

# Случаи первых пациентов на таргетной терапии вторично-прогрессирующего рассеянного склероза в России

Д.С. Коробко<sup>✉1,2</sup>, И.Е. Архипов<sup>1</sup>, А.И. Прокаева<sup>1</sup>, Е.В. Третьякова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

## Аннотация

Сипонимод (Кайендра) – модулятор сфингозин-1-фосфатных рецепторов 1 и 5-го типа (S1P1,5), первый таргетный препарат для лечения пациентов с вторично-прогрессирующим рассеянным склерозом как при наличии обострений и/или активности на магнитно-резонансной томографии, так и без обострений. Препарат зарегистрирован в России в конце декабря 2020 г. Эффективность сипонимода подтверждена в крупном рандомизированном двойном слепом клиническом исследовании III фазы EXPAND. В данной статье приведены 3 клинических случая пациентов с вторично-прогрессирующим рассеянным склерозом из практики специалистов Новосибирского центра рассеянного склероза и других аутоиммунных заболеваний нервной системы с анализом вопросов отбора для назначения сипонимода и оценкой эффективности терапии.

**Ключевые слова:** сипонимод, вторично-прогрессирующий рассеянный склероз, клинический случай

**Для цитирования:** Коробко Д.С., Архипов И.Е., Прокаева А.И., Третьякова Е.В. Случаи первых пациентов на таргетной терапии вторично-прогрессирующего рассеянного склероза в России. Consilium Medicum. 2023;25(2):95–100. DOI: 10.26442/20751753.2023.2.202229

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

## CASE REPORT

## The first cases of using targeted therapy for secondary progressive multiple sclerosis in Russia. Case report

Denis S. Korobko<sup>✉1,2</sup>, Ivan Ie. Arkhipov<sup>1</sup>, Anna I. Prokaeva<sup>1</sup>, Ekaterina V. Tret'iakova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>State Novosibirsk Regional Clinical Hospital, Novosibirsk, Russia;

<sup>2</sup>Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

## Abstract

Siponimod (Kajendra) is a sphingosine-1-phosphate receptor modulator type 1 and 5 (S1P1,5), the first targeted agent for the treatment of patients with secondary progressive multiple sclerosis, both with and without exacerbations and/or activity according to magnetic resonance imaging. The drug was approved in Russia at the end of December 2020. The efficacy of siponimod was confirmed in EXPAND study, a large, randomized, double-blind phase III clinical study. This article presents three clinical cases of patients with secondary progressive multiple sclerosis from the practice of specialists of the Novosibirsk Center for Multiple Sclerosis and Other Autoimmune Diseases of the Nervous System with an analysis of patients' selection for siponimod treatment and an assessment of the therapy effectiveness.

**Keywords:** siponimod, secondary progressive multiple sclerosis, clinical case

**For citation:** Korobko DS, Arkhipov Ie, Prokaeva AI, Tret'iakova EV. The first cases of using targeted therapy for secondary progressive multiple sclerosis in Russia. Case report. Consilium Medicum. 2023;25(2):95–100. DOI: 10.26442/20751753.2023.2.202229

Рассеянный склероз (РС) – хроническое воспалительное иммуноопосредованное заболевание центральной нервной системы (ЦНС), характеризующееся демиелинизацией и нейродегенерацией с несколькими типами течения и полиморфными клиническими проявлениями [1–3]. Заболевание чаще всего развивается у молодых (в среднем в 30 лет), активных пациентов работоспособного возраста и

при отсутствии адекватной патогенетической терапии ведет к ранней инвалидизации [4–6]. Примерно у 85% пациентов заболевание начинается с ремиттирующего типа течения РС (РРС), однако в течение 10 лет более чем у 1/2 пациентов без лечения развивается вторично-прогрессирующий РС (ВПРС), в течение 25 лет – у 90% пациентов [4]. Смена типа течения на ВПРС характеризуется уменьшением ча-

## Информация об авторах / Information about the authors

**✉ Коробко Денис Сергеевич** – канд. мед. наук, зав. Областным центром рассеянного склероза и других аутоиммунных заболеваний нервной системы ГБУЗ НСО ГНОКБ, ассистент каф. клинической неврологии и нейрогерiatrics ФГБОУ ВО НГМУ. E-mail: denis.s.korobko@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7938-3782

**Архипов Иван Евгеньевич** – врач-невролог 8-го неврологического отделения Областного центра рассеянного склероза и других аутоиммунных заболеваний нервной системы ГБУЗ НСО ГНОКБ. ORCID: 0000-0003-2740-6388

**Прокаева Анна Ивановна** – врач-невролог 8-го неврологического отделения Областного центра рассеянного склероза и других аутоиммунных заболеваний нервной системы ГБУЗ НСО ГНОКБ. ORCID: 0000-0003-2541-9302

**Третьякова Екатерина Валерьевна** – врач-невролог 8-го неврологического отделения Областного центра рассеянного склероза и других аутоиммунных заболеваний нервной системы ГБУЗ НСО ГНОКБ.

**✉ Denis S. Korobko** – Cand. Sci. (Med.), State Novosibirsk Regional Clinical Hospital, Novosibirsk State Medical University. E-mail: denis.s.korobko@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7938-3782

**Ivan Ie. Arkhipov** – Neurologist, State Novosibirsk Regional Clinical Hospital. ORCID: 0000-0003-2740-6388

**Anna I. Prokaeva** – Neurologist, State Novosibirsk Regional Clinical Hospital. ORCID: 0000-0003-2541-9302

**Ekaterina V. Tret'iakova** – Neurologist, State Novosibirsk Regional Clinical Hospital.

стоты обострений, которые происходят преимущественно в первые 5 лет после начала прогрессирования, и возможным снижением частоты появления на магнитно-резонансной томографии (МРТ) новых контрастных очагов, однако обострения, возникающие после начала прогрессирования, оказывают значительное влияние на увеличение инвалидизации пациентов с ВПРС [7–9]. При этом длительность жизни пациентов с РС и впоследствии с ВПРС достигает 70–80 лет в настоящее время [10], что с учетом нарастающей инвалидизации [4–7] ведет к меньшему проценту работающих и социально активных пациентов с ВПРС трудоспособного возраста [11, 12]. Несмотря на высокую медицинскую и социальную значимость эффективного лечения пациентов с ВПРС, список препаратов, зарегистрированных в Российской Федерации, для этой группы пациентов оставался очень незначительным, что не позволяло добиться замедления прогрессирования заболевания у значительного числа пациентов с ВПРС [13]. Однако в конце декабря 2020 г. этот список расширился, в России зарегистрирован первый таргетный препарат для лечения пациентов с ВПРС – сипонимод (Кайендра), в 2021 г. включен в список жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов.

Сипонимод – модулятор сфингозин-1-фосфатных рецепторов 1 и 5-го типа (S1P<sub>1,5</sub>), который продемонстрировал отсутствие активности в отношении сфингозин-1-фосфатных рецепторов 3-го типа (S1P<sub>3</sub>) [14]. S1P экспрессируется на большом разнообразии клеток человеческого организма, включая лимфоциты и нейроны [15]. Противовоспалительные эффекты сипонимода включают модуляцию рецепторов S1P<sub>1</sub> на T- и B-лимфоцитах, играющих ключевую роль в патогенезе РС и ВПРС, что приводит к постоянной лиганд-индуцированной интернализации рецептора. Интернализация рецепторов S1P<sub>1</sub> приводит к отсутствию ответа на возбуждение S1P<sub>1</sub> со стороны иммунных клеток, подавляя сигнал, приводящий к выходу их из лимфоидных органов и нахождению в периферической крови и ЦНС [15]. Таким образом, сипонимод снижает пул циркулирующих лимфоцитов и предотвращает их прохождение через гематоэнцефалический барьер, тем самым снижая активность воспаления в ЦНС [14, 15]. С другой стороны, сипонимод пересекает гематоэнцефалический барьер и модулирует активность астроцитов и олигодендроцитов через S1P<sub>1</sub> рецепторы и S1P<sub>5</sub> рецепторы соответственно [15, 16]. Этот нейропротективный эффект в ЦНС продемонстрирован на мышинных моделях экспериментального иммунного энцефаломиелита и, вероятно, независим от эффектов сипонимода вне ЦНС [17].

Клиническая эффективность сипонимода продемонстрирована у пациентов с ВПРС в двойном слепом рандомизированном клиническом исследовании III фазы EXPAND [18]. Сипонимод снижал риск прогрессирования, подтвержденного в течение 6 мес, на 26% по сравнению с плацебо. Исследование продемонстрировало снижение вероятности обострения в группе сипонимода более чем на 50% по сравнению с группой плацебо [18], что также подтверждено в анализе российской популяции пациентов в исследовании EXPAND [19], в котором сипонимод снижал риск прогрессирования, подтвержденного в течение 6 мес, на 67% по сравнению с плацебо. В то же время в российской популяции пациентов частота обострений оказалась на 61,4% ниже в группе сипонимода, чем в группе плацебо. Среди российских пациентов сипонимод снижал количество контрастных очагов по данным МРТ через 12 мес на 69,1% и на 84,1% через 24 мес. Пациенты из российской популяции являлись более молодыми, чем пациенты из общей популяции, с менее выраженной инвалидизацией, а также более выраженной воспалительной активностью РС на этапе включения в исследование, исходя из числа пациентов

с контрастными очагами на T1 ВИ и среднегодовой частоты обострений в течение 2 лет до включения в исследование. Вероятно, что среди российской популяции оказалось больше пациентов на начальном этапе ВПРС с фенотипом, при котором на фоне прогрессирования сохраняются обострения РС и свойственная им воспалительная активность, что, возможно, и обусловило большую терапевтическую выгоду от приема препарата сипонимод. Таким образом, сипонимод, воздействуя через изученные механизмы, оказывает положительное влияние на основные проявления активности ВПРС (количество обострений, радиологическую активность, прогрессирование), являющиеся определяющими для отдаленного прогноза уровня инвалидизации и трудоспособности у пациентов с ВПРС.

Профиль безопасности сипонимода определялся в исследованиях CBAF312A2304 (NCT 01665144) [18] и CBAF312A2201 (NCT 00879658) [17]. Наиболее частыми нежелательными явлениями во время терапии сипонимодом стали инфекции и инвазии [17, 18]. Следующие серьезные нежелательные явления выявлены как в группе сипонимода, так и в группе плацебо: повышение трансаминаз печени, базально-клеточная карцинома, депрессия, инфекции мочевыводящих путей, неврологические расстройства [18].

Согласно инструкции по медицинскому применению препарат сипонимод (Кайендра®) показан для монотерапии взрослых пациентов с ВПРС как при наличии обострений и/или активности на МРТ, так и без обострений<sup>1</sup>. Сразу после того, как препарат стал доступен, в начале 2021 г. проведен отбор пациентов, которым показан препарат сипонимод. Однако в связи с отсутствием препарата в ограниченных списках проведена большая работа по выбору тех пациентов, для кого назначение именно сипонимода стало приоритетным в сравнении с другими, более доступными препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза (ПИТРС), входящими в федеральную программу «14 высокозатратных нозологий».

Рассмотрим 3 клинических случая пациентов с ВПРС из практики Новосибирского центра РС и других аутоиммунных заболеваний нервной системы.

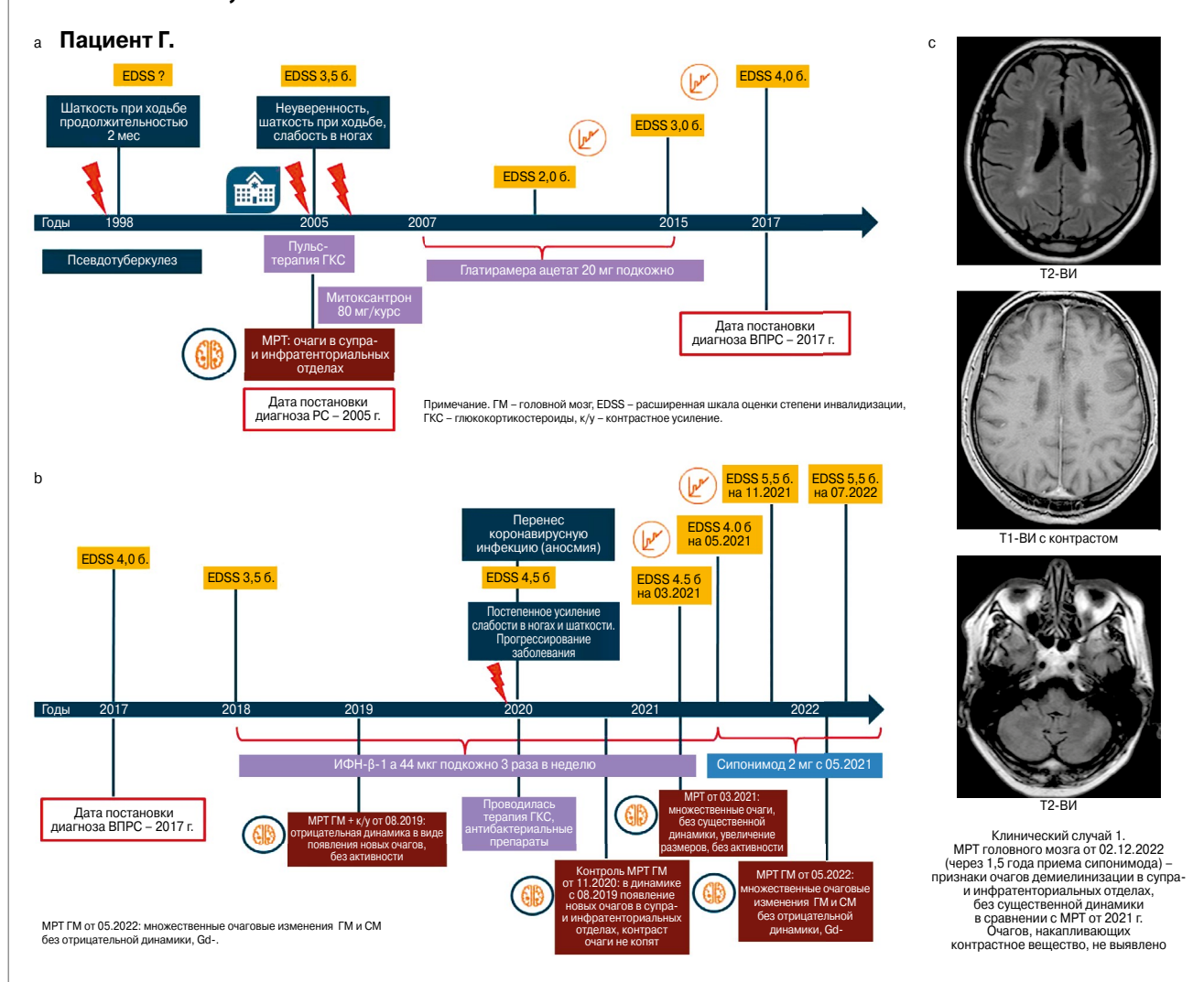
### Клинический случай 1

Пациент Г., мужчина, 48 лет. Дебют в возрасте 23 лет, в 1998 г. Первый эпизод – через месяц после перенесенного псевдотуберкулеза в виде шаткости при ходьбе, продолжительностью около 2 мес, регрессировал самостоятельно, обследование не проводилось. Второе обострение – в 2005 г. – помимо шаткости и неуверенности при ходьбе беспокоила слабость в ногах, заподозрен РС, и после проведения МРТ головного мозга с контрастным усилением диагноз подтвержден. Проведен курс пульс-терапии кортикостероидами с неполным восстановлением. Менее чем через 6 мес в 2005 г. зарегистрировано еще одно обострение с двигательной симптоматикой с нарастанием балла по шкале EDSS до 3,5. Учитывая высокую активность заболевания, в том числе по данным МРТ, с нарастанием инвалидизации в исходе обострений, принято решение о проведении варианта комбинированной индукционной терапии препаратом митоксантрон<sup>2</sup> (суммарно 80 мг/курс) в сочетании с глатирамера ацетатом 20 мг в режиме ежедневных подкожных инъекций. В период с 2007 по 2014 г. состояние пациента стабильное, балл по шкале EDSS оставался 2,0. У пациента сохранялась минимальная симптоматика РС, что наряду с появлением липоатрофий в местах инъекций глатирамера ацетата привело к потере приверженности, пациент самостоятельно отменил препарат. В 2015 г. впервые зафиксировано увеличение балла EDSS до 3,0, на следующем визите в центр, который состоялся в 2017 г.,

<sup>1</sup>Инструкция по медицинскому применению Кайендра® ЛП – 006662. Режим доступа: <https://www.rlsnet.ru/drugs/kaiendra-85676>. Ссылка активна на 21.04.2023.

<sup>2</sup>Препарат митоксантрон не зарегистрирован в РФ для терапии РС.

Рис. 1. Клинический случай 1.



EDSS 4,0, обострений не зафиксировано. В 2017 г. диагностирован переход во вторично-прогрессирующее течение, формально уже на тот момент течение без обострений, однако принимая во внимание зафиксированную радиологическую активность в виде появления 2 новых очагов и увеличение размеров очагов на T2-взвешенных изображениях в отсутствие терапии и чтобы обосновать показание для возобновления ПИТРС, в карте пациента клинический диагноз сформулирован как «ВПРС с обострениями, активный, прогрессирование. EDSS 4,0». Назначен доступный в то время интерферон (ИФН)-β-1а 44 мкг подкожно 3 раза в неделю. С 2018 г. пациент начал прием указанного препарата, за время наблюдения обострений не зафиксировано, переносимость удовлетворительная. Состояние оставалось относительно стабильным до сентября 2020 г., когда после перенесенной новой коронавирусной инфекции отметил постепенное усиление слабости в ногах и шаткости при ходьбе, уменьшение проходимого расстояния до 300–500 м без остановок. В ноябре 2020 г. зафиксировано нарастание EDSS до 4,5 (+1 балл в сравнении с предыдущей оценкой), что подтверждено при повторном осмотре через 4 мес в марте 2021 г. По данным МРТ головного мозга от 11.2020 в сравнении с данными МРТ от 08.2019 отмечено появление новых очагов в супра-, инфратенториальных отделах, без накопления контраста (рис. 1). Таким образом, пациенту с установленным диагнозом ВПРС и зафиксированным подтвержденным прогрессированием инвалидизации за 3 мес на фоне приема препарата ИФН необходима смена ПИТРС. Учитывая отсутствие клинической активности в

виде обострений при сохранении МРТ-активности обоснован перевод пациента на сипонимод. В ходе подготовки к смене терапии выполнен весь спектр обследований согласно инструкции по медицинскому применению сипонимода. Противопоказаний не выявлено. По данным генотипирования пациент оказался быстрым метаболизатором (генотип CYP2C9\*1/\*1), согласно инструкции рекомендован следующий режим титрации: день 1 – 0,25 мг, день 2 – 0,25 мг, день 3 – 0,5 мг, день 4 – 0,75 мг, день 5 – 1,25 мг, день 6 и последующие – 2 мг. С мая 2021 г. пациент начал прием сипонимода, после титрации продолжает принимать поддерживающую дозу 2 мг по настоящее время. Переносимость хорошая. В гемограмме наблюдается лимфопения 2-й степени, обусловленная механизмом действия препарата. Инфекций или других побочных реакций не зарегистрировано. На плановом визите через 6 мес от инициации терапии в ноябре 2021 г. зафиксировано повышение балла EDSS до 5,5, что расценивается как реализация запущенного еще в 2020 г. прогрессирования в период, когда сипонимод еще не развил своего действия. Конечно, такое увеличение инвалидизации (+1 балл по шкале EDSS с 4,5 до 5,5) значимо влияет и на трудоспособность, и на качество жизни. В дальнейшем уже на протяжении более 12 мес от зарегистрированного увеличения балла EDSS наблюдается стабилизация состояния, обострений не зафиксировано, когнитивные функции сохранены. По данным МРТ от 02.12.2022 – без существенной динамики, без активности.

Данный клинический случай демонстрирует важность ранней постановки диагноза ВПРС и раннего назначения

таргетной терапии. **На сегодняшний день для пациентов с ВПРС без обострений сипонимод является единственной зарегистрированной терапевтической опцией.** Еще на этапе назначения терапии для формирования реалистичных ожиданий у пациента необходимо обязательно обсуждать сроки наступления эффекта, каким способом будет проводиться мониторинг эффективности терапии, а также то, что даже несмотря на лечение, некоторые показатели могут ухудшаться со временем. В проект клинических рекомендаций «Рассеянный склероз» 2022–2023 гг. сипонимод внесен как терапия, рекомендованная пациентам с 18 лет с ВПРС с уровнем EDSS ≤ 6,5 балла с обострениями и прогрессированием инвалидизации, а также с прогрессированием инвалидизации без обострений с целью предотвращения прогрессирования РС и предотвращения обострений и радиологической активности заболевания по данным МРТ головного/спинного мозга [20].

### Клинический случай 2

Пациентка Г., 64 года. Первые симптомы заболевания в виде онемения ног и области промежности, шаткости при ходьбе развились в 1996 г., в возрасте 37 лет. За медицинской помощью пациентка не обращалась, симптомы регрессировали в течение 1 мес без специфической терапии. В 2006 г. развился подобный эпизод онемения в ногах, присоединились нарушения зрения. Вновь симптомы регрессировали полностью в течение нескольких недель без лечения. В 2011 г. возникли слабость и онемение в ногах, продолжалось около 2 мес. Заподозрено течение РС, проведена пульс-терапия ГКС, после чего полностью восстановились сила и чувствительность. В 2012 г. выполнена МРТ головного мозга, диагноз подтвержден. В марте 2012 г. назначена терапия глатирамера ацетатом 20 мг в режиме ежедневных подкожных инъекций. Состояние пациентки стабилизировано, и в течение года лечения обострений РС не наблюдалось, однако в апреле 2013 г. глатирамера ацетат отменен из-за развития аллергической реакции после инъекции. С июня по ноябрь 2013 г. пациентка получала лечение ИФН-β-1b подкожно через день. Данная терапия прервана из-за грубого повышения тонуса в ногах и острой задержки мочи на фоне лечения. По результатам контрольной МРТ головного мозга в 2016 г. – демиелинизирующий процесс без признаков активности. EDSS на тот момент – 3,5 б. С 2016 г. пациентке назначен прием таблеток терифлуноמיד 14 мг ежедневно. Однако в мае 2018 г. у больной развился геморрагический цистит, вырос мышечный тонус и появились парестезии в ногах. Кроме того, пациентка сообщила о нарастании слабости в левой ноге в течение последнего года. Зафиксировано увеличение балла EDSS до 4,0. По результатам МРТ головного мозга от 2018 г. – множественные очаги демиелинизации, по сравнению с исследованием от 2016 г. – появление 1 нового очага, Gd-. МРТ шейного отдела спинного мозга от 2018 г. – очаги демиелинизации на уровне C<sub>III</sub> и C<sub>V</sub> с накоплением контрастного препарата, в динамике также отмечено увеличение размера очага на уровне C<sub>V</sub>. МРТ грудного отдела спинного мозга от 2018 г. – очаговые изменения на уровне Th<sub>VI-VII</sub>, Th<sub>XI</sub>, Th<sub>XII</sub>, без активности. Проведена пульс-терапия метилпреднизолоном 1000 мг №5 внутривенно капельно с положительным эффектом в виде уменьшения тонуса в ногах и регресса чувствительных расстройств, но увеличения мышечной силы не наблюдалось, что позволило предположить переход во вторично-прогрессирующее течение заболевания. В течение последующих 2 лет у пациентки неоднократно рецидивировал геморрагический цистит, в связи с чем она самостоятельно отказалась от приема терифлуномида в 2020 г. С 2020 по 2021 г. ПИТРС не принимала, и за это время отмечалось постепенное уменьшение проходимого расстояния. На динамическом осмотре в марте 2021 г. подтвержден прежний балл EDSS (4,0) и, следова-

тельно, вторично-прогрессирующее течение РС. На контрольной МРТ в марте 2021 г. новых очагов в головном мозге, шейном и грудном отделах спинного мозга не выявлено, хотя отмечалось накопление контрастного препарата единичным очагом в грудном отделе спинного мозга. Схематично клинический случай представлен на рис. 2. Учитывая отсутствие обострений РС в течение последних 3 лет, прогрессирующее ухудшение функции ходьбы, сохранение активности по результатам МРТ, рассматривался перевод пациентки на ПИТРС 2-й линии – сипонимод. В ходе подготовки к смене терапии выполнен весь спектр необходимых обследований. Противопоказаний к лечению не выявлено. По данным генотипирования больная имела генотип CYP2C9\*1/\*1, что соответствует «быстрому метаболизатору». С декабря 2021 г. пациентка начала прием сипонимода с постепенной титрацией дозы согласно инструкции по медицинскому применению. Переносимость препарата удовлетворительная. В августе 2022 г. перенесла коронавирусную инфекцию, течение нетяжелое. Контроль МРТ головного мозга, шейного и грудного отделов спинного мозга через 1 год лечения в ноябре 2022 г. – новых очагов и накопления контрастного препарата не выявлено. В гемограмме, выполненной в октябре 2022 г., выявлена лимфопения до  $0,91 \times 10^9/\text{л}$ , в остальном значимых отклонений не отмечено, показатели биохимического анализа крови в норме. Спустя год лечения пациентка субъективно отметила некоторое улучшение когнитивной функции, объективно отмечено нарастание силы в ногах. Балл EDSS снизился с 4,0 до 3,5. Лечение сипонимодом продолжено.

### Клинический случай 3

Пациентка Х., женщина, 43 года. Первый эпизод неврологической дисфункции отметила в 1997 г. (в возрасте 17 лет) с онемения в правой ноге в течение 1 нед, самостоятельно регрессировало. Второй эпизод – в марте 2018 г. (37 лет) в виде проводниковых расстройств чувствительности с уровня Th<sub>XII</sub> центрального тетрапареза до 4 баллов в руках, 2–3 баллов в ногах, нарушения функции тазовых органов (НФТО) по центральному типу, элементов мозжечковой динамической атаксии. Направлена в центр РС и других аутоиммунных заболеваний нервной системы в июне 2018 г., где установлен диагноз – «РС, ремиттирующее течение, затянущееся обострение, EDSS 3,5». Проведена нейрометаболическая терапия с некоторым эффектом в виде регресса НФТО. С учетом желания пациентки, сопутствующего заболевания (псориаз с 13 лет) в качестве ПИТРС выбран препарат терифлуноמיד 14 мг 1 раза в день.

В динамике – состояние стабильное с 2018 г. в течение 2 лет. В августе 2020 г. зафиксировано увеличение EDSS до 4,0. Больная отмечала постепенное ухудшение состояния в виде уменьшения проходимого расстояния, увеличения слабости в ногах. За данный период пациентка не описывала обострений РС.

При осмотре в мае 2021 г. отмечены увеличение слабости в ногах, появление НФТО по центральному типу и когнитивных нарушений, что отразилось на увеличении EDSS до 4,5. По данным нейровизуализации от марта 2021 г. – появление 1 нового очага, без признаков накопления парамагнетика. Проведен MSProDiscuss тест [21], показавший высокий риск наличия у больной прогрессирования заболевания. Пациентке пересмотрен тип течения РС, на основании 6-месячного подтвержденного прогрессирования инвалидизации установлен диагноз: «ВПРС без обострений, EDSS 4,5» (рис. 3). В январе 2022 г. вакцинирована против новой коронавирусной инфекции (однокомпонентной вакциной Спутник Лайт), перенесла удовлетворительно.

Согласно плану управления рисками проведено полное обследование, противопоказаний к началу терапии сипонимодом не выявлено. Учитывая генотип CYP2C9: 1\*/3\* (па-

Рис. 2. Клинический случай 2.

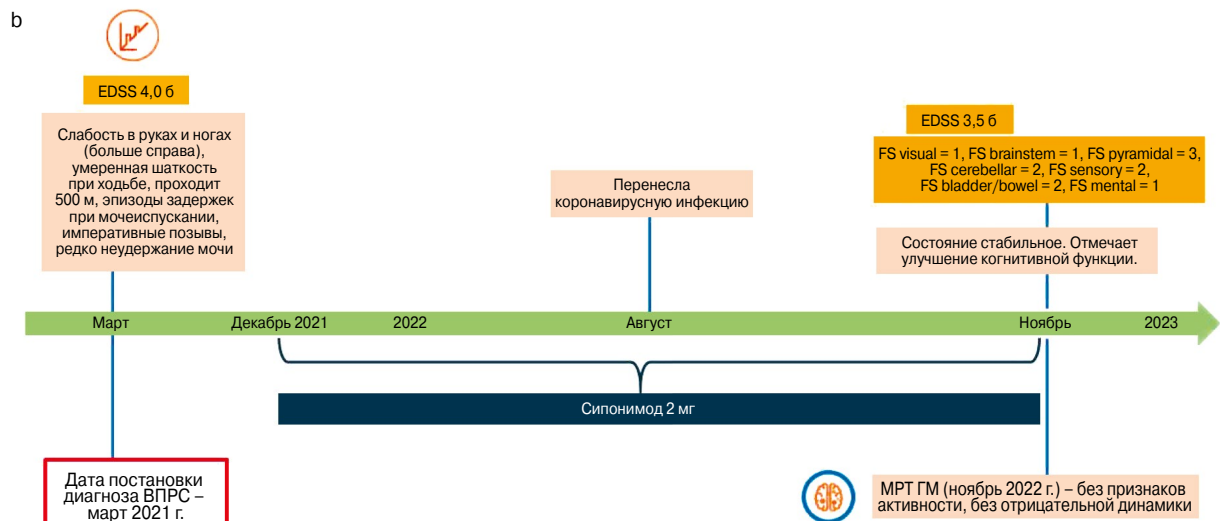
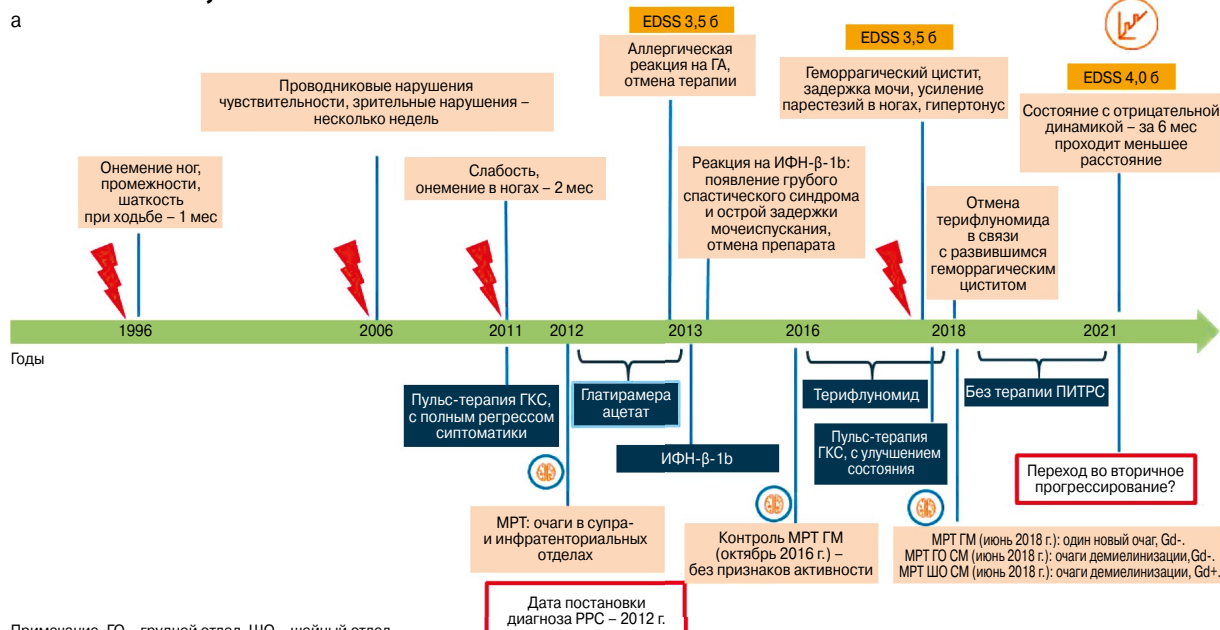
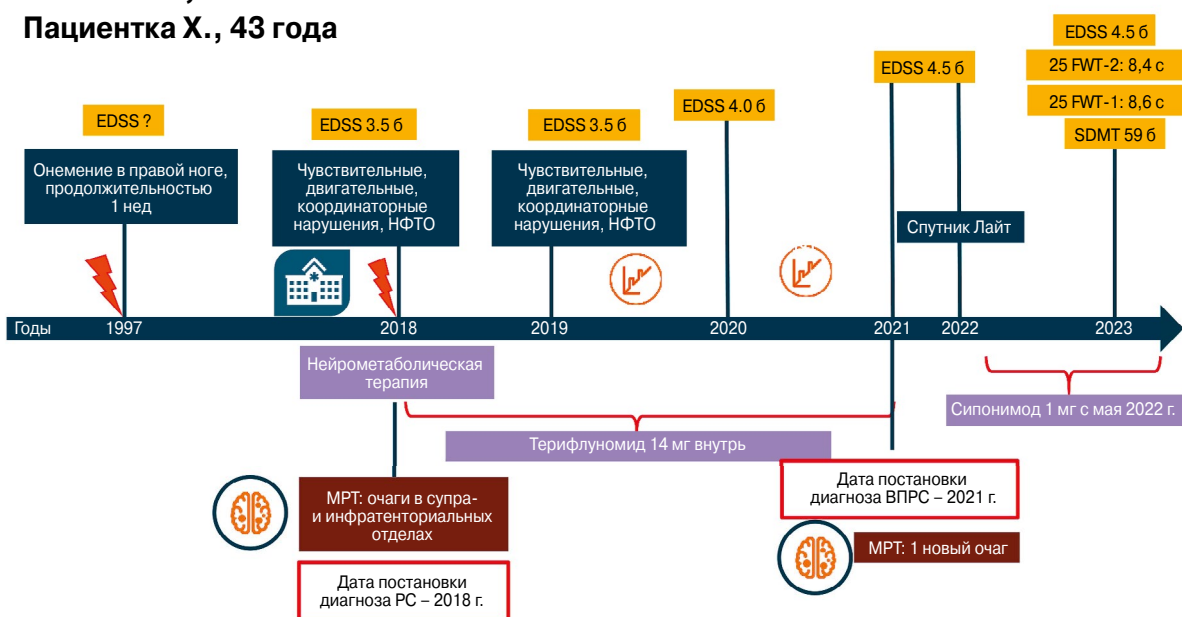


Рис. 3. Клинический случай 3.

Пациентка X., 43 года



циентка относится к «медленным метаболизаторам»), после титрации пациентка принимает siponimod в дозе 1 мг 1 раз в день согласно инструкции. Препарат начала получать с марта 2022 г.; 26.03.2022 зафиксирована уртикарная сыпь 2 дня с последующим самостоятельным регрессом. В апреле 2022 г. перенесла острую респираторную вирусную инфекцию, по поводу которой препарат временно отменен на 2 нед. По разрешении острой респираторной вирусной инфекции с мая 2022 г. самостоятельно возобновила терапию с учетом схемы титрации.

За весь период наблюдения от начала терапии siponimодом до марта 2023 г. состояние клинически стабильно, EDSS 4,5. С целью дальнейшей оценки темпов прогрессирования на фоне терапии препаратом siponимодом оценены более чувствительные к прогрессированию РС шкалы: SDMT (устно) – 59 баллов, тест 25-футовой ходьбы: 1-я попытка – 8,6 с, 2-я попытка – 8,4 с.

Данный клинический случай демонстрирует ранний дебют РС, относительно доброкачественное его течение на протяжении с 1997 по 2018 г. без очерченных обострений. Однако, учитывая стаж заболевания, внимание врача к жалобам пациента и знание дополнительных клинических инструментов (MSProDiscuss, тест с 25-футовой ходьбой, тест с 9 колышками, SDMT) для выявления и подтверждения прогрессирования РС, назначена таргетная терапия препаратом siponимодом в соответствующей дозировке с учетом генетических особенностей системы цитохромов печени.

## Заключение

Назначение препарата siponимодом рекомендуется пациентам с ВПРС с целью предотвращения обострений, радиологической активности заболевания по данным МРТ головного/спинного мозга и замедления прогрессирования. Однако наибольшую терапевтическую выгоду от лечения препаратом siponимодом получают пациенты с активным ВПРС, т.е. пациенты с наличием радиологической и/или клинической активности (обострение) в течение 2 лет до назначения лечения препаратом siponимодом. Предикторами лучшего ответа на терапию являются: более низкая инвалидизация, более молодой возраст, меньшая длительность заболевания. При соблюдении этих параметров при выборе пациента с ВПРС на терапию препаратом siponимодом можно достичь максимального результата от лечения.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

**Информированное согласие на публикацию.** Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

**Consent for publication.** Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

## Литература/References

1. Ontaneda D, Thompson AJ, Fox RJ, Cohen JA. Progressive multiple sclerosis: prospects for disease therapy, repair, and restoration of function. *Lancet*. 2017;389(10076):1357-66. DOI:10.1016/s0140-6736(16)31320-4
2. Correale J, Gaitán MI, Ysraelit MC, Fiol MP. Progressive multiple sclerosis: from pathogenic mechanisms to treatment. *Brain*. 2016;aww258. DOI:10.1093/brain/aww258
3. Larochelle C, Uphaus T, Prat A, Zipp F. Secondary Progression in Multiple Sclerosis: Neuronal Exhaustion or Distinct Pathology? *Trends Neurosci*. 2016;39(5):325-39. DOI:10.1016/j.tins.2016.02.001
4. Weinschenker B, Bass B, Rice G, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. *Brain*. 1989;112(1):133-46. DOI:10.1093/brain/112.1.133
5. Tremlett H, Paty D, Devonshire V. Disability progression in multiple sclerosis is slower than previously reported. *Neurology*. 2006;66(2):172-7. DOI:10.1212/01.wnl.0000194259.90286.fe
6. Gholipour T, Healy B, Baruch N, et al. Demographic and clinical characteristics of malignant multiple sclerosis. *Neurology*. 2011;76(23):1996-2001. DOI:10.1212/wnl.0b013e31821e559d
7. Paz Soldán MM, Novotna M, Abou Zeid N, et al. Relapses and disability accumulation in progressive multiple sclerosis. *Neurology*. 2014;84(1):81-8. DOI:10.1212/wnl.0000000000001094
8. Frischer J, Weigand S, Guo Y, et al. Clinical and pathological insights into the dynamic nature of the white matter multiple sclerosis plaque. *Ann Neurol*. 2015;78(5):170-21. DOI:10.1002/ana.24497
9. Zhao Y, Petkau A, Traboulsee A, et al. Does MRI lesion activity regress in secondary progressive multiple sclerosis? *Mult Scler*. 2010;16(4):434-42. DOI:10.1177/1352458509359726
10. Lunde H, Assmus J, Myhr K, et al. Survival and cause of death in multiple sclerosis: a 60-year longitudinal population study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017;88(8):621-5. DOI:10.1136/jnnp-2016-315238
11. Gross H, Watson C. Characteristics, burden of illness, and physical functioning of patients with relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis: a cross-sectional US survey. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017;13:1349-57. DOI:10.2147/ndt.s132079
12. Dorstyn D, Roberts R, Murphy G, Haub R. Employment and multiple sclerosis: A meta-analytic review of psychological correlates. *J Health Psychol*. 2017;24(1):38-51. DOI:10.1177/1359105317691587
13. Macaron G, Ontaneda D. Diagnosis and Management of Progressive Multiple Sclerosis. *Biomedicine*. 2019;7(3):56. DOI:10.3390/biomedicine7030056
14. Pan S, Gray NS, Gao W, et al. Discovery of BAF312 (Siponimod), a Potent and Selective S1P Receptor Modulator. *ACS Med Chem Lett*. 2013;4(3):333-7. DOI:10.1021/ml300396r
15. Gergely P, Nüeslein-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;167(5):1035-47. DOI:10.1111/j.1476-5381.2012.02061.x
16. Gentile A, Musella A, Bullitta S, et al. Siponimod (BAF312) prevents synaptic neurodegeneration in experimental multiple sclerosis. *J Neuroinflammation*. 2016;13(1). DOI:10.1186/s12974-016-0686-4
17. Kappos L, Li DK, Stüve O, et al. Safety and Efficacy of Siponimod (BAF312) in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol*. 2016;73(9):1089. DOI:10.1001/jamaneurol.2016.1451
18. Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC, F et al. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet*. 2018;391(10127):1263-73. DOI:10.1016/s0140-6736(18)30475-6
19. Евдосенко Е.П., Неофидов Н.А., Бахтиярова К.З., и др. Эффективность и безопасность siponимода у пациентов с вторично-прогрессирующим рассеянным склерозом в российской популяции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. Спецвып. 2019;119(10-2):110-9 [Ievdoshenko IeP, Neofidov NA, Bakhtiarova KZ, et al. Effektivnost' i bezopasnost' siponimoda u patsientov s vtorichno-progressivuiushchim rasseinnyim sklerozom v rossiiskoi populiatsii. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. SS Korsakova*. Spetsvyp. 2019;119(10-2):110-9 (in Russian)].
20. Проект клинических рекомендаций «Рассеянный склероз» (РФ) 2022–2023. Режим доступа: <https://mapcms.ru/projects/recommendations/> Ссылка активна на 27.03.2023 [Draft clinical guidelines "Multiple sclerosis" (RF) 2022–2023. Available at: <https://mapcms.ru/projects/recommendations/> Accessed: 27.03.2023 (in Russian)].
21. Волков А.И., Попова Е.В. Новые инструменты для раннего выявления прогрессирования рассеянного склероза. Опросник MSProDiscuss. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(7 вып. 2):43-7 [Volkov AI, Popova EV. New tools for early detection of multiple sclerosis progression: MSProDiscuss questionnaire. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. SS Korsakova*. 2020;120(7-2):43-7 (in Russian)]. DOI:10.17116/jnevro202012007243

Статья поступила в редакцию /  
The article received: 12.04.2023  
Статья принята к печати /  
The article approved for publication:  
24.04.2023



OMNIDOCTOR.RU