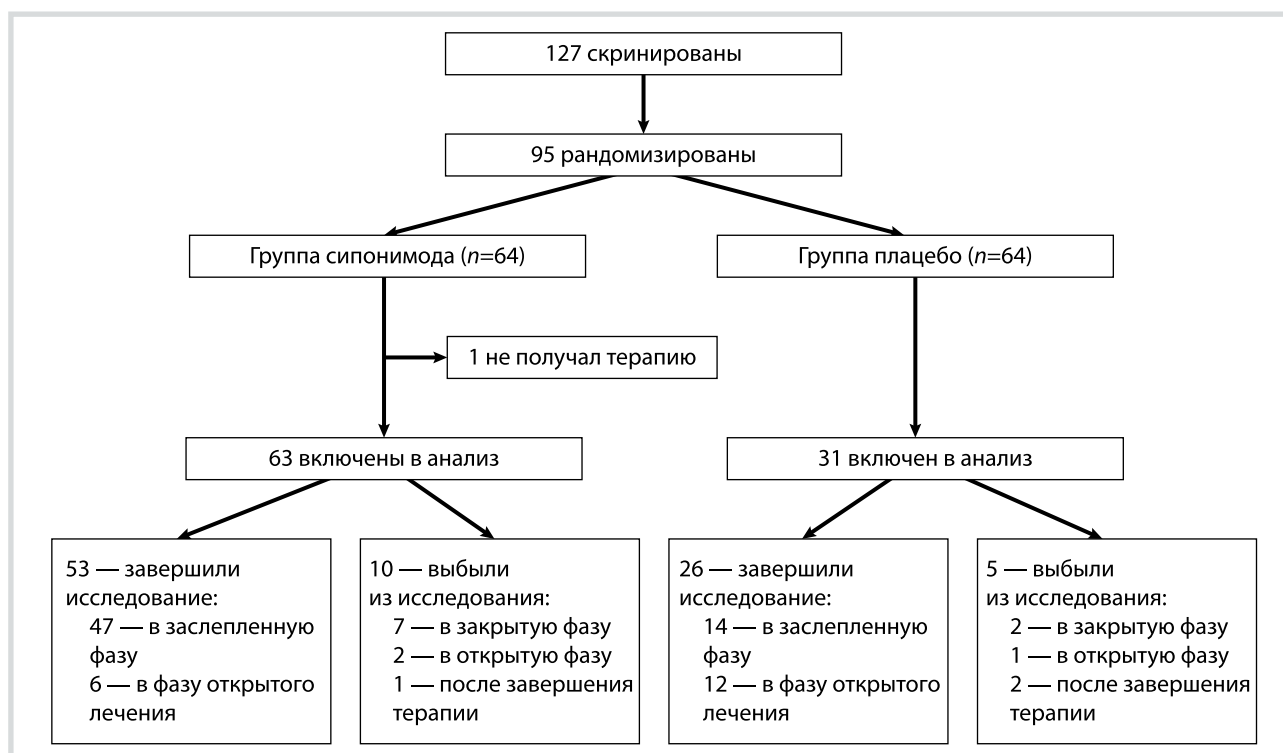


Рис. 1. Распределение и динамика российских пациентов в ходе исследования EXPAND.

Fig. 1. Distribution and dynamics of Russian patients during the EXPAND study.

(9-НРТ). Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга осуществлялась при исходном визите и затем каждые 12 мес. Все данные МРТ анализировались централизованно («NeuroRX Research», Канада) сотрудниками, заслепленными по отношению к клиническим и другим данным пациентов [11].

В случае выявления ППИ лечащим врачом через 6 мес пациент мог продолжить участие в двойной слепой фазе, начать терапию сипонимодом в открытой фазе исследования раньше срока или отказаться от лечения в этом исследовании и продолжить терапию другими разрешенными

Таблица 1. Исходные демографические характеристики пациентов с ВПРС российской популяции в исследовании EXPAND

Table 1. Initial demographic characteristics of MS patients from the Russian population of the EXPAND study

Параметр	Группа		p
	сипонимод (n=64)	плацебо (n=31)	
Возраст, годы			0,3511
M±σ	42,52±8,02	44,26±9,42	
Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	41,5 [37; 50]	45 [38; 53]	
Возрастные группы, n (%)			
18—30 лет	4 (6,25)	3 (9,68)	
31 год—40 лет	22 (34,38)	8 (25,81)	
41 год—55 лет	35 (54,69)	18 (58,06)	
>55 лет	3 (4,69)	2 (6,45)	
Пол, n (%)			0,5741
женщины	41 (64,06)	18 (58,06)	
мужчины	23 (35,94)	13 (41,94)	

ПИТРС. Безопасность пациента оценивалась путем регистрации нежелательных явлений (НЯ), а также с помощью обследований, определенных протоколом [11].

Первичной конечной точкой исследования было время до достижения ППИ в течение 3 мес (3м-ППИ). Для оценки достижения этой конечной точки использовалась шкала EDSS. Показатель пациента по EDSS должен был увеличиться по сравнению с исходным значением, измеренным до начала приема сипонимода/плацебо (обычно при исходном визите), и оставаться стабильно увеличенным при следующем плановом визите, проведенном не ранее чем через 3 мес. Критерием прогрессирования считалось нарастание показателя по EDSS на 1,0 балла при исходном значении 3,0—5,0 балла и на 0,5 балла при исходном 5,5—6,5 балла. Регистрация балла EDSS для подтверждения прогрессирования должна была осуществляться вне любого текущего обострения. Основными вторичными конечными точками были: 1) время до достижения 20% ухудшения показателей по тесту 25-FWT, подтвержденного в течение 3 мес (20% ПУ 25-FWT); 2) разница в объеме очагов на T2-взвешенных изображениях (ВИ) по данным МРТ между визитом исходной оценки и последним визитом пациента. Дополнительными вторичными конечными точками исследования были: 1) время до достижения ППИ в течение 6 мес (6м-ППИ); 2) среднегодовая частота обострений (СЧО); 3) процент изменения объема мозга (ПИОМ) между визитом исходной оценки и последующими визитами; 5) количество очагов, накапливающих контраст, на T1-ВИ (Gd+T1-ВИ) по данным МРТ начиная с визита исходной оценки [11].

НЯ регистрировались и классифицировались по степени тяжести в соответствии с терминологией, изложенной

Таблица 2. Исходные клиничко-МРТ-характеристики больных ВПРС российской популяции в исследовании EXPAND
Table 2. Initial clinical and MRI characteristics of the Russian population of the EXPAND study

Параметр	Группа		p
	сипонимод (n=64)	плацебо (n=31)	
Время от момента постановки диагноза РС, годы			0,8076
M±σ	7,23±5,72	6,93±4,99	
Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	5,53 [3,44; 9,75]	5,12 [3,14; 11,3]	
Время от момента первого симптома РС до включения в исследование, годы			0,7334
M±σ	13,91±8,14	13,31±7,69	
Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	11,66 [7,45; 19,48]	11,58 [6,14; 18,96]	
Время от конверсии в ВПРС до включения в исследование, годы			0,8585
M±σ	1,54±1,33	1,48±1,28	
Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	1,0 [0,69; 2,09]	0,84 [0,73; 1,97]	
Количество обострений в течение 1 года до скрининга, n (%)			
0	41 (64,06)	19 (61,29)	
1	18 (28,13)	11 (35,48)	
2—3	5 (7,81)	1 (3,23)	
Количество обострений в течение 2 лет до скрининга, n (%)			
0	25 (39,06)	7 (22,58)	
1	15 (23,44)	12 (38,71)	
2—3	19 (29,69)	9 (29,03)	
4—5	5 (7,81)	3 (9,68)	
Количество обострений в течение 1 года до скрининга			0,8932
M±σ	0,44±0,64	0,42±0,56	
Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	0 [0; 1,0]	0 [0; 1,0]	
Количество обострений в течение 2 лет до скрининга			0,6025
M±σ	1,27±1,38	1,42±1,26	
Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	1,0 [0; 2,0]	1,0 [1,0; 2,0]	
Шкала EDSS, баллы			0,9930
M±σ	4,94±1,04	4,94±1,05	
Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	4,5 [4,0; 6,0]	5,0 [4,0; 6,0]	
Категории EDSS, n (%)			
3,0—4,5 балла	34 (53,13)	15 (48,39)	
5,0—5,5 балла	6 (9,38)	7 (22,58)	
6,0—6,5 балла	24 (37,5)	9 (29,03)	
MSSS, баллы			0,7084
M±σ	5,83±2,12	6,0±1,86	
Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	5,71 [3,9; 7,57]	6,59 [3,86; 7,33]	
Тест 25-FWT, с			0,0726
M±σ	11,27±7,65	19,23±33,49	
Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	8,63 [6,64; 12,55]	9,7 [5,75; 14,5]	
SDMT, баллы			0,6784
M±σ	39,06±11,87	38,0±11,24	
Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	41,5 [30,5; 47,5]	39,0 [32,0; 46,0]	
Тест 9-НРТ,			0,5457
M±σ	28,24±9,89	29,46±7,55	
Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	24,85 [22,59; 29,56]	28,4 [22,48; 35,83]	
Gd+T1 по МРТ на момент скрининга, n (%)			
да	24 (37,5)	7 (22,58)	
нет	40 (62,5)	24 (77,42)	
Количество очагов Gd+T1 на МРТ на момент скрининга, n			0,1002
M±σ	1,31±3,28	0,32±0,7	
Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	0 [0; 1]	0 [0; 0]	
Общий объем очагов в режиме T2-ВИ, мм ³			0,2768
M±σ	16 059,16±16 351,49	20 360,39±20 961,15	
Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	11 207,5 [4531,0; 23 339,0]	14 003,0 [6303,0; 26 647,0]	

Окончание таблицы см. на след. странице

Таблица 2. Исходные клинико-МРТ-характеристики больных ВПРС российской популяции в исследовании EXPAND (Окончание)
Table 2. Initial clinical and MRI characteristics of the Russian population of the EXPAND study (Completion)

Параметр	Группа		p
	сипонимод (n=64)	плацебо (n=31)	
Нормализованный объем головного мозга, см ³			0,0603
M±σ	1434,0±84,11	1396,81±99,58	
Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	1423,36 [1380,54; 1486,55]	1394,93 [1315,32; 1593,15]	
Объем гипоинтенсивных очагов в режиме T1-ВИ, мм ³			0,0527
M±σ	5957,77±7105,64	9711,97±11 445,29	
Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	3446,5 [912,5; 8502]	6049,0 [1774; 10 406]	

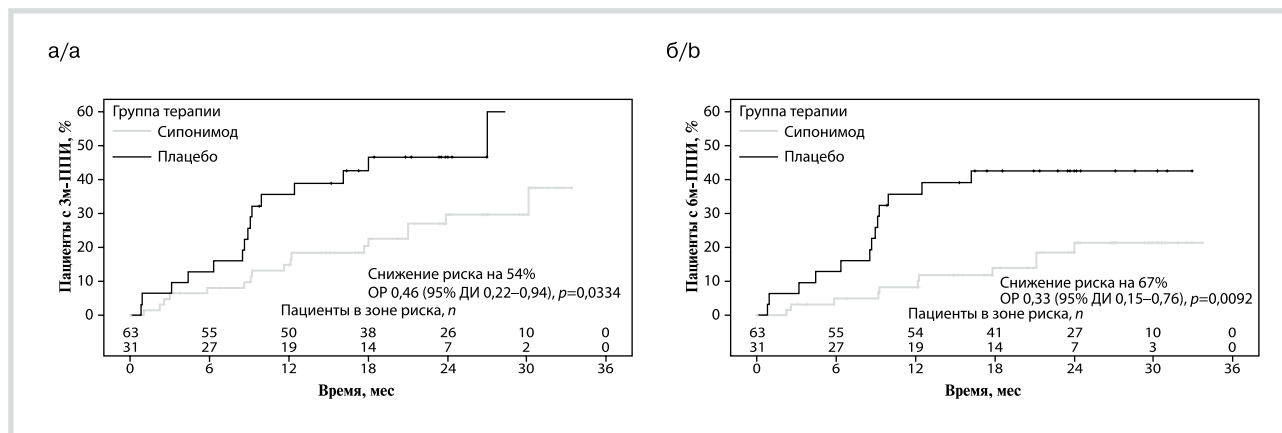


Рис. 2. Сравнительный анализ по Каплану—Майеру для достижения конечных точек в российской популяции исследования EXPAND. а — 3м-ППИ; б — 6м-ППИ.

Fig. 2. Comparative Kaplan-Meier analysis to reach the study endpoints of the Russian population of the EXPAND study. а — 3m-CDP; б — 6m-CDP.

в Общих терминологических критериях для НЯ (СТСАЕ 4.0). Анализ безопасности проводился для всех пациентов, получивших хотя бы одну дозу препарата, и отдельно для каждой группы участников (сипонимод и плацебо) [11].

Статистический анализ результатов группы российских пациентов был проведен для всех рандомизированных пациентов, получивших как минимум 1 дозу сипонимода/плацебо (применялся принцип intention-to-treat). Для количественных данных значения представлены как среднее и стандартное отклонение ($M \pm \sigma$) или медиана и интерквартильный размах (Me [Q₂₅; Q₇₅]). Категориальные значения представлены как числа/процентные отношения. Анализ гомогенности исходных данных в группах сипонимода и плацебо был осуществлен с помощью общей линейной модели, анализ конечных точек — с использованием модели пропорциональных рисков Кокса, основываясь на предикторах исхода (сипонимод/плацебо, исходное значение по EDSS и наличие ВПРС с обострениями на этапе включения). Сравнительный анализ времени достижения 3м-ППИ и 6м-ППИ в группах сипонимода и плацебо был проведен с помощью теста log-rank по Каплану—Мейеру, сравнение по СЧО и количеству очагов Gd+T1-ВИ — с помощью негативной биномиальной регрессии. Влияние сипонимода на скорость атрофических изменений (годовой ПИОМ), а также на изменение объема очагов на T2-ВИ между исходным визитом и последней МРТ оценивалось с применением регрессионного анализа смешанной модели для повторных измерений. Двусторонний уровень статистической значимости принимался при $p < 0,05$.

Среднее время от первого симптома РС до включения в исследование в группе сипонимода составило $13,91 \pm 8,14$ года, а в группе плацебо — $13,31 \pm 7,69$ года, что обнаружило значимой разницы ($p = 0,7334$). Среднее количество обострений за 2 года до включения в исследование значимо не различалось: $1,27 \pm 1,38$ в группе сипонимода и $1,42 \pm 1,26$ в группе плацебо ($p = 0,6025$). Наличие Gd+T1-очагов наблюдалось у 24 (38,1%) пациентов из группы сипонимода и у 7 (22,58%) — из группы плацебо. Более детально данные по клиническим и радиологическим характеристикам обеих групп представлены в **табл. 2**.

Результаты

Пациенты из российской популяции, принимавшие сипонимод, продемонстрировали снижение риска 3м-ППИ на 54% в сравнении с группой плацебо (27% против 48,4%, отношение рисков (ОР) 0,46, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,22—0,94, $p = 0,0334$) (**табл. 3**). Анализ по Каплану—Майеру также подтвердил значимое снижение 3м-ППИ в группе сипонимода ($p = 0,0258$) (**рис. 2, а**).

Анализ основных вторичных конечных точек не выявил статистически значимого влияния сипонимода на риск достижения 20% ПУ 25-FWT по сравнению с группой плацебо: 39,7% против 54,8% соответственно (ОР=0,71, 95% ДИ 0,38—1,35, $p = 0,2997$). Однако было показано, что скорректированный объем увеличившихся очагов на T2-ВИ через 12 и 24 мес приема препарата/плацебо в группе сипонимода был значимо ниже,

Таблица 3. Анализ эффективности сипонимода в сравнении с плацебо по основным первичным и вторичным конечным точкам в российской популяции исследования EXPAND

Table 3. Analysis of the effectiveness of the siponimod compared with placebo for the main primary and secondary endpoints in the Russian population of the EXPAND study

Параметр	Группа		ОР (95% ДИ)	p
	сипонимод (n=63)	плацебо (n=31)		
1. Первичная конечная точка				
3м-ППИ, n (%)*	17 (27,0)	15 (48,4)	0,46 (0,22—0,94)	0,0334
2. Ключевые вторичные конечные точки				
ухудшение более 20% от исходного уровня, подтвержденное в течение 3 мес, в тесте 25-FWT, n (%)**	25 (39,7)	17 (54,8)	0,71 (0,38—1,35)	0,2997
изменения в объеме очагов в режиме Т2-ВИ в сравнении с исходным визитом****				
12 мес, скорректированное среднее	205,7	1602,8	−1397,1 (−2768,5— −25,6)	0,0460
12 мес, n	59	30		
24 мес, скорректированное среднее	−30,0	1175,8	−1205,7 (−2215,8— −195,7)	0,02
24 мес, n	59	30		
среднее значение за 12 и 24 мес, скорректированное среднее	87,9	1389,3	−1301,4 (−2420,7— −182,1)	0,0232
3. Другие вторичные точки				
клинические				
6м-ППИ*, n (%)	11 (17,5)	13 (41,9)	0,33 (0,15—0,76) (снижение на 67%)	0,0092
СЧО	0,091 [0,047; 0,175]	0,236 [0,118; 0,475]	0,386 (0,165— 0,902) (снижение на 61,4%)	0,028
радиологические				
ПИОМ по сравнению с исходным визитом***				
12 мес, скорректированное среднее	−0,301	−0,363	0,062 (−0,342— 0,465)	0,7610
12 мес, n	55	29		
24 мес, скорректированное среднее	−0,767	−0,741	−0,026 (−0,512—0,460)	0,9163
24 мес, n	55	29		
среднее значение за 12 и 24 мес, скорректированное среднее ^o	−0,534	−0,552	0,018 (−0,404—0,440)	0,9323
среднее количество очагов Gd+T1-ВИ на МРТ пациента ^{oo} , n (95% ДИ)				
через 12 мес	0,249 (0,130—0,477)	0,804 (0,389—1,659)	0,309 (0,115—0,832) (снижение на 69,1%)	0,0201
через 24 мес	0,092 (0,031—0,272)	0,580 (0,218—1,544)	0,159 (0,037—0,687) (снижение на 84,1%)	0,0138

Примечание. ОР — отношение рисков (для модели регрессии Кокса); * — модель регрессии Кокса включает группу терапии (сипонимод/плацебо), наличие/отсутствие ВПРС с обострениями и балл по EDSS при исходном визите; ** — модель регрессии Кокса включает группу терапии (сипонимод/плацебо), наличие/отсутствие ВПРС с обострениями, балл по EDSS при исходном визите и результат теста 25-FWT; *** — модель скорректирована по группе терапии (сипонимод/плацебо), возрасту, нормализованному объему мозга, числу очагов Gd+T1 и объему очагов в режиме Т2-ВИ, наличию/отсутствию ВПРС с обострениями при исходном визите; **** — модель скорректирована по группе терапии (сипонимод/плацебо), возрасту, числу очагов Gd+T1 и объему очагов на Т2-ВИ, наличию/отсутствию ВПРС с обострениями при исходном визите. Число пациентов, включенных в анализ отдельных конечных точек, может отличаться от общего числа пациентов в связи с отсутствием данных по некоторым пациентам. ^o — модель скорректирована по группе терапии (сипонимод/плацебо), баллу по EDSS, наличию/отсутствию обострений и количеству очагов Gd+T1 при исходном визите. ^{oo} — модель скорректирована по группе терапии (сипонимод/плацебо), возрасту и количеству очагов Gd+T1 при исходном визите.

Note. HR — hazard ratio (for the Cox model); * — the Cox regression model includes the predictors treatment, superimposed relapses at baseline, and baseline EDSS; ** — the regression model includes the predictors treatment, superimposed relapses at baseline, baseline EDSS, and baseline T25FW; *** — the model was adjusted for treatment, age, baseline NBV, number of Gd+T1 lesions at baseline, T2 lesion volume (cm³) at baseline, and superimposed relapses at baseline; **** — the model was adjusted for treatment, age, number of Gd+T1 lesions at baseline, T2 lesion volume (cm³) at baseline, and superimposed relapses at baseline. The number of patients included in the analysis of individual endpoints may differ from the total number of patients due to the lack of data for some patients. ^o — the model was adjusted according to the treatment group (syponimod/placebo), EDSS score at the baseline visit, the presence/absence of exacerbations and the number of Gd+T1 lesions at the baseline visit. ^{oo} — the model was adjusted according to the treatment group (siponimod/placebo), age and number of lesions of Gd+T1 at the baseline visit.

чем в группе плацебо: 87,9 против 1389,3 соответственно, $p=0,0232$ (см. табл. 3).

Сипонимод снижал риск достижения 6м-ППИ на 67% в сравнении с группой плацебо (17,5% против 41,9%, ОР=0,33, 95% ДИ 0,15—0,76, $p=0,0092$). Анализ по Каплану—Мейеру также подтвердил значимое снижение риска

6м-ППИ в группе сипонимода ($p=0,0063$, рис. 2, б). Кроме того, у пациентов группы сипонимода было зафиксировано 13 подтвержденных обострений, в группе плацебо — 17. Среднегодная частота обострений в группе сипонимода была на 61,4%, ниже, чем в группе плацебо ($p=0,028$). При этом сипонимод не влиял на динамику атрофии головного

Таблица 4. Структура НЯ у пациентов российской популяции в исследовании EXPAND

Table 4. Structure of adverse events in the Russian population of the EXPAND study

Показатель	Группа			
	сипонимод (n=63)		плацебо (n=31)	
	n	%	n	%
НЯ				
все НЯ	40	63,5	18	58,1
несерьезные НЯ, приведшие к завершению участия в исследовании	0	0,0	0	0,0
смерть	0	0,0	0	0,0
любое серьезное НЯ	3	4,8	2	6,5
серьезные НЯ, приведшие к завершению участия в исследовании	0	0,0	0	0,0
Пациенты, временно прервавшие терапию по причине НЯ	1	1,6	2	6,5
Анализ безопасности по НЯ, представляющим исследовательский интерес				
инфекции и инвазии	16	25,4	8	25,8
назофарингит	5	7,9	1	3,2
инфекции верхних дыхательных путей	5	7,9	1	3,2
герпес простого типа	1	1,6	1	3,2
вирус <i>Varicella zoster</i>	1	1,6	0	0,0
отклонения со стороны печени				
повышение АЛТ	6	9,5	0	0,0
повышение АСТ	1	1,6	0	0,0
повышение ГГТ	5	7,9	0	0,0
повышение билирубина в крови	1	1,6	1	3,2
повышение ферментов печени	1	1,6	0	0,0
повышение маркеров нарушения функции печени	1	1,6	0	0,0
заболевания сердечно-сосудистой системы				
артериальная гипертензия	7	11,1	1	3,2
брадикардия	2	3,2	1	3,2
доброкачественные, злокачественные и неклассифицированные новообразования*	4	6,3	1	3,2
Другие НЯ, представляющие исследовательский интерес				
периферический отек	2	3,2	0	0,0
отек макулы	0	0,0	0	0,0
судорожные синдромы	0	0,0	0	0,0
Серьезные НЯ, возникшие более чем в 0,5% случаев				
диарея	1	1,6	0	0,0
острый панкреатит	0	0,0	1	3,2
гастроэнтерит	1	1,6	0	0,0
протейный гастроэнтерит	0	0,0	1	3,2
одна функционирующая почка	1	1,6	0	0,0
гипогликемический шок	0	0,0	1	3,2

Примечание. * — аногенитальные бородавки, меланоцитарный невус, папилломы, себоррейный кератит, лейомиома.

Note. * — anogenital warts, melanocytic nevus, papillomas, seborrheic keratitis, leiomyoma.

мозга (ПИОМ) по сравнению с группой плацебо ($p=0,9323$). Кроме того, на фоне терапии сипонимодом снижалось количество очагов Gd+T1 через 12 мес на 69,1% и через 24 мес на 84,1% ($p=0,0201$ и $p=0,0138$ соответственно) (см. табл. 3).

Анализ безопасности показал относительно благоприятный профиль сипонимода. Общее количество НЯ было сопоставимо между группами сипонимода и плацебо: 63,5% против 58,1%. Случаев смертельного исхода не было зафиксировано ни в одной из групп. Ни одно серьезное НЯ не привело к выбыванию пациентов из исследования. В группе сипонимода чаще встречались НЯ, связанные с нарушением функции печени, и артериальная гипертензия. Однако проявления НЯ со стороны печени сводились только к повышению лабораторных показателей. Общее число пациентов, перенесших инфекционные заболевания за время исследования, было сопоставимым в группе

сипонимода и плацебо (25,4% против 25,8%), тем не менее среди пациентов, принимавших сипонимод, чаще встречались инфекции верхних дыхательных путей (7,9% против 3,2%). Число пациентов, перенесших инфекции, вызванные вирусом герпеса и вирусом *Varicella zoster*, было незначительным как в группе сипонимода, так и в группе плацебо (1,6% против 3,2% и 1,6% против 0% соответственно). Сипонимод не продемонстрировал повышенного риска развития злокачественных новообразований. Подробно данные по безопасности препарата представлены в табл. 4.

Обсуждение

Более 75% пациентов с РРС по мере течения заболевания имеют риск его перехода в стадию ВПРС. Ранее проведенные клинические исследования ПИТРС [1–7] не вы-

явили снижения риска прогрессирования инвалидизации при ВПРС. Отмечается замедление прогрессирования инвалидизации только при сохранении обострений на фоне приема препаратов интерферона- β и окрелизумаба [12].

При сравнении сипонимода с другим представителями класса модуляторов С1Ф-рецепторов — финголимодом (неселективный модулятор С1Ф-рецепторов) последний показал высокую эффективность в подавлении воспалительной активности при РРС [12]. Тем не менее финголимод значимо не влиял на риск прогрессирования инвалидизации при первично-прогрессирующем РС в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании INFORMS [13].

По данным клинического исследования III фазы EXPAND, при ВПРС сипонимод снижал риск 3м-ППИ на 21% по сравнению с группой плацебо [11]. Также был продемонстрирован относительно благоприятный профиль безопасности препарата.

В настоящей публикации представлены результаты анализа российской популяции пациентов исследования EXPAND. Особенностью выборки являлись более молодой возраст, менее выраженная инвалидизация, а также более выраженная воспалительная активность РС на этапе включения в исследование (по числу пациентов с Gd+T1 по данным МРТ) и СЧО в течение 2 лет до включения в исследование, чем в общей популяции.

Таким образом, в российской популяции было продемонстрировано снижение риска достижения 3м-ППИ на 54%, а 6м-ППИ — на 67% по сравнению с плацебо, что было выше, чем в общей популяции (21 и 26% соответственно). Аналогичные данные были показаны для других конечных точек, таких как изменение объема очагов на T2-ВИ, СЧО: изменения у пациентов из России были более выражены по сравнению с общей популяцией. Вероятно, что среди в российской популяции было больше пациентов, имеющих начальный этап ВПРС с фенотипом, при котором на фоне прогрессирования сохраняются обострения РС и свойственная им воспалительная активность [14–17]. В отношении безопасности более высокой частоты НЯ в группе сипонимода отмечено не было. Ни один пациент из российской популяции не покинул исследование в связи с развитием НЯ.

Следует отметить, что в проведенном анализе препарат не продемонстрировал влияния на результаты выполнения теста 25-FWT, несмотря на то что этот тест рекомендован для использования в качестве конечной точки в клинических исследованиях при РС и имеет сильную связь с другими тестами состояния пациентов с РС [18]. Эти данные согласуются с результатами, полученными в общей популяции исследования и, вероятно, связаны с высокой вариабельностью результатов теста [19]. Другой причиной

может быть низкий потенциал для сохранения или улучшения функции нижних конечностей при прогрессирующем РС — свойство, связанное с гибелью наиболее длинных нервных проводников. Улучшения, вызванные терапией, могут потребовать больше времени для наблюдения, чем обычно отведено для клинического исследования [20].

Важным свойством сипонимода, помимо снижения циркулирующих лимфоцитов, является высокая аффинность к С1Ф₁ и С1Ф₅, которые, помимо прочего, встречаются на поверхности астроцитов, олигодендроцитов и микроглии — непосредственных участников нейровоспаления и индукторов нейродегенерации при РС [21]. Возможно, что нейропротективное действие и соответствующее снижение скорости прогрессирования инвалидизации при приеме сипонимода связано с его центральным действием на неиммунные механизмы прогрессирующих форм РС при модуляции С1Ф₅, расположенных на глиальных клетках [22].

На основании этих данных можно предположить, что для улучшения отдаленных исходов заболевания и снижения риска инвалидизации более выгодной терапевтической стратегией является ранняя терапия ВПРС, особенно на этапе ВПРС с обострениями [15]. Эти выводы соответствуют данным подгруппового анализа, проведенного в рамках исследования общей популяции, показавшего менее выраженную эффективность препарата при увеличении возраста, инвалидизации, длительности заболевания в момент начала терапии и при снижении признаков активности заболевания [11]. Выявление ППИ в рутинной клинической практике невролога центра (отделения или кабинета) РС должно производиться на основе регулярной оценки показателя по шкале EDSS. Учитывая положительный опыт применения таких препаратов, как сипонимод, постановка диагноза ВПРС не должна производиться на поздних стадиях болезни, поскольку в этом случае значимая часть пациентов не получают необходимую терапию в период максимальной ее эффективности. Выявление стойкого нарастания балла по EDSS вне обострений у пациента с РРС должно классифицироваться неврологом как развитие вторично-прогрессирующего течения, требующее смены терапии на ПИТРС с доказанной эффективностью при ВПРС, в сроки от 6 мес от момента начала прогрессирования вне обострений. В то же время сипонимод показал свою эффективность и при ВПРС без обострений, что существенно расширяет возможности использования препарата [23, 24].

Исследование EXPAND проведено при поддержке компании «Новартис».

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. La Mantia L, Munari LM, Lovati R. Glatiramer acetate for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;5:CD004678. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004678.pub2>
2. Kapoor R, Ho PR, Campbell N, Chang I, Deykin A, Forrestal F, Lucas N, Yu B, Arnold DL, Freedman MS, Goldman MD, Hartung HP, Havrdová EK, Jeffery D, Miller A, Sellebjerg F, Cadavid D, Mikol D, Steiner D; ASCEND investigators. Effect of natalizumab on disease progression in secondary progressive multiple sclerosis (ASCEND): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial with an open-label extension. *Lancet Neurol*. 2018;17(5):405–415. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30069-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30069-3)
3. Panitch H, Miller A, Paty D, Weinshenker B. Interferon beta-1b in secondary progressive MS: results from a 3-year controlled study. *Neurology*. 2004;63(10):1788–1795. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000146958.77317.3e>

4. European Study Group on interferon beta-1b in secondary progressive MS. Placebo-controlled multicentre randomised trial of interferon beta-1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. *Lancet*. 1998;352:1491-1497.
5. Kappos L, Weinschenker B, Pozzilli C, Thompson AJ, Dahlke F, Beckmann K, Polman C. Interferon beta-1b in secondary progressive MS: A combined analysis of the two trials. *Neurology*. 2004;63:1779-1787. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000145561.08973.4f>
6. Hawker K, O'Connor P, Freedman MS, Calabresi PA, Antel J, Simon J, et al. Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: Results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial. *Ann Neurol*. 2009;66:460-471. <https://doi.org/10.1002/ana.21867>
7. Rice GP, Filippi M, Comi G. Cladribine and progressive MS: Clinical and MRI outcomes of a multicenter controlled trial. Cladribine MRI study group. *Neurology*. 2000;54:1145-1155. <https://doi.org/10.1212/wnl.54.5.1145>
8. Pan S, Gray NS, Gao W, Mi Y, Fan Y, Wang X, Tuntland T, Che J, Lefebvre S, Chen Y, Chu A, Hinterding K, Gardin A, End P, Heining P, Bruns C, Cooke NG, Nuesslein-Hildesheim B. Discovery of BAF312 (Siponimod), a potent and selective S1P receptor modulator. *ACS Med Chem Lett*. 2013;4(3):333-337. <https://doi.org/10.1021/ml300396r>
9. Gergely P, Nuesslein-Hildesheim B, Guerini D. The selective sphingosine 1-phosphate receptor modulator BAF312 redirects lymphocyte distribution and has species-specific effects on heart rate. *Br J Pharmacol*. 2012;167(5):1035-1047. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02061.x>
10. Gentile A, Musella A, Bullitta S, Fresega D, De Vito F, Fantozzi R, Piras E, Gargano F, Borsellino G, Battistini L, Schubart A, Mandolesi G, Centonze D. Siponimod (BAF312) prevents synaptic neurodegeneration in experimental multiple sclerosis. *J Neuroinflammation*. 2016;13(1):207. <https://doi.org/10.1186/s12974-016-0686-4>
11. Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC, Fox RJ, Giovannoni G, Gold R, Vermeresch P, Arnold DL, Arnould S, Scherz T, Wolf C, Wallström E, Dahlke F; EXPAND Clinical Investigators. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet*. 2018;391(10127):1263-1273. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30475-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30475-6)
12. Kappos L, Radue E, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, Selmaj K, Agoropoulou C, Leyk M, Zhang-Auberson L, Burti, P. A Placebo-Controlled Trial of Oral Fingolimod in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2010;362(5):387-401. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0909494>
13. Lublin F, Miller DH, Freedman MS, Cree BAC, Wolinsky JS, Weiner H, Lubetzki C, Hartung HP, Montalban X, Uitdehaag BMJ, Merschhemke M, Li B, Putzki N, Liu FC, Häring DA, Kappos L; INFORMS study investigators. Oral fingolimod in primary progressive multiple sclerosis (INFORMS): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10023):1075-1084. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01314-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01314-8)
14. Frischer JM, Weigand SD, Guo Y, Kale N, Parisi JE, Pirko I, Mandrekar J, Bramow S, Metz I, Brück W, Lassmann H, Lucchinetti CF. Clinical and pathological insights into the dynamic nature of the white matter multiple sclerosis plaque. *Ann Neurol*. 2015;78(5):710-721. <https://doi.org/10.1002/ana.24497>
15. Ontaneda D, Thompson AJ, Fox RJ, Cohen JA. Progressive multiple sclerosis: prospects for disease therapy, repair, and restoration of function. *Lancet*. 2017;389:1357-1366. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31320-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31320-4)
16. Correale J, Gaitán MI, Ysraelit MC, Fiol MP. Progressive multiple sclerosis: from pathogenic mechanisms to treatment. *Brain*. 2017;140(3):527-546. <https://doi.org/10.1093/brain/aww258>
17. Lassmann H, van Horssen J, Mahad D. Progressive multiple sclerosis: pathology and pathogenesis. *Nat Rev Neurol*. 2012;8(11):647-656. <https://doi.org/10.1038/nrneuro.2012.168>
18. Motl RW, Cohen JA, Benedict R, Phillips G, LaRocca N, Hudson LD, Rudick R. Validity of the timed 25-foot walk as an ambulatory performance outcome measure for multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2017;23(5):704-710. <https://doi.org/10.1177/1352458517690823>
19. Tanigawa M, Stein J, Park J, Kosa P, Cortese I, Bielekova B. Finger and foot tapping as alternative outcomes of upper and lower extremity function in multiple sclerosis. *Mult Scler J Exp Transl Clin*. 2017;3(1). <https://doi.org/10.1177/2055217316688930>
20. Giovannoni G, Cutter G, Sormani M, Belachew S, Hyde R, Koendgen H, Knappertz V, Tomic D, Leppert D, Herndon R, Wheeler-Kingshott C, Ciccarelli O, Selwood D, di Cagno E, Ben-Amor A, Matthews P, Carassiti D, Baker D, Schmierer K. Is multiple sclerosis a length-dependent central axonopathy? The case for therapeutic lag and the asynchronous progressive MS hypotheses. *Mult Scler Relat Disord*. 2017;12:70-78. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2017.01.007>
21. Behrang N, Fischbach F, Kipp M. Mechanism of Siponimod: Anti-Inflammatory and Neuroprotective Mode of Action. *Cells*. 2019;8(1):24. <https://doi.org/10.3390/cells8010024>
22. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, Otero-Romero S, Amato MP, Chandraratna D, Clanet M, Comi G, Derfuss T, Fazekas F, Hartung HP, Havrdova E, Hemmer B, Kappos L, Liblau R, Lubetzki C, Marcus E, Miller DH, Olsson T, Pilling S, Selmaj K, Siva A, Sorensen PS, Sormani MP, Thalheim C, Wiendl H, Zipp F.ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2018;24(2):96-120. <https://doi.org/10.1177/1352458517751049>
23. Dumitrescu L, Constantinescu CS, Tanasescu R. Siponimod for the treatment of secondary progressive multiple sclerosis. *Expert Opin Pharmacother*. 2019;20(2):143-150. <https://doi.org/10.1080/14656566.2018.1551363>
24. McGinley M, Fox RJ. Prospects of siponimod in secondary progressive multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2018;11:1756286418788013. <https://doi.org/10.1177/1756286418788013>

Поступила 13.09.19

Received 13.09.19

Принята к печати 01.10.19

Accepted 01.10.19