

Рекомендации экспертного совещания «Вторично-прогрессирующий рассеянный склероз: нерешенные вопросы и перспективы»

Хачанова Н.В.¹, Бойко А.Н.^{1,2}, Бахтиярова К.З.³, Власов Я.В.⁴, Евдошенко Е.П.⁵, Сиверцева С.А.⁶,
Шмидт Т.Е.⁷, Шумилина М.В.⁵

¹Кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия; ²отдел нейроиммунологии ФГБУ «Федеральный центр цереброваскулярной патологии и инсульта» Минздрава России, Москва, Россия; ³ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия; ⁴кафедра неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия; ⁵ГБУЗ «Городская клиническая больница №31», Городской центр по лечению рассеянного склероза, Санкт-Петербург, Россия; ⁶«АО Медико-санитарная часть «Нефтяник», Тюменский областной центр рассеянного склероза, Тюмень, Россия; ⁷кафедра нервных болезней и нейрохирургии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, Москва, Россия ¹117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ²117997, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10; ³450008, Уфа, ул. Заки Валиди, 47; ⁴443099, Самара, ул. Чапаевская, 89; ⁵197110, Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3; ⁶625000, Тюмень, ул. Шиллера, 12; ⁷119021, Москва, ул. Россоломо, 11, стр. 1

На совещании экспертов обсуждались клинические и патофизиологические особенности вторично-прогрессирующего рассеянного склероза (ВПРС), клинические исследования и перспективные направления терапии РС на стадии прогрессирования, а также предложения, способствующие улучшению текущего состояния проблемы ВПРС. В частности, сформулированы определение и критерии ВПРС, указано, что самый ранний период, когда подтвержденное прогрессирование может быть зафиксировано, составляет 3 мес. Более убедительным можно считать подтвержденное прогрессирование инвалидизации через 6 мес, не зависящее от обострений. Внедрение в рутинную практику инструментов ранней оценки прогрессирования инвалидизации позволит на более раннем этапе выявлять признаки прогрессирования для своевременного изменения лечебной тактики. Отмечено также, что терапевтические возможности при установлении вторичного прогрессирования, особенно при отсутствии обострений, но при сохранении прогрессирования, пока недостаточны. Определенные надежды в отношении замедления прогрессирования у пациентов с ВПРС связывают с появлением препарата сипонимод – новой молекулы класса модуляторов SIP-рецепторов. Подтвержденная эффективность сипонимода в большой популяции пациентов с ВПРС позволяет рекомендовать его для терапии ВПРС как с сохраняющейся активностью заболевания (ВПРС с обострениями), так и с прогрессированием инвалидизации без обострений (ВПРС без обострений).

Ключевые слова: вторично-прогрессирующий рассеянный склероз; инвалидизация; подтвержденное прогрессирование; терапия.

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

Для ссылки: Хачанова НВ, Бойко АН, Бахтиярова КЗ и др. Рекомендации экспертного совещания «Вторично-прогрессирующий рассеянный склероз: нерешенные вопросы и перспективы». Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(4):172–175.

Recommendations from the Expert Meeting «Secondary progressive multiple sclerosis: unresolved issues and prospects»

Khachanova N.V.¹, Boyko A.N.^{1,2}, Bakhtiyarova K.Z.³, Vlasov Ya.V.⁴, Evdoshenko E.P.⁵, Sivertseva S.A.⁶, Schmidt T.E.⁷, Shumilina M.V.⁵
¹Department of Neurology, Neurosurgery, and Medical Genetics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ²Department of Neuroimmunology, Federal Center for Cerebrovascular Pathology and Stroke, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ³Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia, Ufa, Russia; ⁴Department of Neurology and Neurosurgery, Samara State Medical University, Ministry of Health of Russia, Samara, Russia; ⁵City Center for Multiple Sclerosis City Clinical Hospital Thirty-One, Saint Petersburg, Russia; ⁶«Neftyanik» Primary Healthcare Unit, Tyumen Regional Center for Multiple Sclerosis, Tyumen, Russia; ⁷Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

¹1, Ostrovityanov St., Moscow 117997; ²1, Ostrovityanov St., Build. 10, Moscow 117997; ³47, Zaki Validi St., Ufa 450008;

⁴89, Chapaevskaya St., Samara 443099; ⁵3, Dynamo Pr., Saint Petersburg 197110; ⁶12, Schiller St., Tyumen 625000;

⁷11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021

The meeting of experts discussed the clinical and pathophysiological features of secondary progressive multiple sclerosis (MS) (SPMS), clinical trials, and promising treatments for the progressive MS stage, as well as proposals contributing to the improvement of the current state of the problem of SPMS. In particular, the definition of and criteria for SPMS are formulated; the earliest period, when its confirmed progression can be recorded, is stated to be 3 months. The exacerbation-unaffected disability progression confirmed 6 months later may be considered to be more convincing. The introduction of tools for the early assessment of disability progression into routine practice will be able to identify the signs of progression at an earlier stage in order to timely change treatment policy. It is also noted that therapeutic possibilities in establishing secondary progression, especially in the absence of exacerbations, but in maintaining progression, are still insufficient. Certain hopes for slowing the progression in patients with SPMS are associated with the advent of siponimod, a new molecular class of SIP receptor modulators. The confirmed efficiency of siponimod in a large population of patients with SPMS allows the latter to be recommended for its treatment with both persistent disease activity (SPMS with exacerbations) and disability progression without exacerbations (SPMS without exacerbations).

Keywords: secondary progressive multiple sclerosis; disability; confirmed progression; therapy.

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

For reference: Khachanova NV, Boyko AN, Bakhhiyarova KZ, et al. Recommendations from the Expert Meeting «Secondary progressive multiple sclerosis: unresolved issues and prospects». *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(4):172–175.

DOI: 10.14412/2074-2711-2019-4-172-175

Рассеянный склероз (РС) — потенциально инвалидирующее хроническое аутоиммунно-воспалительное и нейродегенеративное заболевание ЦНС, которым страдают более 150 тыс. человек в Российской Федерации [1]. У большинства пациентов с РС в начале заболевания наблюдается ремиттирующий тип течения РС (РРС), однако со временем, как правило, у многих из них заболевание приобретает вторично-прогрессирующий характер с постепенным нарастанием инвалидизации [2]. По данным разных авторов [3, 4], у 50% пациентов отмечается переход от РРС к вторично-прогрессирующему РС (ВПРС) в течение 6–10 лет с момента появления первых симптомов заболевания, через 20 лет этот показатель увеличивается в 4 раза пропорционально продолжительности заболевания [3]. У некоторых пациентов с самого начала заболевание постепенно прогрессирует и классифицируется как первично-прогрессирующий РС (ППРС) [5]. Несмотря на различия в начальном периоде болезни, последующее клиническое течение ВПРС и ППРС очень похоже, и их патофизиологические механизмы, по-видимому, в большей степени близки, чем различны. ВПРС обычно диагностируют ретроспективно, основываясь на постепенном ухудшении состояния, при котором прогрессирование протекает независимо от обострений, хотя у части пациентов они могут сохраняться [5, 6]. Четких клинических, нейровизуализационных, иммунопатологических или гистологических критериев для определения периода перехода заболевания в ВПРС не существует [5]. При этом возникает необходимость пересмотра терапии в случае выявления ранних признаков ВПРС для предотвращения дальнейшего нарастания неврологического дефицита.

На совещании экспертов «Вторично-прогрессирующий рассеянный склероз: нерешенные вопросы и перспективы» обсуждались клинические и патофизиологические особенности ВПРС, предыдущие исследования и перспективные направления терапии ВПРС, а также были сформулированы предложения, способствующие улучшению текущего состояния проблемы ВПРС.

Вторичное прогрессирование при РС: актуальность проблемы и нерешенные вопросы

В настоящее время достигнут существенный прогресс в понимании механизмов развития аутоиммунного воспаления при РС, тогда как патогенез нейродегенеративных изменений остается неясным. Прогрессирование РС, связанное с повреждением аксонов, по мнению многих исследователей, выявляется уже на ранних стадиях патологического процесса, независимо от воспалительной активности в нервной ткани. Хотя РРС и прогрессирующий РС различаются клинически, их основные патофизиологические механизмы схожи. Потеря аксонов начинается уже на ранних этапах РРС и со временем нарастает, постепенно приводя к клиническим проявлениям ВПРС, при котором также наблюдаются недостаточность компенсаторных механизмов и развитие вторичной аксональной дегенерации [7].

Согласно общепринятому определению, под прогрессированием понимается постепенное неуклонное нарастание необратимой инвалидизации, но это определение содержит важные нерешенные вопросы [5]. «Постепенное» подразумевает «происходящее постепенно», что должно отличать подобные изменения от тех, которые наблюдаются при обострениях, также ведущих к усилению неврологического дефицита. Пациенту неважно, по какой причине его состояние неуклонно ухудшается, но врачу необходимо установить, является ли нарастание инвалидизации следствием обострения или результатом независимого от обострений прогрессирования РС, поскольку от этого будет зависеть выбор лекарственной стратегии.

«Необратимость», как правило, приравнивается к подтвержденному прогрессированию, например к увеличению неврологической дисфункции, которая не уменьшается с течением времени. Это является важным требованием для определения прогрессирования, так как восстановление после обострений может произойти спустя 3–12 мес. Недавнее исследование, в котором оценивались различные критерии прогрессирования инвалидизации и тестировались 11 различных определений, показало, что регресс инвалидизации после обострения в 11–34% случаев происходил в течение 5 последующих лет [8]. Наиболее важным фактором, определяющим стабильность прогрессирования, была продолжительность наблюдения для подтверждения прогрессирования. Точность оценки необратимого прогрессирования повышалась по мере увеличения периода подтверждения. Было показано, что исходы инвалидизации, основанные на 3–6-месячном подтверждении ее прогрессирования, переоценивают (завышают) вероятность необратимой инвалидизации примерно в 30% случаев [8]. Примечательно, что органы регулирования лекарственных средств в Европе уделяют особое внимание подтверждению прогрессирования как минимум через 6 мес [9].

Таким образом, прогрессирование РС нуждается в четком обосновании и подтверждении при последующем наблюдении в течение не менее 3 мес, а лучше 6 или 12 мес.

Предполагается, что современные стратегии лечения, направленные на предотвращение или замедление прогрессирования заболевания, будут наиболее эффективны, если их использовать на ранних стадиях перехода РРС в ВПРС. В связи с этим важным становится своевременное выявление признаков вторичного прогрессирования РС, что возможно при регулярном мониторинге неврологического дефицита. При ВПРС, как правило, страдают и когнитивные функции, поэтому регулярная оценка когнитивного статуса пациента является необходимой наряду с рутинным неврологическим осмотром.

Возможности терапии ВПРС на современном этапе

Исследования эффективности препаратов, изменяющих течение РС (ПИТРС), при ВПРС не продемонстрировали достаточной доказательной силы. Несмотря на то, что в 1998 г. в Европейском исследовании интерферона бета-16

(ИНФβ-16) при ВПРС были получены положительные результаты в отношении снижения частоты обострений и замедления прогрессирования, влияние препарата на нарастание прогрессирования не было подтверждено в аналогичном по дизайну североамериканском исследовании ИНФβ-16 при ВПРС [10, 11]. Это различие может быть связано с тем, что в европейском исследовании участвовало существенно больше пациентов с активным ВПРС с сохранением обострений. В исследовании ИНФβ-1а в дозе 44 мкг при ВПРС также продемонстрирована эффективность только у пациентов с сохраняющейся клинической или радиологической воспалительной активностью заболевания [12]. На основании полученных результатов препараты высокодозных интерферонов бета включены в клинические рекомендации для лечения только пациентов с ВПРС, протекающим с обострениями [13, 14]. Исследования эффективности финголимода при ППРС и натализумаба при ВПРС также не доказали влияния этих препаратов на прогрессирование инвалидизации [15, 16]. Для пациентов с ВПРС единственным разрешенным ПИТРС является окрелизумаб. В связи с этим проблема выбора терапии при ВПРС остается весьма актуальной, а возможности замедления прогрессирования для предотвращения неуклонной инвалидизации пациентов — нерешенными.

Эффективность сипонимода в замедлении прогрессирования у пациентов с ВПРС

Сипонимод — селективный модулятор сфингозин-1-фосфат (S1P)-рецепторов. В отличие от финглимода, сипонимод в основном действует на рецепторы S1P1 и S1P5 человека; селективность препарата в отношении этих рецепторов более чем в 1000 раз превышает селективность в отношении S1P3 и S1P2 и более чем в 750 раз — селективность в отношении S1P4 [17]. Сипонимод не является пролекарством, липофилен и хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер [18]. К особенностям молекулы относятся то, что сипонимод оказывает не только периферическое влияние на лимфоциты, подавляя их выход из лимфатических узлов, но и центральное противовоспалительное действие, активируя S1P5-рецепторы олигодендроцитов, влияя на их созревание, выживаемость и способствуя ремиелинизации [17, 19]. Подтверждение центрального эффекта препарата было получено на животных моделях, что, безусловно, требует дальнейшего его изучения в исследованиях с участием пациентов [20].

Эффективность сипонимода в отношении прогрессирования РС была доказана в исследовании EXPAND, в котором была представлена типичная популяция пациентов с ВПРС, характеризующаяся достаточно высоким уровнем инвалидизации и выраженным прогрессированием РС [21]. В EXPAND включали пациентов 18–60 лет с подтвержденным диагнозом ВПРС, уровнем инвалидизации по EDSS (Expanded Disability Status Scale) от 3,0 до 6,5 балла и подтвержденным прогрессированием инвалидизации в течение 2 лет до включения в исследование, не связанным с обострением. При этом демографический анализ популяции показал, что 64% пациентов не имели обострений за последние 2 года и доля пациентов с активными Gd+ была сравнительно небольшой (21%) [21].

В этом исследовании получен достоверный результат по первичной конечной точке — снижению подтвержденного через 3 мес прогрессирования инвалидизации (Зм-ППИ) на 21% по сравнению с плацебо ($p=0,013$). Также были получены

достоверные результаты по вторичным конечным точкам. Вероятность прогрессирования инвалидизации, подтвержденного в течение 6 мес (6м-ППИ), снижалась на 26% ($p=0,0058$), средняя частота обострений — на 55% ($p<0,0001$), количество очагов накопления контрастного вещества на T1-взвешенном изображении — на 86% ($p<0,0001$), процент изменения объема мозга между визитами через 12 и 24 мес — на 23% ($p=0,0002$) [21]. Таким образом, эффективность препарата оценивалась в популяции пациентов с преобладанием прогрессирующего типа течения РС, в связи с чем замедление дальнейшего прогрессирования инвалидизации, доказанное в исследовании, было обусловлено не только влиянием на активное воспаление, но и непосредственным воздействием на нейродегенеративные процессы. Полученные результаты достаточно оптимистичны и позволяют предположить появление новой эффективной молекулы для лечения ВПРС.

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

1. ВПРС — тип течения РС, характеризующийся подтвержденным прогрессированием инвалидизации, возникающим после периода РС и не зависящим от обострений. При данном течении РС могут сохраняться типичные обострения заболевания, между которыми наблюдается подтвержденное прогрессирование инвалидизации [5]. Оценка по EDSS при каждом визите является важным инструментом мониторинга и раннего выявления вторичного прогрессирования. Прогрессирование инвалидизации — стойкое нарастание неврологических нарушений по EDSS по сравнению с исходным уровнем, которое наблюдается минимум через 6 мес после даты предыдущего осмотра и не связано с обострениями. Значимым нарастанием неврологических нарушений является увеличение показателя EDSS на 1,5 балла при исходном балле EDSS 0; на 1,0 балл для пациентов с исходным баллом EDSS 1,0–5,5 или на 0,5 балла для пациентов с исходным баллом EDSS $\geq 6,0$. Подтвержденное прогрессирование инвалидизации устанавливается при сохранении зафиксированного повышения балла EDSS или при нарастании неврологического дефицита спустя определенное время после даты первого зафиксированного увеличения неврологических нарушений. Самый ранний период, когда подтвержденное прогрессирование может быть зафиксировано, составляет 3 мес. Более убедительным и важным для повседневной практики можно считать подтвержденное прогрессирование инвалидизации через 6 мес. Обязательным является отсутствие обострений в период измерения.

2. Диагноз ВПРС в большинстве случаев устанавливается ретроспективно — через 12 мес и более. Внедрение в рутинную практику инструментов ранней оценки прогрессирования инвалидизации, своевременный мониторинг когнитивного статуса, а также поиск специфических биомаркеров позволят выявлять признаки прогрессирования на более раннем этапе.

3. Терапевтические возможности при установлении вторичного прогрессирования, особенно при отсутствии обострений, но при сохранении прогрессирования, в настоящее время недостаточны. Применяемые при ВПРС препараты интерферона бета в большинстве случаев не удовлетворяют потребностям пациентов, поскольку не доказано их достоверное влияние на течение заболевания при прогрессировании без обострений. Использование окрелизу-

маба при ВПРС с обострениями пока очень ограничено, данные о его эффективности при ВПРС с прогрессированием без обострений отсутствуют. Применение митоксантрона связано с высоким риском серьезных нежелательных эффектов, в первую очередь лейкемии и кардиотоксичности.

4. Сипонимод — препарат на основе новой молекулы класса модуляторов SIP-рецепторов, эффективность которого доказана в отношении замедления прогрессирования у пациентов с ВПРС. Влияние на прогрессирование может быть связано с действием препарата на SIP1- и SIP5-рецепторы в ЦНС, что требует дальнейшего изучения.

5. Подтвержденная эффективность сипонимода в большой популяции пациентов с ВПРС позволяет рекомендовать

его для терапии ВПРС как с сохраняющейся активностью заболевания (ВПРС с обострениями), так и с прогрессированием инвалидизации без обострений (ВПРС без обострений).

6. Назначение препарата на этапе перехода РРС в ВПРС и в раннем периоде ВПРС будет способствовать более значимому замедлению прогрессирования, что подчеркивает важность раннего и своевременного выявления прогрессирования заболевания с использованием указанных выше критериев.

С появлением препарата сипонимод в Российской Федерации и введением его в повседневную практику у неврологов и пациентов появится новая терапевтическая опция для адекватного патогенетического влияния на ВПРС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гусев ЕИ, Завалишин ИА, Бойко АН, редакторы. Рассеянный склероз: клиническое руководство. Москва: Реал Тайм; 2011. 520 с. [Gusev EI, Zavalishin IA, Boiko AN, editors. *Rasseyannyi skleroz: klinicheskoe rukovodstvo* [Multiple sclerosis: clinical guidelines]. Moscow: Real Taim; 2011. 520 p.]
2. Fisniku LK, Brex PA, Altmann DR, et al. Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain*. 2008 Mar;131(Pt 3):808-17. doi: 10.1093/brain/awm329. Epub 2008 Jan 29.
3. Scalfari A, Neuhaus A, Daumer M, et al. Onset of secondary progressive phase and long-term evolution of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014 Jan;85(1):67-75. doi: 10.1136/jnnp-2012-304333. Epub 2013 Mar 13.
4. Barten L, Allington DR, Procacci KA, et al. New approaches in the management of multiple sclerosis. *Drug Des Devel Ther*. 2010 Nov 24;4:343-66. doi: 10.2147/DDDT.S9331.
5. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*. 2014 Jul 15;83(3):278-86. doi: 10.1212/WNL.0000000000000560. Epub 2014 May 28.
6. Katz Sand I, Krieger S, Farrell C, et al. 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.
7. Hauser SL, Oksenberg JR. The neurobiology of multiple sclerosis: genes, inflammation, and neurodegeneration. *Neuron*. 2006 Oct 5;52(1):61-76. doi: 10.1016/j.neuron.2006.09.011
8. Kalincik T, Cutter G, Spelman T, et al. Defining reliable disability outcomes in multiple sclerosis. *Brain*. 2015 Nov;138(Pt 11):3287-98. doi: 10.1093/brain/awv258. Epub 2015 Sep 10.
9. 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. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-multiple-sclerosis_en-0.pdf
10. 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 Nov 7;352(9139):1491-7.
11. Panitch H, Miller A, Paty D, et al. North American Study Group. Interferon beta-1b in secondary progressive MS: Results from a 3-year controlled study. *Neurology*. 2004 Nov 23;63(10):1788-95.
12. Kappos L, Weinshenker B, Pozzilli C, et al. Interferon beta-1b in secondary progressive MS: a combined analysis of the two trials. *Neurology*. 2004 Nov 23;63(10):1779-87.
13. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, et al.ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2018 Feb;24(2):96-120. doi: 10.1177/1352458517751049. Epub 2018 Jan 20.
14. Rae-Grant A, Day GS, Ann Marrie R, et al. Comprehensive systematic review summary: disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: report of the guideline development, dissemination, and implementation subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2018 Apr 24;90(17):789-800. doi: 10.1212/WNL.0000000000005345.
15. Lublin F, Miller DH, Freedman MS, et al. Oral fingolimod in primary progressive multiple sclerosis (INFORMS): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2016 Mar 12;387(10023):1075-1084. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01314-8. Epub 2016 Jan 28.
16. Kapoor R, Ho PR, Campbell N, et al. 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 Dec;17(12):e1. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30395-8. Epub 2018 Oct 23.
17. Pan S, Gray NS, Gao W, et al. Discovery of BAF312 (Siponimod), a potent and selective SIP receptor modulator. *ACS Med Chem Lett*. 2013 Mar 14;4(3):333-337. <http://doi:10.1021/ml300396r>
18. Glaenzel U, Jin Y, Nufer R, et al. Metabolism and disposition of siponimod, a novel selective SIP1/SIP5 agonist, in healthy volunteers and in vitro identification of human cytochrome P450 enzymes involved in its oxidative metabolism. *Drug Metab Dispos*. 2018 Jul;46(7):1001-1013. doi: 10.1124/dmd.117.079574. Epub 2018 May 7.
19. Gergely P, Nuesslein-Hildesheim B, Guerini D, et al. The selective sphingosine 1-phosphate receptor modulator BAF312 redirects lymphocyte distribution and has species-specific effects on heart rate. *Br J Pharmacol*. 2012 Nov;167(5):1035-47. doi: 10.1111/j.1476-5381.2012.02061.x.
20. O'Sullivan C, Schubart A, Mir AK, et al. The dual SIP1/SIP5 drug BAF312 (Siponimod) attenuates demyelination in organotypic slice cultures. *J Neuroinflammation*. 2016 Feb 8;13:31. doi: 10.1186/s12974-016-0494-x.
21. Kappos L, Bar-Or A, Cree B, et al. for the 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):1263-1273. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30475-6. Epub 2018 Mar 23.

Поступила 21.10.2019

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