

Применение сипонимода в реальной клинической практике в России

М.В. Давыдовская^{1,2✉}, mdavydovskaya@gmail.com, Н.Ш. Арзуманян³, Е.А. Дубченко⁴, В.Б. Сосина¹, М.В. Шумилина^{5,6}, Е.В. Кривомлиня⁷, Л.Ю. Горшкова⁸, М.В. Сутормин⁹, А.А. Соколова¹⁰, К.З. Бахтиярова¹¹, А.В. Лелюхина¹², М.С. Черепянский¹³, Е.П. Евдошенко⁵

¹ Городская клиническая больница №24; 127015, Россия, Москва, ул. Писцовая, д. 10

² Научно-практический центр клинко-экономического анализа; 143403, Россия, Московская обл., Красногорск, ул. Карбышева, д. 4а

³ Городская клиническая больница имени В.М. Буянова; 115516, Россия, Москва, ул. Бакинская, д. 26

⁴ Городская клиническая больница имени В.В. Вересаева; 127644, Россия, Москва, ул. Лобненская, д. 10

⁵ Санкт-Петербургский городской центр рассеянного склероза; 197110, Россия, Санкт-Петербург, проспект Динамо, д. 11

⁶ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

⁷ Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 имени профессора С.В. Очаповского; 350086, Россия, Краснодар, ул. 1 Мая, д. 167

⁸ Городская клиническая больница №15 имени О.М. Филатова; 111539, Россия, Москва, ул. Вешняковская, д. 23

⁹ Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2

¹⁰ Окружная клиническая больница; 628011, Россия, Ханты-Мансийский АО – Югра, Ханты-Мансийск, ул. Калинина, д. 40

¹¹ Башкирский государственный медицинский университет; 50008, Россия, Республика Башкирия, Уфа, ул. Ленина, д. 3

¹² Пензенская областная клиническая больница имени Н.Н. Бурденко; 440026, Россия, Пенза, ул. Лермонтова, д. 28

¹³ Коми республиканская клиническая больница; 167004, Россия, Республика Коми, Сыктывкар, ул. Пушкина, д. 114

Резюме

Введение. Исследование обусловлено распространенностью вторично-прогрессирующего рассеянного склероза (ВПРС) в России и отсутствием данных по сипонимоду в реальной клинической практике (РКП).

Цель. Собрать и провести анализ данных о применении сипонимода у пациентов с ВПРС в России в рамках РКП в исследовании EMBOSSES (rEtrospective Multicenter oBservatiOnal Study Siponimod rEal-world Spms).

Материалы и методы. В исследование были включены данные 606 пациентов с ВПРС из 11 центров, получавших сипонимод не менее 6 мес. Анализировались демографические и клинические характеристики пациентов, динамика по расширенной шкале статуса инвалидизации (РШСИ), процент пациентов с подтвержденным 6-месячным прогрессированием инвалидизации (6м-ППИ), среднегодовая частота обострений РС (СЧО), признаки радиологической активности заболевания и нежелательные явления (НЯ).

Результаты. Женщины преобладали среди участников (64,9%), мужчины составили 35,1%. Средний возраст пациентов – 49,5 (±8,9) года. Обострения в течение 2 лет наблюдались у 143 (23,6%) пациентов; у 463 (76,4%) пациентов ВПРС протекал без обострений. Среднее значение РШСИ сохранялось стабильным, демонстрируя минимальные изменения с 5,44 (±0,998) до 5,58 (±1,028) балла за 2 года терапии. Доля пациентов с отсутствием 6м-ППИ составила 85,5%. Согласно кривой Каплана – Мейера, 25% пациентов достигли 6м-ППИ к 27 мес. терапии. СЧО снизилась с 0,14 до 0,032 через 12 мес. и сохранялась низкой (0,062) через 2 года лечения. Отмечено уменьшение доли пациентов с Gd+ T1-очагами на МРТ до их полного отсутствия за 2 года терапии. Основные НЯ: лимфопения, брадикардия и повышение печеночных ферментов; серьезные НЯ – в 3,3% всех случаев.

Выводы. Сипонимод продемонстрировал эффективность в контроле прогрессирования инвалидизации и воспалительной активности и благоприятный профиль безопасности при ВПРС в РКП. Результаты подтверждают целесообразность применения сипонимода у пациентов с ВПРС.

Ключевые слова: EMBOSSES, вторично-прогрессирующий рассеянный склероз, прогрессирование инвалидизации, сипонимод, реальная клиническая практика, ПИТРС, эффективность терапии

Благодарности. Исследование EMBOSSES проводится при финансовой поддержке ООО «Новартис Фарма».

Для цитирования: Давыдовская МВ, Арзуманян НШ, Дубченко ЕА, Сосина ВБ, Шумилина МВ, Кривомлиня ЕВ, Горшкова ЛЮ, Сутормин МВ, Соколова АА, Бахтиярова КЗ, Лелюхина АВ, Черепянский МС, Евдошенко ЕП. Применение сипонимода в реальной клинической практике в России. *Медицинский совет.* 2025;19(12):128–140. <https://doi.org/10.21518/ms2025-281>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Administration of siponimod in real clinical practice in Russia

Maria V. Davydovskaia^{1,2✉}, mdavydovskaya@gmail.com, Narine Sh. Arzumanyan³, Ekaterina A. Dubchenko⁴, Veronika B. Sosina¹, Maria V. Shumilina^{5,6}, Elena V. Krivomlina⁷, Lyudmila Yu. Gorshkova⁸, Maksim V. Sutormin⁹, Azaliya A. Sokolova¹⁰, Klara Z. Bakhtiyarova¹¹, Alina V. Lelyukhina¹², Maksim S. Cherepyansky¹³, Evgeniy P. Evdoshenko⁵

- ¹ City Clinical Hospital No. 24; 10, Pistsovaya St., Moscow, 127015, Russia
- ² Scientific and Practical Center for Clinical and Economic Analysis; 4a, Karbyshev St., Krasnogorsk, Moscow Region, 143403, Russia
- ³ Buyanov City Clinical Hospital; 26, Bakinskaya St., Moscow, 115516, Russia
- ⁴ Veresaev City Clinical Hospital; 10, Lobnenskaya St., Moscow, 127644, Russia
- ⁵ St Petersburg City Center for Multiple Sclerosis; 11, Dynamo Ave., St Petersburg, 197110, Russia
- ⁶ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia
- ⁷ Scientific Research Institute – Regional Clinical Hospital No. 1 named after Professor S.V. Ochapovsky; 167, 1st May St., Krasnodar, 350086, Russia
- ⁸ Filatov City Clinical Hospital No. 15; 23, Veshnyakovskaya St., Moscow, 111539, Russia
- ⁹ Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirov; 61/2, Bldg. 1, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia
- ¹⁰ District Clinical Hospital; 40, Kalinin St., Khanty-Mansiysk AO – Yugra, Khanty-Mansiysk, 628011, Russia
- ¹¹ Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450008, Russia
- ¹² Penza Regional Clinical Hospital named after N.N. Burdenko; 28, Lermontov St., Penza, 440026, Russia
- ¹³ Komi Republican Clinical Hospital; 114, Pushkin St., Republic of Komi, Syktyvkar, 167004, Russia

Abstract

Introduction. The study was driven by the prevalence of secondary progressive multiple sclerosis (SPMS) in Russia and the lack of data on siponimod in the real clinical practice (RCP).

Aim. To collect and analyze data on the administration of siponimod in SPMS patients within Russia's RCP as part of the EMBOSES study (rEtrospective Multicenter oBServatiOnal Study Siponimod rEal-world Spms).

Materials and methods. The study encompassed data of 606 SPMS patients from 11 centers who received siponimod for at least 6 months. The analysed data included demographic and clinical characteristics of patients, changes in the Expanded Disability Status Scale (EDSS) scores over time, percentage of patients with 6-month confirmed disability progression (6mCDP), annualized relapse rate (ARR) for MS, radiological signs of the disease activity and adverse events (AEs).

Results. Among the study patients, women predominated (64.9%), while men accounted for 35.1%. The median age of patients was 49.5 (± 8.9) years. 143 (23.6%) patients reported relapses during 2 years, whereas relapse-free SPMS was observed in 463 (76.4%) patients. The average EDSS scores remained stable, demonstrating minimal changes from 5.44 (± 0.998) to 5.58 (± 1.028) scores during the 2-year therapy. The percentage of patients free from 6mCDP was 85.5%. The Kaplan-Meier analysis revealed that 25% of patients achieved 6mCDP by Month 27 of therapy. The average ARR decreased from 0.14 to 0.032 at 12 months and remained low (0.062) after 2 years of treatment. The MRI showed a decrease in the percentage of patients with Gd+ T1 lesions to their complete absence over 2 years of therapy. Main AEs: lymphopenia, bradycardia, and elevated liver enzymes; serious AEs were observed in 3.3% of all cases.

Conclusions. Siponimod demonstrated efficacy in controlling disability progression and inflammatory activity, as well as a favourable safety profile in patients with SPMS in the RCP setting. The results confirm the feasibility of using siponimod in patients with SPMS.

Keywords: EMBOSES, secondary progressive multiple sclerosis, disability progression, siponimod, real clinical practice, DMTs, therapy effectiveness

Acknowledgments. The EMBOSES study is conducted with financial support from Novartis Pharma LLC.

For citation: Davydovskaia MV, Arzumanyan NSh, Dubchenko EA, Sosina VB, Shumilina MV, Krivomlina EV, Gorshkova LYu, Sutormin MV, Sokolova AA, Bakhtiyarova KZ, Lelyukhina AV, Cherepyansky MS, Evdoshenko EP. Administration of siponimod in real clinical practice in Russia. *Meditinskiy Sovet*. 2025;19(12):128–140. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-281>.

ВВЕДЕНИЕ

Рассеянный склероз (РС) – хроническое демиелинизирующее аутоиммунно-воспалительное и нейродегенеративное заболевание, приводящее к множественному очаговому и диффузному поражению центральной нервной системы, следствием которого является инвалидизация пациентов и значительное снижение их качества жизни [1]. Это ведущая причина нетравматической неврологической инвалидизации у молодых взрослых [2]. У большинства пациентов начало заболевания характеризуется ремиттирующим типом течения, при котором обострения сменяются периодами ремиссии [2].

Вторично-прогрессирующий рассеянный склероз (ВПРС) – тип течения РС, при котором наблюдается неуклонное прогрессирование инвалидизации, сопровождающееся более редкой, чем при ремиттирующем

типе течения, воспалительной активностью заболевания [1]. В России, по оценкам экспертов, насчитывается до 150 тыс. больных РС [1, 3]. Около 30% всех пациентов с РС имеют вторично-прогрессирующее течение, тогда как доля пациентов с «переходным» РС (ремиттирующим течением РС с подтвержденным прогрессированием вне обострения) описана для 10–12% пациентов [4, 5]. В современной клинической практике ВПРС диагностируется в основном ретроспективно путем подтверждения прогрессирования инвалидизации (ППИ). Прогрессирование инвалидизации – стойкое нарастание неврологических нарушений по шкале EDSS (Расширенная шкала статуса инвалидизации пациента, РШСИ – Expanded Disability Status Scale) по сравнению с исходным уровнем, вне периода обострений и не связанное с перенесенным ранее обострением. Подтвержденное прогрессирование выставляется тогда, когда у пациента сохраняется

или увеличивается балл РШСИ по сравнению с датой первого зафиксированного нарастания неврологических нарушений минимум через 6 мес., при условии отсутствия обострений в период измерения. Значимым нарастанием неврологических нарушений является увеличение РШСИ на 1,5 балла при исходном балле РШСИ = 0, на 1,0 балла для пациентов с исходным РШСИ = 1,0–5,5 балла, или 0,5 балла – для пациентов с исходным уровнем РШСИ 6,0 [1, 6]. Данные о клинико-социологических характеристиках таких пациентов ограничены [7].

Своевременное назначение эффективной терапии пациентам с ВПРС влияет на уровень инвалидизации пациента в будущем. Согласно данным клинических исследований, большинство препаратов, изменяющих течение РС (ПИТРС), не оказывают влияния на темпы прогрессирования инвалидизации при ВПРС [1, 8–10]. Сипонимод – первый таргетный препарат, изученный в рандомизированных контролируемых клинических исследованиях с участием пациентов как с обострениями, так и без обострений [11, 12]. Результаты проведенного клинического исследования III фазы EXPAND показали, что сипонимод значительно снижает подтвержденное в течение 3 и 6 мес. прогрессирование инвалидизации по сравнению с плацебо, при этом его профиль безопасности был сходен с другими препаратами этого класса [11, 12]. В частности, вероятность развития прогрессирования инвалидизации, подтвержденного через 3 мес., в группе сипонимода, по сравнению с плацебо, была меньше на 21% ($p = 0,013$), через 6 мес. – на 26% ($p = 0,0058$), среднегодовая частота обострений – на 55% ($p < 0,0001$) [12].

Согласно инструкции по медицинскому применению препарата в России, сипонимод показан пациентам с ВПРС независимо от активности заболевания, и это показание отличается от показаний к назначению данного препарата в большинстве других стран [13, 14]. Поэтому данные реальной клинической практики применения сипонимода в России обладают высокой значимостью для специалистов в области РС и регуляторных органов [13, 15, 16].

Цель и задачи исследования EMBOSES (rEtrospective Multicenter oBservatiOnal Study Siponimod rEal-world Spms) – это сбор данных о применении сипонимода для лечения пациентов с ВПРС в России в рамках рутинной клинической практики. Основными задачами исследования было описание демографических и клинических характеристик пациентов, оценка исходов лечения, частоты развития нежелательных явлений (НЯ), а также частоты и причин прекращения терапии сипонимодом.

В качестве *первичных конечных точек* исследования были определены следующие параметры:

- Демографические и клинические характеристики пациентов: возраст, пол, данные анамнеза заболевания, в т. ч. время, прошедшее с момента постановки диагноза «РС» и «ВПРС», тип течения ВПРС (с обострениями и без обострений), генотип изофермента CYP2C9.
- Длительность терапии сипонимодом, а также предшествующая терапия РС, частота и причины переключения с других ПИТРС на сипонимод и длительность периода «отмывки» перед началом приема сипонимода.

Вторичными конечными точками являлись:

- Среднее значение РШСИ, валидированной на русском языке для пациентов с РС в РФ, [17] в общей популяции пациентов, получавших сипонимод, от начала лечения до значения через 6 мес. терапии и до конца периода наблюдения. Описание тенденции – в динамике среднего изменения показателя по РШСИ за период наблюдения.
- Доля (%) пациентов с ППИ в течение 6 мес. (6м-ППИ), оцененным на основании значения показателя шкалы РШСИ.
- Число обострений РС, среднегодовая частота обострений (СЧО).
- Доля (%) пациентов с признаками активности РС по данным МРТ (по количеству новых/увеличившихся в объеме очагов на T2-взвешенных изображениях (ВИ) и очагов, накапливающих контраст, на T1-ВИ (Gd+ T1-очаги).
- Частота развития НЯ и серьезных НЯ (СНЯ) у пациентов, получавших терапию сипонимодом.
- Частота временного и постоянного прекращения терапии сипонимодом в связи с НЯ.
- Количество и доля (%) пациентов, а также демографические и клинические характеристики пациентов, временно или постоянно прекративших прием сипонимода из-за недостаточной эффективности препарата, НЯ, отсутствия препарата, желания пациента или его законного представителя, низкой комплаентности пациента, административных и других причин.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Данное исследование является ретроспективным многоцентровым и неинтервенционным, со вторичным анализом данных медицинских амбулаторных карт/историй болезни пациентов с ВПРС, получавших терапию сипонимодом на протяжении минимум 6 мес. Сбор данных производился в центрах рассеянного склероза в Российской Федерации. В исследовании приняли участие врачи-неврологи, осуществляющие ведение пациентов с рассеянным склерозом в рамках рутинной клинической практики. Сбор данных осуществлялся в течение 6 мес. Никакие дополнительные тесты или медицинские процедуры в рамках данного исследования не выполнялись. Схема дизайна исследования представлена на *рис. 1*.

Сбор данных

В исследовании приняли участие 11 клинических центров, в которых проанализированы медицинские амбулаторные карты/истории болезни 606 пациентов с ВПРС, получавших терапию сипонимодом в рамках рутинной клинической практики.

Исследование было проведено в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации и получило одобрение Независимого этического комитета (НЭК) в каждом исследовательском центре.

В качестве источников данных были использованы медицинские амбулаторные карты/истории болезни пациентов, которые ведутся в специализированных центрах

рассеянного склероза в условиях рутинной клинической практики. Для настоящего исследования была разработана Индивидуальная Регистрационная Карта (ИРК). Данные из медицинской документации пациентов в обезличенном виде были внесены в ИРК врачами-неврологами, осуществляющими терапию пациентов с рассеянным склерозом, или уполномоченным квалифицированным сотрудником исследовательского центра.

Подписание информированного согласия пациентов не требовалось в связи с уже полученным согласием пациента на обработку персональных данных в медицинском учреждении. Сбор информации осуществлялся в соответствии с протоколом исследования для обеспечения достоверной оценки всех запланированных конечных точек. План сбора данных представлен в *табл. 1*.

Критерии включения / исключения

Исследуемая популяция состояла из репрезентативной группы взрослых пациентов с ВПРС, получавших терапию сипонимодом в условиях рутинной клинической практики, в соответствии с утвержденной национальной инструкцией по медицинскому применению препарата.

Рисунок 1. Дизайн исследования

Figure 1. Study design

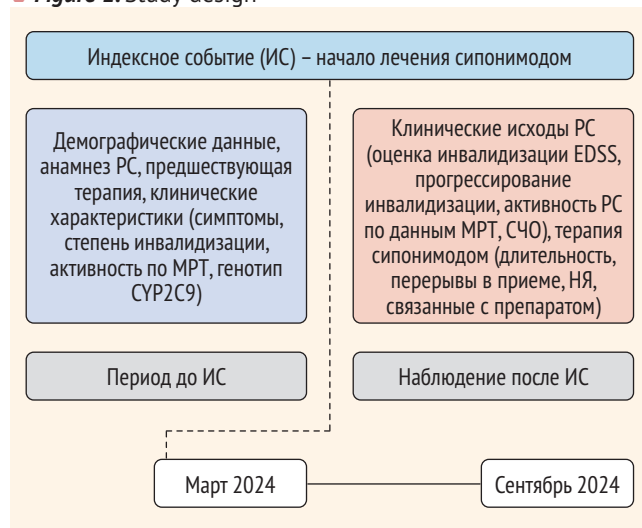


Таблица 1. План сбора данных и результатов обследований

Table 1. Data and study results collection plan

Ретроспективные оценки	На индексную дату (ИД)*	В течение периода наблюдения
Критерии включения/невключения		X
Демографические данные	X	
Клинические характеристики	X	
Анамнез РС	X	
Предшествующая терапия РС	X	
РШСИ	X	X
6м-ППИ		X
Обострения РС		X
МРТ, признаки активности РС		X

* Дата начала терапии сипонимодом.

Критерии включения:

1. Документально подтвержденный диагноз «ВПРС», с обострениями и без обострений.
2. Лечение сипонимодом в течение как минимум 6 мес.
3. Возраст ≥ 18 лет.

Критерии не включения и критерии исключения в данном исследовании отсутствовали.

Статистический анализ данных

Анализ первичных и вторичных переменных в рамках данного исследования носит описательный характер. Для представления данных использована описательная статистика. Количество наблюдений, среднее и стандартное отклонение, медиана, первый и третий квартиль, минимум и максимум представлены для непрерывных переменных, а частоты и процент пациентов, имеющих определенное значение переменной, – для качественных переменных. Пропорции представлены с двусторонними 95%-ными доверительными интервалами (ДИ). Демографические данные и исходные клинические характеристики пациентов, анамнестические данные и клинические переменные представлены описательно. Продолжительность лечения сипонимодом и время до наступления 6м-ППИ были оценены с использованием метода Каплана – Мейера.

Программное обеспечение R (www.r-project.org) версии 4.3.2 использовалось для выполнения анализа данных и создания таблиц, рисунков и листингов (перечней данных).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Демографические и клинические характеристики пациентов до начала терапии сипонимодом

В исследование было включено 606 пациентов, из которых 393 (64,9%) – женщины, 213 (35,1%) – мужчины. Средний возраст пациентов составил 49,5 ($\pm 8,9$) года. Минимальный возраст начала терапии сипонимодом составил 25 лет, максимальный – 72 года.

Медиана длительности заболевания от первых клинических проявлений до начала терапии сипонимодом составила 16,8 (IQR: 12,1–23,6; N = 594) года. Период от постановки диагноза «РС» до начала терапии сипонимодом был 11,7 (IQR: 7,4–17,3; N = 605) года. Медиана времени от подтверждения ВПРС до старта терапии сипонимодом составила 1,51 (IQR: 0,53–4,37; N = 598) года.

К моменту начала терапии данные РШСИ были доступны для 571 пациента. Среднее значение РШСИ составило 5,44 ($\pm 0,998$) балла, медиана 5,5 (IQR: 4,50–6,00) балла, минимальное значение – 3,0, максимальное – 8,5 балла. В исследуемой популяции наиболее часто встречались симптомы поражения пирамидного пути – у 597 (98,5%), симптомы поражения мозжечка – у 571 (94,2%) и нарушения функции тазовых органов – у 528 (87,1%) пациентов. Нарушения чувствительности наблюдались у 412 (68,0%), симптомы поражения черепно-мозговых нервов (кроме II пары) – у 319 (52,6%) пациентов, симптомы поражения зрительного нерва – у 256 (42,2%), когнитивные нарушения – у 183 (30,2%). Другие симптомы отмечались крайне редко – у 2 (0,3%) пациентов. У 143 (23,6%) пациентов

с ВПРС сохранялись обострения РС, тогда как у 463 (76,4%) заболевание протекало без обострений. В течение одного года до начала лечения сипонимодом СЧО составила 0,14 ($\pm 0,43$). На момент старта терапии для анализа имелись данные 585 МРТ-исследований. У 68 (11,6%) пациентов были выявлены очаги, накапливающие контрастное вещество (Gd+ T1), тогда как у 517 (88,3%) пациентов Gd+ T1-очаги отсутствовали. Демографические и клинические характеристики пациентов представлены в *табл. 2*.

52/606 (8,6%) пациентов не получали терапию ПИТРС до начала терапии сипонимодом. Остальные 554/606 (91,4%) пациентов были переведены на терапию сипонимодом с других ПИТРС в связи с неэффективностью предыдущего ПИТРС (470/554, 84,8%), нежелательными явлениями (19/554, 3,4%), низкой комплаентностью (18/554, 3,2%), желанием пациента или его законного представителя (7/554, 1,3%) или по административным причинам (2/554, 0,4%). Для 27/554 (4,9%) пациентов причиной перевода стали другие обстоятельства. Для 11/554 (2,0%) пациентов информация о причинах смены ПИТРС отсутствовала.

248 (40,9%) пациентов получали только 1 препарат ПИТРС до начала терапии сипонимодом, остальные пациенты получали два и более препарата, 1 пациент получал 7 различных МНН. 133 (21,9%) пациента получали высокоэффективную терапию ПИТРС до начала терапии сипонимодом, 421 (69,5%) пациент – базовую терапию препаратами первой линии. 11 (1,8%) пациентов получали терапию препаратами, не зарегистрированными для лечения рассеянного склероза в РФ, в т.ч. в рамках клинических исследований.

На *рис. 2, 3* представлено распределение популяции по числу предшествующих ПИТРС и по последнему получаемому ПИТРС (МНН) до старта терапии сипонимодом.

Длительность периода «отмывки» до старта терапии сипонимодом была предоставлена для 464/554 (83,8%) пациентов; медиана составила 7 дней (IQR: 1–90).

В *табл. 3, 4* отражены сопутствующие состояния и данные медицинского анамнеза пациентов на дату начала терапии сипонимодом. К сопутствующим состояниям относили состояния, расцененные исследователем как продолжающиеся на момент старта терапии, тогда как завершившиеся состояния относили к медицинскому анамнезу. Более половины (308/606, 50,8%) пациентов имели сопутствующие заболевания, а 62 (10,2%) пациента – медицинский анамнез. Наиболее распространенными в структуре патологий были заболевания сердца (12,5%) и сосудов (8,6%), в которых преобладала гипертоническая болезнь, но также встречались единичные случаи различных видов аритмий сердца, ишемии миокарда и кардиомиопатии. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта отмечались у 9,7% пациентов, включая единичный

● **Таблица 2.** Демографические и клинические данные пациентов на дату начала терапии

● **Table 2.** Demographic and clinical characteristics of patients as of the date of initiation of therapy

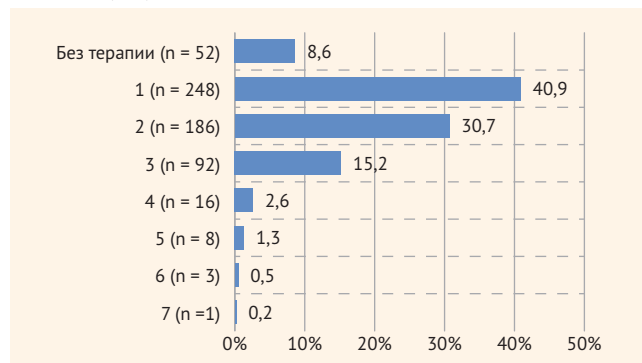
Возраст на ИД (лет)	Оцениваемый параметр	Возраст на ИД (лет)	Оцениваемый параметр
n – число пациентов	606	Терапия ПИТРС до назначения сипонимода (число пациентов)	
Среднее (CO)	49,47 (8,91)	Нет	52 (8,6%)
Медиана	49	Да	554 (91,4%)
Мин – Макс	25,0–72,0	РШСИ (баллы)	
Q1-Q3	43,00–56,00	n – число пациентов	571
Пол		Среднее (CO)	5,44 (0,998)
Мужской	213 (35,1%)	Медиана	5,5
Женский	393 (64,9%)	Мин – Макс	3,0–8,5
Время с момента установления диагноза РС (лет)		Q1-Q3	4,50–6,00
n – число пациентов	605	Тип течения ВПРС (число пациентов)	
Среднее (CO)	12,75 (7,354)	n – число пациентов	606
Медиана	11,66	С обострениями	143 (23,6%)
Мин – Макс	0,3–42,1	Без обострений	463 (76,4%)
Q1-Q3	7,41–17,34	Среднегодовая частота обострений (в течение 1 года до ИД)	
Время с момента конверсии в ВПРС (лет)		n – число пациентов	606
n – число пациентов	598	Среднее (CO)	0,14 (0,4323)
Среднее (CO)	2,93 (3,475)	Медиана	0
Медиана	1,51	Мин – Макс	0,00–3,00
Мин – Макс	0,0–23,3	Q1-Q3	0,000–0,000
Q1-Q3	0,53–4,37	МРТ (число пациентов)	
Время с момента первых симптомов (лет)		n – число пациентов	585
n – число пациентов	594	Отсутствие Gd + T1-очагов	517 (88,4%)
Среднее (CO)	18,48 (9,084)	Наличие Gd + T1-очагов	68 (11,6%)
Медиана	16,79		
Мин – Макс	1,3–51,6		
Q1-Q3	12,11–23,56		

случай язвенного колита. Эндокринные заболевания были выявлены у 7,1% (преимущественно аутоиммунный тиреоидит и зоб). Заметную долю составили заболевания глаз (8,7% пациентов) с преобладанием сосудистых поражений сетчатки (3,1%). Инфекционные заболевания (7,1%) были представлены преимущественно рецидивирующими герпес-вирусными инфекциями (2,1%).

Большинство случаев новообразований составили доброкачественные образования, такие как лейомиома матки (2,3%) и гиперплазия предстательной железы (0,8%). Данные о злокачественных образованиях отсутствовали, однако отмечены единичные потенциально значимые состояния:

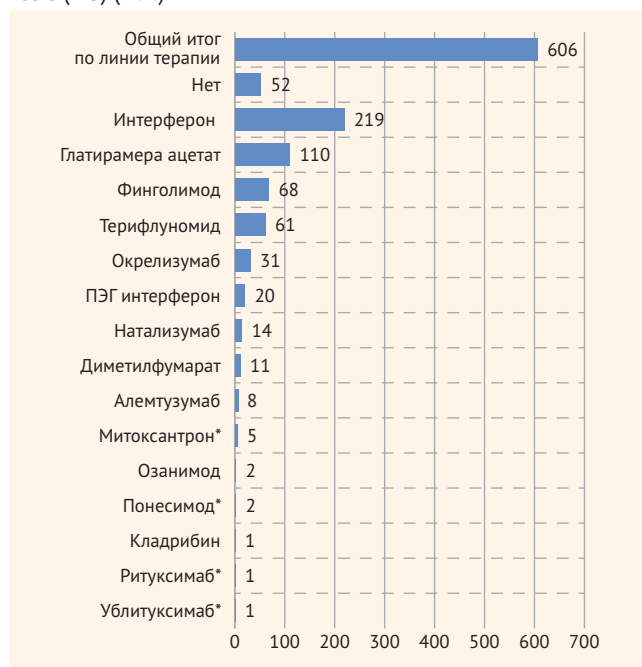
● **Рисунок 2.** Распределение пациентов по числу получаемых ранее препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза (ПИТРС)

● **Figure 2.** Distribution of patients according to the number of previous Disease-Modifying Therapies (DMTs) for Multiple Sclerosis (MS)



● **Рисунок 3.** Распределение пациентов по последнему получаемому ПИТРС (МНН)

● **Figure 3.** Distribution of patients according to the last received Disease-Modifying Therapies (DMTs) for Multiple Sclerosis (MS) (INN)



*Препараты не зарегистрированы в РФ для лечения РС, назначены в рамках РКИ или off-label

эссенциальная тромбоцитемия, новообразования головного мозга и щитовидной железы (без уточнения характера образований), а также объемное образование в легком. Согласно данным медицинского анамнеза, у пациентов ранее были зарегистрированы 2 случая злокачественных опухолей (рак желудка и кожи). Не уточнены поводы для оперативного лечения молочных желез (0,2%), мочевого пузыря (0,2%), щитовидной железы (0,2%), панкреатодуоденэктомии (0,2%) и хирургических вмешательств на органах малого таза (включая гистерэктомию (1,3%) и оофорэктомию (0,2%)). Особого внимания заслуживают 2 случая проведенной ранее химиотерапии (0,3%) и 1 случай лучевой терапии (0,2%), указывающие на наличие онкологического заболевания в анамнезе.

Терапия сипонимодом

Перед началом терапии сипонимодом всем пациентам было выполнено генотипирование для определения подтипа цитохрома CYP2C9. 526 (86,8%) пациентов в выборке являлись нормальными метаболизаторами, 74/606 (12,2%) – промежуточными, 6/606 (1,0%) – медленными (относят генотипы *2*3 и 3*3; генотип 3*3 является противопоказанием к назначению сипонимода, тогда как для пациентов с генотипом *2*3 сипонимод может быть назначен в дозировке 1 мг) [18–21].

Согласно полученным данным, 63/606 (10,4%) пациента начали лечение сипонимодом в дозировке 1 мг, 543/606 (89,6%) – в дозировке 2 мг.

На период сбора данных пациенты, включенные в исследование, получали сипонимод в течение различного периода времени, но не менее 6 мес. Данные по терапии сипонимодом были предоставлены за 2 года наблюдения. Через 6 мес. от старта терапии сипонимодом продолжили 574 (94,7%) пациента, 31 (5,1%) пациент прекратил лечение. Через 12 мес. от начала лечения 393 (64,9%) пациента продолжили лечение, 15 (2,5%) – прекратили. Через 18 мес. терапию продолжили 245 (40,4%) пациентов. Прервать терапию были вынуждены 11 (1,8%) пациентов. 113 (18,6%) пациентов принимали сипонимод более двух лет, тогда как 5 (0,8%) пациентов прекратили терапию в период от 18 до 24 мес. Таким образом, в течение 2 лет от начала терапии 62 пациента (10,2%) прекратили терапию сипонимодом. Основной причиной отмены стало отсутствие препарата/трудности с доступом или административная причина – 27 (4,5%) пациентов. В связи с НЯ терапию прекратило 10 (1,7%) пациентов. По причине неэффективности терапии, а также по желанию пациента/законного представителя – по 8 (1,3%) пациентов. 5 (0,8%) пациентов прекратили лечение в связи с низкой комплаентностью, а у 4 (0,6%) пациентов были другие причины прекращения терапии (не уточняются).

Данные о длительности терапии, дозировке, перерывах и прекращении лечения представлены в *табл. 5*.

Длительность терапии сипонимодом до первого перерыва или прекращения оценивалась методом Каплана – Мейера. Согласно полученным данным, на момент анализа медиана продолжительности терапии достигнута не была. Первый квартиль (Q1) составил 34,03 мес. (95% ДИ: $\geq 30,98$ мес.), что отражает высокую приверженность пациентов к терапии сипонимодом. Кривая Каплана – Мейера для длительности терапии сипонимодом представлена на *рис. 4*.

Эффективность терапии

Изменение неврологического статуса, оцененного по РШСИ. В отличие от рандомизированных клинических исследований, в условиях реальной клинической практики временные рамки визита пациента в центр могут варьировать. В связи с этим данные РШСИ собирались не к фиксированным временным точкам, а в рамках определенных интервалов от начала терапии: до 6 мес., 6–12 мес., 12–18 мес. и 18–24 мес. Если в пределах одного временного интервала у пациента имелось несколько оценок

● **Таблица 3.** Сопутствующие состояния на начало терапии сипонимодом
● **Table 3.** Concomitant conditions as of initiation of siponimod therapy

Сопутствующее состояние	Количество и доля пациентов
Всего пациентов	308 (50,8%)
Врожденные семейные и генетические нарушения	7 (1,2%)
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования	20 (3,3%)
Аденома предстательной железы	1 (0,2%)
Аденома яичника	1 (0,2%)
Доброкачественная опухоль гипофиза	1 (0,2%)
Доброкачественное новообразование молочных желез	1 (0,2%)
Лейомиома матки	12 (2,0%)
Менингиома	1 (0,2%)
Новообразование головного мозга	1 (0,2%)
Новообразование щитовидной железы	1 (0,2%)
Эссенциальная тромбоцитемия	1 (0,2%)
Желудочно-кишечные нарушения	59 (9,7%)
Инфекции и инвазии	43 (7,1%)
Нарушения метаболизма и питания	30 (5,0%)
Нарушения со стороны дыхательной системы	7 (1,2%)
Бронхиальная астма	4 (0,7%)
Бронхит хронический	1 (0,2%)
Объемное образование в легком	1 (0,2%)
Хроническая обструктивная болезнь легких	1 (0,2%)
Нарушения со стороны иммунной системы	5 (0,8%)
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки	14 (2,3%)
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	7 (1,2%)
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	41 (6,8%)
Нарушения со стороны нервной системы	23 (3,8%)
Нарушения со стороны органа зрения	53 (8,7%)
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	4 (0,7%)
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	13 (2,1%)

РШСИ, то для анализа использовалась самая поздняя из них. За период наблюдения среднее значение РШСИ оставалось стабильным, демонстрируя минимальные изменения с 5,44 ($\pm 0,998$) баллов на дату начала лечения до 5,49 ($\pm 1,026$) баллов в период с 6–12 месяцев и до 5,58 ($\pm 1,028$) баллов через 2 года от старта терапии. Среднее изменение балла РШСИ относительно РШСИ на начало лечения составило 0,06 ($\pm 0,29$) балла через 6 мес.

Сопутствующее состояние	Количество и доля пациентов
Всего пациентов	308 (50,8%)
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	25 (4,1%)
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	21 (3,5%)
Нарушения со стороны сердца	76 (12,5%)
Гипертоническая болезнь с преимущественным поражением сердца	64 (10,6%)
Желудочковая тахикардия	1 (0,2%)
Инфаркт миокарда	1 (0,2%)
Ишемия миокарда	5 (0,8%)
Кардиомиопатия	2 (0,3%)
Миокардиальный фиброз	3 (0,5%)
Нарушения ритма сердца (неуточненные)	1 (0,2%)
Недостаточность митрального клапана	1 (0,2%)
Недостаточность трехстворчатого клапана	1 (0,2%)
Предсердная тахикардия	1 (0,2%)
Пролапс митрального клапана	2 (0,3%)
Пролапс трехстворчатого клапана	1 (0,2%)
Сердечная недостаточность	1 (0,2%)
Синдром Вольфа – Паркинсона – Уайта	1 (0,2%)
Тахикардия	2 (0,3%)
Трепетание предсердий	1 (0,2%)
Фибрилляция предсердий	1 (0,2%)
Хроническая сердечная недостаточность	2 (0,3%)
Экстрасистолы	2 (0,3%)
Нарушения со стороны сосудов	52 (8,6%)
Психические расстройства	8 (1,3%)
Травмы, интоксикации и осложнения процедур	4 (0,7%)
Хирургические и медицинские процедуры	12 (2,0%)
Эндокринные нарушения	43 (7,1%)

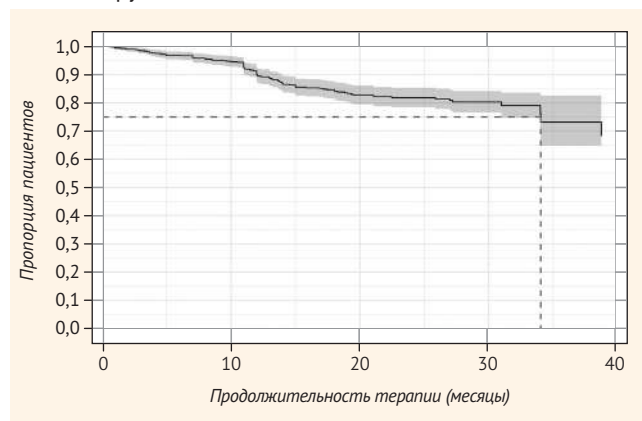
терапии ($n = 195$), 0,06 ($\pm 0,32$) балла – через 6–12 мес. терапии ($n = 381$), 0,10 ($\pm 0,42$) балла – через 12–18 мес. терапии ($n = 277$) и 0,13 ($\pm 0,47$) балла – через 18–24 мес. терапии ($n = 220$). Динамика среднего значения РШСИ на фоне терапии сипонимодом показана на рис. 5.

Оценка СЧО. Данные, полученные в ходе исследования, отражали изменение СЧО у пациентов с ВПРС в течение 1 года до начала лечения и в течение 2 лет

● **Таблица 4.** Медицинский анамнез
● **Table 4.** Medical history

Заболевание/Процедура	Количество (%)
Всего пациентов	62 (10,2%)
Врожденные и генетические нарушения	1 (0,2%)
Новообразования	5 (0,8%)
Аденома слюнной железы	1 (0,2%)
Лейомиома матки	2 (0,3%)
Рак желудка	1 (0,2%)
Рак кожи	1 (0,2%)
Желудочно-кишечные нарушения	1 (0,2%)
Инфекции и инвазии	9 (1,5%)
Нарушения со стороны дыхательной системы	1 (0,2%)
Нарушения со стороны иммунной системы	5 (0,8%)
Нарушения со стороны нервной системы	3 (0,5%)
Нарушения со стороны органа зрения	2 (0,3%)
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	1 (0,2%)
Нарушения со стороны репродуктивной системы	2 (0,3%)
Нарушения со стороны сердца	1 (0,2%)
Инфаркт миокарда	1 (0,2%)
Нарушения со стороны сосудов	1 (0,2%)
Психические расстройства	1 (0,2%)
Травмы и осложнения	7 (1,2%)
Хирургические и медицинские процедуры	37 (6,1%)

● **Рисунок 4.** Кривая Каплана – Мейера для длительности терапии sipонимодом
● **Figure 4.** Kaplan – Meier curve for the duration of siponimod therapy



на фоне терапии sipонимодом. Данные по СЧО в течение года до старта терапии были получены для 606 пациентов, на месяце 12 – для 570, на месяце 24 – для 290 пациентов. Через 12 мес. от начала лечения СЧО снизилась на 77% и составила 0,032 ($\pm 0,18$) по сравнению с 0,14 ($\pm 0,43$) в течение 1 года до старта терапии. Через

● **Таблица 5.** Терапия sipонимодом
● **Table 5.** Siponimod therapy

Длительность терапии	6 мес. после ИД	12 мес. после ИД	18 мес. после ИД	24 мес. после ИД
Терапия sipонимодом				
Нет данных	1*	198*	350*	488*
Продолжается	574	393	245	113
Временные перерывы	25	14	13	2
Изменение дозировки	10	9	3	2
НЯ	10	8	3	2
Другая	0	1	0	0
Прекращено	31	15	11	5
Нет данных	0	0	0	0
Недостаточная эффективность	1	2	2	3
НЯ	4	3	2	1
Отсутствие препарата/ трудности с доступом к препарату/ административная причина	21	5	1	0
Желание пациента или его законного представителя	4	3	1	0
Низкая комплаентность пациента	1	1	2	1
Другая	0	1	3	0

* Общее число пациентов с отсутствующими данными на соответствующую временную точку в связи с меньшей продолжительностью терапии.

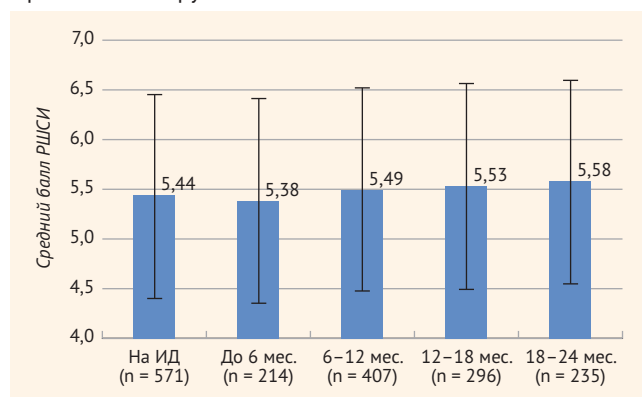
24 мес. СЧО оставалась низкой и составила 0,062 ($\pm 0,27$), что на 56% ниже СЧО до начала лечения.

Оценка 6м-ППИ. У 518 из 606 пациентов (85,5%) пациентов отсутствовало подтвержденное 6-месячное прогрессирование инвалидизации (6м-ППИ) за весь период наблюдения в рамках исследования. Стоит отметить, что у 6 (1%) пациентов 6м-ППИ было подтверждено в течение первых 6 мес. терапии. Для оценки эффективности терапии в отношении прогрессирования инвалидизации было принято решение о дополнительном построении кривой Каплана – Мейера. Согласно анализу Каплана – Мейера, кумулятивный риск 6м-ППИ достигал 25% к 27-му месяцу лечения (95% ДИ: 24–38 мес.); медиана достигнута не была. Кривая Каплана – Мейера для 6м-ППИ представлена на рис. 6.

Радиологическая активность. На дату начала терапии данные МРТ были получены для 585 (96,5%) пациентов; из них у 68 (11,6%) пациентов были выявлены Gd+ T1-очаги, тогда как у 517 (88,4%) контрастные очаги отсутствовали. На фоне терапии sipонимодом отмечено уменьшение доли пациентов с контрастными очагами до 9% (10/107 пациентов с выполненными МРТ) в первые 6 мес., до 7%

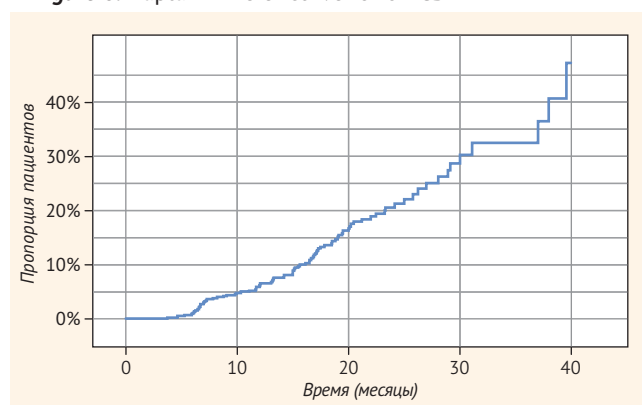
● **Рисунок 5.** Динамика среднего значения расширенной шкалы статуса инвалидизации (РШСИ) на фоне терапии siponimодом

● **Figure 5.** Changes in the mean (EDSS) scores during siponimod therapy



● **Рисунок 6.** График Каплана – Мейера для подтвержденно-го прогрессирования инвалидизации в течение 6 месяцев (6м-ППИ)

● **Figure 6.** Kaplan – Meier curve for 6mCDP



(12/168 пациентов) – в период 6–12 мес., до 4% (5/122 пациента) – в промежутке от 12 до 18 мес. и отсутствием пациентов с контрастными очагами в период 18–24 мес. от начала лечения (данные получены для 76 пациентов). Доля пациентов с признаками активности по МРТ (новые очаги и/или увеличивающиеся очаги в T2-ВИ и/или наличие Gd+ T1-очагов) также уменьшилась на фоне терапии siponимодом и составила 18,7% (20/107 пациентов) в периоде до 6 мес., 13,1% (22/168 пациентов) – в промежутке 6–12 мес., 9,8% (12/122 пациента) – в период 12–18 мес. и 3,9% (3/76) – к 2 годам от начала лечения.

В рамках исследования также планировалось оценить динамику когнитивных нарушений у пациентов с ВПРС на терапии siponимодом. К сожалению, ограниченное количество данных и отсутствие информации о методе оценки когнитивных функций не позволили интерпретировать результаты.

Безопасность терапии

НЯ. За весь период наблюдения 334 (55,1%) пациента испытали 671 НЯ. У 316 (52,1%) пациентов НЯ были расценены как связанные с препаратом, тогда как у 55 (9,1%) – не связанные. Легкие НЯ преобладали в структуре всех НЯ и составили 470 (70%) событий. Умеренные НЯ

встречались в 28% случаев и составили 188 событий, тогда как тяжелые НЯ были редкими – 13 случаев (2%) всех НЯ. В течение 24 мес. терапии 10 (1,7%) пациентов были вынуждены прекратить терапию sipонимодом в связи с НЯ. Наибольшее количество НЯ (371 событие) отмечалось в первые 6 мес. терапии у 234 (38,6%) пациентов, из них у 219 (36,1%) пациентов они были связаны с приемом sipонимода. В течение последующего периода наблюдения число пациентов с НЯ значительно уменьшилось. Сводная информация о количестве НЯ и их связи с sipонимодом представлена в *табл. 6*.

Самыми частыми НЯ, связанными с терапией sipонимодом, были лимфопения, брадикардия и повышение печеночных ферментов. Лимфопения регистрировалась в течение всего периода наблюдения. В первые 6 мес. терапии выявлено 133 случая лимфопении, которая разрешилась у 26 (4,3%), а продолжалась у 104 (17,2%) пациентов. К 12-му месяцу терапии число пациентов с лимфопенией снизилось и составило 13 (2,1%) пациентов с разрешившимся НЯ и 47 (7,8%) – с продолжающимся. В период 12–18 мес. лимфопения отмечалась только у 21 (3,5%) пациента: у 4 (0,7%) – завершившаяся и у 17 (2,8%) – продолжающаяся. После 18 мес. у 7 (1,2%) пациентов лимфопения разрешилась, а у 14 (2,3%) – продолжалась. Брадикардия в первые 6 мес. терапии отмечалась часто у 40 (6,6%) пациентов; все случаи были завершившимися. В последующем наблюдался только 1 случай брадикардии в период после 18 мес. Повышение печеночных ферментов регистрировалось у пациентов в течение всего периода наблюдений и составило 41 событие в период до 6 мес., 40 случаев в промежутке 6–12 мес., 14 и 13 событий в период 12–18 мес. и после 18 мес. соответственно. Стоит отметить, что за весь период наблюдения было выявлено только 3 случая инфекционных заболеваний, связанных с приемом sipонимода, 1 случай одышки и ни одного случая макулярного отека. В *табл. 7* представлены НЯ, связанные с терапией sipонимодом и представляющие особый исследовательский интерес при применении модуляторов S1P-рецепторов.

СНЯ. Всего было репортировано о 22 СНЯ (3,3% всех случаев НЯ). 12/22 (54,5%) события были связаны с sipонимодом, по мнению врача. В *табл. 8* представлены все СНЯ, связанные с терапией sipонимодом, 11 – разрешившиеся и 1 – продолжающееся. Неизвестно, стали ли СНЯ причиной прекращения терапии.

За период наблюдения не было выявлено ни одного случая нового онкологического заболевания. В ходе терапии была зафиксирована 1 беременность, завершившаяся искусственным прерыванием (в течение первых 6 мес. лечения). Согласно полученным данным, был зарегистрирован летальный исход у одного пациента, расцененный врачом-исследователем как не связанный с применением sipонимода.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное ретроспективное многоцентровое исследование является первым и крупнейшим анализом применения sipонимода у пациентов с ВПРС в реальной клинической практике в Российской Федерации. Полученные

● **Таблица 6.** Нежелательные явления и их связь с сипонимодом
 ● **Table 6.** Adverse events and their association with siponimod

Связь с ИП	0–6 мес.		6–12 мес.		12–18 мес.		После 18		Весь период наблюдения	
	Пациентов (%)	Событий	Пациентов (%)	Событий	Пациентов (%)	Событий	Пациентов (%)	Событий	Пациентов (%)	Событий
Несвязанное	26 (4,3%)	41	20 (3,3%)	30	17 (2,8%)	19	12 (2,0%)	19	55 (9,1%)	109
Связанное	219 (36,1%)	330	84 (13,9%)	136	35 (5,8%)	48	35 (5,8%)	48	316 (52,1%)	562
ВСЕГО	234 (38,6%)	371	101 (16,7%)	166	47 (7,8%)	67	44 (7,3%)	67	334 (55,1%)	671

данные демонстрируют эффективность препарата в отношении как воспалительной активности заболевания, так и контроля прогрессирования инвалидизации, сопоставимую с данными международных исследований [11, 12, 22].

Получены демографические и клинические данные пациентов, на основании которых может быть составлен профиль пациента с ВПРС, которому была назначена терапия сипонимодом в реальной клинической практике в России. Преимущественно это пациенты старше 40 лет и с продолжительностью заболевания более 12 лет (медиана 16,8 года), чаще женщины (64,9%). У большинства пациентов (76,4%) заболевание протекало без обострений, и отмечался высокий уровень инвалидизации (среднее значение по РШСИ – 5,44 балла). Подавляющему числу пациентов (84,8%), которые получали ПИТРС ранее, сипонимод был показан в связи с неэффективностью предыдущего ПИТРС, при этом 24% из них получали терапию ПИТРС 2-й линии до назначения сипонимода. Следует подчеркнуть тот факт, что 52 (8,6%) пациента с ВПРС были наивными, т. е. не получали иммуномодулирующую терапию рассеянного склероза ранее, несмотря на значительные успехи в развитии ранней диагностики РС, увеличение осведомленности среди специалистов здравоохранения и доступность терапии в настоящий момент. Значительная доля пациентов имела сопутствующие состояния, включая сердечно-сосудистые заболевания, в т. ч. аритмии сердца и ишемию миокарда, болезни ЖКТ и глаз и эндокринные нарушения. Небольшое количество пациентов имели анамнез онкологического заболевания, что не повлияло на решение врача на назначение сипонимода.

В ходе исследования установлен высокий процент пациентов (85,5%), получавших сипонимод, у которых отсутствовало подтвержденное 6-месячное прогрессирование инвалидизации в течение всего периода наблюдения. Стоит отметить, что 6 (1%) пациентам 6м-ППИ было установлено в первые 6 мес. лечения. С учетом того, что для подтверждения 6-месячного прогрессирования инвалидизации требуется более 6 мес., т. к. сначала фиксируется нарастание общего балла РШСИ, а затем его подтверждение через 6 мес., то, вероятно, у данных пациентов прогрессирование по РШСИ произошло до начала терапии сипонимодом. Кривая Каплана – Мейера для 6м-ППИ показала, что риск 6м-ППИ для 25% пациентов был достигнут к 27 мес., что дольше, чем в исследовании EXPAND, в котором для пациентов в группе сипонимода он составил 21 мес., а в группе плацебо – 13,6 мес. [12]. Среднее изменение балла EDSS составило 0,13 за 2 года лечения, что существенно ниже ожидаемых темпов прогрессирования без влияния терапии [23–25].

Важным критерием эффективности терапии является снижение воспалительной активности заболевания.

● **Таблица 7.** Нежелательные явления, связанные с терапией сипонимодом и представляющие особый исследовательский интерес при применении модуляторов S1P-рецепторов (число событий)

● **Table 7.** Siponimod-associated AE of particular research interest during therapy with S1P receptor modulators (number of events)

Нежелательные явления	0–6 мес.	6–12 мес.	12–18 мес.	> 18 мес.	Всего
Всего НЯ, связанных с терапией сипонимодом	330	136	48	48	562
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	163	85	29	30	307
Лимфопения	133	60	21	24	238
Лейкопения	30	22	7	6	65
Повышение печеночных ферментов	41	40	14	13	108
Нарушения со стороны сердца	43	3	0	3	49
Брадикардия	40	0	0	1	41
Тахикардия	1	0	0	0	1
Токсическая кардиомиопатия	1	0	0	0	1
Фибрилляция предсердий	1	0	0	2	3
Дискомфорт в области сердца	0	1	0	0	1
Острый инфаркт миокарда	0	1	0	0	1
Сердечная недостаточность острая	0	1	0	0	1
Желудочно-кишечные нарушения	16	0	0	0	16
Тошнота	11	0	0	0	11
Инфекции и инвазии	2	0	1	0	3
Нарушения со стороны органа зрения	2	0	0	0	2
Уменьшение остроты зрения	2	0	0	0	2
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	1	0	0	0	1
Одышка	1	0	0	0	1

Значимое снижение СЧО и уменьшение радиологической активности у пациентов на фоне лечения подтверждает обоснованность терапии сипонимодом при ВПРС с признаками активности заболевания.

Полученные данные о частоте развития НЯ и СНЯ, связанных с терапией сипонимодом, не противоречили имеющимся данным, полученным в рандомизированном

● **Таблица 8.** Серьезные нежелательные явления (СНЯ), связанные с сипонимодом

● **Table 8.** Serious adverse events (SAEs) associated with siponimod

СНЯ	Время выявления	Степень тяжести	Разрешено	Число пациентов	Количество событий
Бактериальная пневмония	0–6 мес.	умеренная	да	1	1
Мышечные спазмы	0–6 мес.	тяжелая	да	1	1
Токсическая кардиомиопатия	0–6 мес.	умеренная	да	1	1
Повышение артериального давления	0–6 мес.	умеренная	нет	1	1
Острый инфаркт миокарда	6–12 мес.	умеренная	да	1	1
Острая сердечная недостаточность	6–12 мес.	тяжелая	да	1	1
Гипертензия, Гипертонический криз	6–12 мес.	тяжелая	да	1	2
Лейкопения	12–18 мес.	тяжелая	да	1	1
Генерализованный судорожный приступ	12–18 мес.	тяжелая	да	1	1
Фибрилляция предсердий	после 18 мес.	умеренная	да	1	2

платцебо-контролируемом исследовании EXPAND, но дополняли такие данные и отражали специфику профиля безопасности у российских пациентов с ВПРС в условиях реальной клинической практики [11]. Наиболее частыми НЯ стали лимфопения и брадикардия, что требует строгого соблюдения разработанного плана управления рисками во время лечения. СНЯ отмечались редко (3,3% всех случаев НЯ), большинство из них завершились. Особого внимания заслуживает отсутствие случаев развития прогрессирующей мультифокальной

лейкоэнцефалопатии, что описано для других высокоэффективных ПИТРС [26]. Также за период наблюдений не было получено данных о новых онкологических заболеваниях и новообразованиях на фоне терапии.

Особенностью исследуемой популяции стало позднее начало терапии сипонимодом (медиана длительности заболевания – 16,8 года) и высокая частота применения других ПИТРС ранее (91,4%). Данные соотносятся с реальной клинической практикой, где сипонимод в основном назначается при неэффективности других ПИТРС [27].

Основными ограничениями исследования стали ретроспективный дизайн и сложности сбора информации в условиях реальной клинической практики (часть данных отсутствует, широко варьируются рамки визитов пациентов в центры, а также сроки проведения инструментальных обследований).

ВЫВОДЫ

Результаты исследования демонстрируют эффективность и безопасность применения сипонимода в реальной клинической практике для лечения пациентов с ВПРС в России как в качестве препарата первого выбора, так и в случаях неэффективности или непереносимости ранее назначенных ПИТРС. Полученные результаты подтверждают целесообразность назначения сипонимода при ВПРС, включая пациентов с клинической и радиологической активностью, и подчеркивают необходимость дальнейших исследований для оценки долгосрочных эффектов терапии и оптимизации стратегий перехода с целью лучшего контроля заболевания.



Поступила / Received 03.06.2025

Поступила после рецензирования / Revised 25.06.2025

Принята в печать / Accepted 02.07.2025

Список литературы / References

1. Хачанова НВ, Евдошенко ЕП, Скоромец АА, Пронин ИН, Гузева ВИ, Алифиров ВМ и др. *Рассеянный склероз: клинические рекомендации*. М.; 2022. 121 с. Режим доступа: http://disuria.ru/_ld/12/1226_kr22G35p0MZ.pdf.
2. Hauser S, Cree B. Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. *Am J Med*. 2020;133(12):1380–1390. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2020.05.049>.
3. Бойко АН, Гусев ЕИ. Современные алгоритмы диагностики и лечения рассеянного склероза, основанные на индивидуальной оценке состояния пациента. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2017;117(2-2):92–106. <https://doi.org/10.17116/jnevro20171172292-106>.
4. Игнатьева ВИ, Деркач ЕВ. Вторично-прогрессирующий рассеянный склероз: оценка численности популяции пациентов и лекарственного обеспечения в Российской Федерации. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2021;43(2):38–43. <https://doi.org/10.17116/medtech20214302138>.
5. Ignatyeva VI, Derkach EV. Secondary progressive multiple sclerosis: number of patients and public drug supply in Russia. *Medical Technologies. Assessment and Choice*. 2021;43(2):38–43. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/medtech20214302138>.
6. Caseby SCL, Woodhouse FA, Montgomery SM, Kroes MA, Duddy ME. Transition to secondary progressive multiple sclerosis: The consequences for patients and healthcare systems, a healthcare professional survey. *Health Sci Rep*. 2022;5(1):e474. <https://doi.org/10.1002/hsr.2474>.
7. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*. 2014;83(3):278–286. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000560>.
8. Ziemssen T, Bhan V, Chataway J, Chitnis T, Cree BAC, Havrdova EK et al. Secondary Progressive Multiple Sclerosis: A Review of Clinical Characteristics, Definition, Prognostic Tools, and Disease-Modifying Therapies. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2023;10:e200064. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000064>.
9. 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>.
10. Wiendl H, Meuth SG. Pharmacological Approaches to Delaying Disability Progression in Patients with Multiple Sclerosis. *Drugs*. 2015;75(9):947–977. <https://doi.org/10.1007/s40265-015-0411-0>.
11. Kapoor R, Ho PR, Campbell N, Chang I, Deykin A, Forrestal F 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;17(5):405–415. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30069-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30069-3).
12. Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC, Fox RJ, Giovannoni G, Gold R et al. 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).
13. Cree BAC, Arnold DL, Fox RJ, Gold R, Vermersch P, Benedict RH et al. Long-term efficacy and safety of siponimod in patients with secondary progres-

- sive multiple sclerosis: Analysis of EXPAND core and extension data up to >5 years. *Mult Scler*. 2022;28(10):1591–1605. <https://doi.org/10.1177/13524585221083194>.
13. Краснов ВС, Колонтарева ЮМ. Сипонимод: новый взгляд на терапию заболевания. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(7):124–129. <https://doi.org/10.17116/jnevro2021121071124>.
Krasnov VS, Kolontareva YuM. Siponimod: a new view at the therapy of secondary progressive multiple sclerosis. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(7):124–129. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro2021121071124>.
 14. Коробко ДС, Архипов ИЕ, Прокаева АИ, Третьякова ЕВ. Случаи первых пациентов на таргетной терапии вторично-прогрессирующего рассеянного склероза в России. *Consilium Medicum*. 2023;25(2):95–100. <https://doi.org/10.26442/20751753.2023.2.202229>.
Korobko DS, Arkhipov IE, Prokaeva AI, Tretyakova EV. The first cases of using targeted therapy for secondary progressive multiple sclerosis in Russia. Case report. *Consilium Medicum*. 2023;25(2):95–100. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20751753.2023.2.202229>.
 15. Public Policy Committee, International Society of Pharmacoeconomics. Guidelines for good pharmacoepidemiology practices (GPP). *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2016;25(1):2–10. <https://doi.org/10.1002/pds.3891>.
 16. Vandenbroucke JP, von Elm E, Altman DG, Gøtzsche PC, Mulrow CD, Pocock SJ et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. *PLoS Med*. 2007;4(10):e297. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0040297>.
 17. Степанова АД, Евдосенко ЕП, Шумилина МВ, Коробко ДС, Барабанова МА, Аброскина МВ и др. Валидация расширенной шкалы статуса инвалидизации (РСШИ) на русском языке для пациентов с рассеянным склерозом в Российской Федерации. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2023;45(1):41–49. <https://doi.org/10.17116/medtech20234501141>.
Stepanova AD, Evdoshenko EP, Shumilina MV, Korobko DS, Barabanova MA, Abroskina MV et al. Validation of Russian-language version of the Expanded Disability Status Scale (EDSS) for patients with multiple sclerosis in the Russian Federation. *Medical Technologies. Assessment and Choice*. 2023;45(1):41–49. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/medtech20234501141>.
 18. Tornio A, Backman JT. Cytochrome P450 in Pharmacogenetics: An Update. *Adv Pharmacol*. 2018;83:3–32. <https://doi.org/10.1016/bs.apha.2018.04.007>.
 19. Karnes JH, Rettie AE, Somogyi AA, Huddart R, Fohner AE, Formea CM et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2C9 and HLA-B Genotypes and Phenytoin Dosing: 2020 Update. *Clin Pharmacol Ther*. 2021;109(2):302–309. <https://doi.org/10.1002/cpt.2008>.
 20. Sychev DA, Shuev GN, Suleymanov SS, Ryzhikova KA, Mirzaev KB, Grishina EA et al. SLC01B1 gene polymorphism frequency in Russian and Nanaipopulations. *Pharmgenomics Pers Med*. 2017;10:93–99. <https://doi.org/10.2147/PGPM.S129665>.
 21. Díaz-Villamarín X, Pinar-Morales R, Barrero-Hernández FJ, Antúñez-Rodríguez A, Cabeza-Barrera J, Morón-Romero R. Pharmacogenetics of siponimod: A systematic review. *Biomed Pharmacother*. 2022;153:113536. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113536>.
 22. Евдосенко ЕП, Неофидов НА, Бахтиярова КЗ, Давыдовская МВ, Каирбекова ЕИ, Колонтарева ЮМ и др. Эффективность и безопасность сипонимода у пациентов с вторично-прогрессирующим рассеянным склерозом в российской популяции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2019;119(10-2):110–119. <https://doi.org/10.17116/jnevro2019119102110>.
Evdoshenko EP, Neofidov NA, Bakhtiarova KZ, Davydovskaya MV, Kairbekova EI, Kolontareva YuM et al. The efficacy and safety of siponimod in the Russian population of patients with secondary progressive multiple sclerosis. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2019;119(10-2):110–119. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro2019119102110>.
 23. Tremlett H, Zhao Y, Devonshire V. Natural history of secondary-progressive multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2008;14(3):314–324. <https://doi.org/10.1177/1352458507084264>.
 24. Confavreux C, Vukusic S, Moreau T, Adeleine P. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2000;343(20):1430–1438. <https://doi.org/10.1056/NEJM200011163432001>.
 25. Ebers GC. The natural history of multiple sclerosis. *Neural Sci*. 2000;21(4):815–817. <https://doi.org/10.1007/s100720070018>.
 26. Sriwastava S, Kataria S, Srivastava S, Kazemlou S, Gao S, Wen S et al. Disease-modifying therapies and progressive multifocal leukoencephalopathy in multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *J Neuroimmunol*. 2021;360:577721. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2021.577721>.
 27. Regner-Nelke L, Pawlitzki M, Willison A, Rolfes L, Oezalp S, Nelke C et al. Real-world evidence on siponimod treatment in patients with secondary progressive multiple sclerosis. *Neurol Res Pract*. 2022;4(1):55. <https://doi.org/10.1186/s42466-022-00219-3>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – М.В. Давыдовская, Н.Ш. Арзуманян, Е.А. Дубченко, В.Б. Сосина, М.В. Шумилина, Е.В. Кривомлиная, Л.Ю. Горшкова, М.В. Сутормин, А.А. Соколова, К.З. Бахтиярова, А.В. Лелюхина, М.С. Черепянский, Е.П. Евдосенко

Концепция и дизайн исследования – М.В. Давыдовская

Написание текста – М.В. Давыдовская

Сбор и обработка материала – М.В. Давыдовская, Н.Ш. Арзуманян, Е.А. Дубченко, В.Б. Сосина, М.В. Шумилина, Е.П. Кривомлиная, Л.Ю. Горшкова, М.В. Сутормин, А.А. Соколова, К.З. Бахтиярова, А.В. Лелюхина, М.С. Черепянский, Е.П. Евдосенко

Обзор литературы – М.В. Давыдовская, Е.П. Евдосенко

Анализ материала – М.В. Давыдовская

Редактирование – М.В. Давыдовская, Н.Ш. Арзуманян, Е.А. Дубченко, В.Б. Сосина, М.В. Шумилина, Е.В. Кривомлиная, Л.Ю. Горшкова, М.В. Сутормин, А.А. Соколова, К.З. Бахтиярова, А.В. Лелюхина, М.С. Черепянский, Е.П. Евдосенко

Утверждение окончательного варианта статьи – М.В. Давыдовская, Е.П. Евдосенко

Contribution of authors:

Concept of the article – Maria V. Davydovskaia, Narine Sh. Arzumanyan, Ekaterina A. Dubchenko, Veronika B. Sosina, Maria V. Shumilina, Elena V. Krivomlina, Lyudmila Yu. Gorshkova, Maksim V. Sutormin, Azaliya A. Sokolova, Klara Z. Bakhtiyarova, Alina V. Lelyukhina, Maksim S. Cherepyansky, Evgeniy P. Evdoshenko

Study concept and design – Maria V. Davydovskaia

Text development – Maria V. Davydovskaia

Collection and processing of material – Maria V. Davydovskaia, Narine Sh. Arzumanyan, Ekaterina A. Dubchenko, Veronika B. Sosina, Maria V. Shumilina, Elena V. Krivomlina, Lyudmila Yu. Gorshkova, Maksim V. Sutormin, Azaliya A. Sokolova, Klara Z. Bakhtiyarova, Alina V. Lelyukhina, Maksim S. Cherepyansky, Evgeniy P. Evdoshenko

Literature review – Maria V. Davydovskaia, Evgeniy P. Evdoshenko

Material analysis – Maria V. Davydovskaia

Editing – Maria V. Davydovskaia, Narine Sh. Arzumanyan, Ekaterina A. Dubchenko, Veronika B. Sosina, Maria V. Shumilina, Elena V. Krivomlina, Lyudmila Yu. Gorshkova, Maksim V. Sutormin, Azaliya A. Sokolova, Klara Z. Bakhtiyarova, Alina V. Lelyukhina, Maksim S. Cherepyansky, Evgeniy P. Evdoshenko

Approval of the final version of the article – Maria V. Davydovskaia, Evgeniy P. Evdoshenko

Информация об авторах:

Давыдовская Мария Вафаевна, д.м.н., врач-невролог межклубного отделения рассеянного склероза, Городская клиническая больница №24; 127015, Россия, Москва, ул. Писцовая, д. 10; заместитель директора по науке, Научно-практический центр клинко-экономического анализа; 143403, Россия, Московская обл., Красногорск, ул. Карбышева, д. 4а; <https://orcid.org/0000-0002-8294-0893>; mdavydovskaya@gmail.com

Арзумян Наринэ Шагеновна, к.м.н., заведующая межклубным отделением рассеянного склероза, врач-невролог, Городская клиническая больница имени В.М. Буянова; 115516, Россия, Москва, ул. Бакинская, д. 26; <https://orcid.org/0000-0002-7952-9390>; naraar@yandex.ru
Дубченко Екатерина Александровна, заведующая межклубным отделением рассеянного склероза, врач-невролог, Городская клиническая больница имени В.В. Вересаева; 127644, Россия, Москва, ул. Лобненская, д. 10; <https://orcid.org/0000-0002-2503-355X>; katya.dubchenko@gmail.com

Сосина Вероника Борисовна, к.м.н., врач-невролог межклубного отделения рассеянного склероза, Городская клиническая больница №24; 127015, Россия, Москва, ул. Писцовая, д. 10; <https://orcid.org/0009-0006-6130-5360>; vibis@yandex.ru

Шумилина Мария Васильевна, к.м.н., заведующая амбулаторно-консультативным отделением, Санкт-Петербургский городской центр рассеянного склероза; 197110, Россия, Санкт-Петербург, проспект Динамо, д. 11; доцент кафедры неврологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; <https://orcid.org/0000-0001-7439-2690>; maria_shumilina@yahoo.com

Криволилина Елена Владимировна, врач-невролог неврологического отделения, Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 имени профессора С.В. Очаповского; 350086, Россия, Краснодар, ул. 1 Мая, д. 167; <https://orcid.org/0009-0004-3190-2653>; krivomlinaelena@gmail.com

Горшкова Людмила Юрьевна, заведующая межклубным отделением рассеянного склероза, врач-невролог, Городская клиническая больница №15 имени О.М. Филатова; 111539, Россия, Москва, ул. Вешняковская, д. 23; <https://orcid.org/0009-0001-9321-9305>; ludmila.166@mail.ru

Сутормин Максим Викторович, руководитель службы неврологии и реабилитации, врач-невролог, Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2; <https://orcid.org/0009-0004-8742-6182>; nevrogkb@yandex.ru

Соколова Азалия Айсаровна, к.м.н., доцент, заведующая окружным центром рассеянного склероза, врач-невролог, Окружная клиническая больница; 628011, Россия, Ханты-Мансийский АО – Югра, Ханты-Мансийск, ул. Калинина, д.40; <https://orcid.org/0000-0001-5258-0017>; sokolovaaz@mail.ru

Бахтиярова Клара Закиевна, д.м.н., профессор, профессор кафедры неврологии, Башкирский государственный медицинский университет; 450450008, Россия, Республика Башкирия, Уфа, ул. Ленина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0003-0982-4324>; bsmu-neuro@yandex.ru

Лелюхина Алина Владимировна, заведующая отделением с реабилитационными койками для пациентов с нарушениями ЦНС, врач-невролог, Пензенская областная клиническая больница имени Н.Н. Бурденко; 440026, Россия, Пенза, ул. Лермонтова, д. 28; <https://orcid.org/0009-0009-8805-4129>; alina864@yandex.ru

Черепянский Максим Сергеевич, заместитель главного врача, руководитель регионального сосудистого центра; Коми республиканская клиническая больница; 167004, Россия, Республика Коми, Сыктывкар, ул. Пушкина, д. 114; <https://orcid.org/0000-0002-3514-8676>; mcherepyanskiy@yandex.ru

Евдосенко Евгений Петрович, к.м.н., руководитель, Санкт-Петербургский городской центр рассеянного склероза; 197110, Россия, Санкт-Петербург, проспект Динамо, д. 11; <https://orcid.org/0000-0002-8006-237X>; e.evdoshenko@centrem.com

Information about the authors:

Maria V. Davydovskaia, Dr. Sci. (Med.), Neurologist of the Intercircular Department of Multiple Sclerosis, City Clinical Hospital No. 24; 10, Pisto-vaya St., Moscow, 127015, Russia; Deputy Director for Science, Scientific and Practical Center for Clinical and Economic Analysis; 4a, Kar-byshev St., Krasnogorsk, Moscow Region, 143403, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8294-0893>; mdavydovskaya@gmail.com

Narine Sh. Arzumanyan, Cand. Sci. (Med.), Head of the District Department of Multiple Sclerosis, Neurologist, Buyanov City Clinical Hospital; 26, Bakinskaya St., Moscow, 115516, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7952-9390>; naraar@yandex.ru

Ekaterina A. Dubchenko, Head of the District Department of Multiple Sclerosis, Veresaev City Clinical Hospital; 10, Lobnenskaya St., Moscow, 127644, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2503-355X>; katya.dubchenko@gmail.com

Veronika B. Sosina, Cand. Sci. (Med.), Neurologist of the Intercircular Department of Multiple Sclerosis, City Clinical Hospital No. 24; 10, Pisto-vaya St., Moscow, 127015, Russia; <https://orcid.org/0009-0006-6130-5360>; vibis@yandex.ru

Maria V. Shumilina, Cand. Sci. (Med.), Head of the Outpatient Advisory Department, St Petersburg City Center for Multiple Sclerosis; 11, Dynamo Ave., St Petersburg, 197110, Russia; Associate Professor of the Department of Neurology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7439-2690>; maria_shumilina@yahoo.com

Elena V. Krivomlina, Neurologist of the Neurological Department, Scientific Research Institute – Regional Clinical Hospital No. 1 named after Professor S.V. Ochapovsky; 167, 1st May St., Krasnodar, 350086, Russia; <https://orcid.org/0009-0004-3190-2653>; krivomlinaelena@gmail.com

Lyudmila Yu. Gorshkova, Head of the District Department of Multiple Sclerosis, Neurologist, Filatov City Clinical Hospital No. 15; 23, Veshnya-kovskaya St., Moscow, 111539, Russia; <https://orcid.org/0009-0001-9321-9305>; ludmila.166@mail.ru

Maksim V. Sutormin, Head of the Neurology and Rehabilitation Service, Neurologist, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky; 61/2, Bldg. 1, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia; <https://orcid.org/0009-0004-8742-6182>; nevrogkb@yandex.ru

Azaliya A. Sokolova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the District Center for Multiple Sclerosis, Neurologist, District Clinical Hospi-tal; 40, Kalinin St., Khanty-Mansiysk AO – Yugra, Khanty-Mansiysk, 628011, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5258-0017>; sokolovaaz@mail.ru

Klara Z. Bakhtiyarova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Neurology, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450008, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0982-4324>; bsmu-neuro@yandex.ru

Alina V. Lelyukhina, Head of the Department with Rehabilitation Beds for Patients with CNS Disorders, Neurologist, Penza Regional Clinical Hospital named after N.N. Burdenko; 28, Lermontov St., Penza, 440026, Russia; <https://orcid.org/0009-0009-8805-4129>; alina864@yandex.ru

Maksim S. Cherepyansky, Deputy Chief Physician, Head of the Regional Vascular Center, Komi Republican Clinical Hospital; 114, Pushkin St., Republic of Komi, Syktuykar, 167004, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3514-8676>; mcherepyanskiy@yandex.ru

Evgeniy P. Evdoshenko, Cand. Sci. (Med.), Director, St Petersburg City Center for Multiple Sclerosis; 11, Dynamo Ave., St Petersburg, 197110, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8006-237X>; e.evdoshenko@centrem.com